

ISSN 2313-2396 (Online)  
ISSN 2313-6693 (Print)



**KARAZIN UNIVERSITY**  
**CLASSICS AHEAD OF TIME**



The Journal of V. N. Karazin  
Kharkiv National University

Series **Medicine**



Вісник Харківського національного  
університету імені В. Н. Каразіна  
серія

**МЕДИЦИНА**

**44'2022**

ISSN 2313-6693

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

**The Journal  
of V. N. Karazin Kharkiv  
National University**

**Series «MEDICINE»**

**Issue 44**

Since 2000

**Вісник Харківського  
національного університету  
імені В. Н. Каразіна**

**Серія «МЕДИЦИНА»**

**Випуск 44**

Започаткована 2000 р.

KHARKIV

2022

Journal contains articles about topical issues of modern experimental and clinical medicine.  
*Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU decision (protocol № 7 from 04.11.2022).*

### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-chief:** *I. V. Belozorov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU  
**Deputy Editor-in-Chief:** *T. I. Liadova*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU,  
*O. I. Tsivenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU.

*J. Alpert*, MD, PhD, Prof., University of Arizona (USA)

*A. Aubert*, MD, PhD, Prof., KU Leuven (Belgium)  
*Yu. V. Avdosyev*, MD, PhD, Prof. SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine»  
*O. M. Fedota*, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*M.G. Grishchenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*H. Hutten*, PhD, Prof., Graz University of Technology (Austria)  
*I. G. Kupnovytska*, MD, PhD, Prof., IFNMU  
*I. V. Linsky*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*O. V. Martynenko*, PhD, Dr.Sci., Prof., V. N. Karazin KhNU  
*T. S. Mishchenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*Ye. Ya. Nikolenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*H. Pastor*, MD, PhD, Prof., University of Barcelona (Spain)  
*M. M. Popov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU  
*P. I. Poteiko*, MD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU

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

*G. Raimondi*, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy)  
*A. Wolfgang*, MD, PhD, Prof., Witten/Herdecke University (Germany)  
*I. A. Zupanets*, MD, PhD, Prof., NUPh

**Executive Secretary:** *M. S. Matvieienko*, MD, PhD, Assoc. Prof.,

#### **Editorial address:**

61022, Ukraine, Kharkiv, Svobody Square, 6,  
V. N. Karazin Kharkiv National University,  
School of Medicine,  
tel./fax (057) 702-04-55, tel. 707-54-50,  
E-mail: [journal.medicine@karazin.ua](mailto:journal.medicine@karazin.ua)  
Articles were internal and external reviewed.  
Certificate about the state registration:  
KV No. 21561-11461 R from 20.08.2015  
The journal is a professional in the field of sciences in Ukraine, category «Б», 22 Health care, Specialties 222 Medicine.  
MES Ukraine Order № 886 of 02.07.2020  
© V. N. Karazin Kharkiv National University, 2022.

Вісник містить статті, про актуальні питання сучасної експериментальної та клінічної медицини.  
*Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 7 від 11.04.2022).*

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

**Головний редактор:** *I. В. Белозьоров*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна  
**Заступник головного редактора:** *Т. І. Лядова*, д.мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна,  
*О. І. Цівенко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

*Дж. Альперт*, д. мед.н., проф., Аризонський університет (США)

*А. Ауберт*, д. мед.н., проф., КУ Лейвен (Бельгія)  
*Ю. В. Авдосьєв*, д.мед.н., проф., ДУ «ІЗНХ імені В. Т. Зайцева НАМНУ»

*О. М. Федота*, д.біол.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна  
*М. Г. Гриценко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна  
*Г. Хуттен*, д. техн.н., проф., Технічний університет Грац (Австрія)

*І. Г. Купновицька*, д. мед.н., проф., ІФНМУ  
*І. В. Лінський*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*О. В. Мартиненко*, д.мат.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна  
*Т. С. Миценко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

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

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

*М. М. Попов*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна  
*П. І. Потейко*, к. мед.н., доцент, ХНУ імені В. Н. Каразіна

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

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

*А. Вольфганг*, д. мед.н., проф., Університет Виттен-Хердеке (Німеччина)

*І. А. Зупанець*, д. мед.н., проф., НФаУ

**Відповідальний секретар:** *М. С. Матвєєнко*, доктор філософії, доцент

#### **Адреса редакційної колегії:**

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6,  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет,  
тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50,  
E-mail: [journal.medicine@karazin.ua](mailto:journal.medicine@karazin.ua)  
Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.  
Свідоцтво про державну реєстрацію:  
КВ № 21561-11461 Р від 20.08.2015  
Наукове фахове видання України, категорії «Б», галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: 222 Медицина.  
Наказ МОН України № 886 від 02.07.2020  
© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2022.

## CONTENTS

## ЗМІСТ

Fundamental researches	Фундаментальні дослідження	
<p><i>Zolochovsky O. O., Parkhomenko S. S., Martynenko O. V.</i>            QUANTUM, MOLECULAR AND CONTINUUM MODELING IN NONLINEAR MECHANICS OF VIRUSES</p>	<p><i>Золочевський О. О., Пархоменко С. С., Мартиненко О. В.</i>            КВАНТОВЕ, МОЛЕКУЛЯРНЕ І КОНТИНУАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ В НЕЛІНІЙНІЙ МЕХАНІЦІ ВІРУСІВ</p>	5
Clinical researches	Клінічні дослідження	
<p><i>Bohmat L., Shevchenko N., Nikonova V., Holovko T., Bessonova I., Fadieieva A.</i>            DYNAMICS OF KIDNEY DISORDERS IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS TAKING INTO ACCOUNT THERAPY RESUME</p>	<p><i>Богмат Л. Ф., Шевченко Н. С., Ніконова В. В., Головка Т. О., Бессонова І. М., Фадєєва А. О.</i>            ДИНАМІКА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ НИРОК У ДІТЕЙ ІЗ ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ З УРАХУВАННЯМ ТЕРАПІЇ</p>	35
<p><i>Bychkova N.</i>            NOSE BLEEDING ON THE BACKGROUND OF ANTITHROMBOTIC THERAPY: FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE AND STOPPING OF BLEEDING</p>	<p><i>Бичкова Н. С.</i>            НОСОВІ КРОВОТЕЧІ НА ФОНІ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧІ</p>	44
<p><i>Lozova Iu.</i>            DETERMINATION OF VESTIBULAR FUNCTION IN CHILDREN WITH PURULENT OTITIS MEDIA</p>	<p><i>Лозова Ю. В.</i>            ВИЗНАЧЕННЯ ВЕСТИБУЛЯРНОЇ ФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ</p>	49
<p><i>Pavliuchenko O. S., Krutko Ye. M., Matvieienko M. S., Pilipenko S. O., Podrez E. V., Shulga M. V., Shulga Y. Ve.</i>            CORRECTION OF HEPATORENAL SYNDROME WITH THE USE METHOD OF INDIRECT ELECTROCHEMICAL DETOXIFICATION IN ONCOLOGICAL PATIENTS ON THE BACKGROUND OF ENTERAL INSUFFICIENCY AFTER MULTI-ORGANIC SURGERIES</p>	<p><i>Павлюченко О. С., Крутько Є. М., Матвієєнко М. С., Пилипенко С. О., Подрез Е. В., Шульга М. В., Шульга Е. В.</i>            КОРЕКЦІЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ ЗА ДОПОМОГОЮ НЕПРЯМОЇ ЕЛЕКТРОХІМІЧНОЇ ДЕТОКСИКАЦІЇ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА ФОНІ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІСЛЯ МУЛЬТИОРГАННИХ ОПЕРАЦІЙ</p>	65
<p><i>Sotnikova-Meleshkina Zhanna, Dudnyk Iryna, Rebrova Yuliia, Arzhannikov Ivan</i>            CHARACTERISTICS OF MENTAL CAPACITY OF SECONDARY SCHOOLCHILDREN IN THE CONDITIONS OF IMPLEMENTATION OF VARIOUS EDUCATIONAL PROGRAMS</p>	<p><i>Сотнікова-Мелешкіна Ж. В., Дудник І. В., Реброва Ю. В., Аржанніков І. С.</i>            ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ СТАРШОКЛАСНИКІВ В УМОВАХ ВПРОВАДЖЕННЯ РІЗНИХ ОСВІТНІХ ПРОГРАМ</p>	76
<p><i>Zolotarova Tetiana, Bilchenko Oleksandr, Volkov Dmytro, Pasyura Igor, Prylutska Kateryna</i>            PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE WITH RETAINED LEFT VENTRICULAR EFFICIENCY AND ASSOCIATED ATRIAL FIBRILATION DEPENDING ON THE METHOD OF HEART RHYTHM CONTROL</p>	<p><i>Золотарьова Т.В., Більченко О.В., Волков Д.Є., Пасюра І. М., Прилуцька К. Ю.</i>            ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕТОДУ КОНТРОЛЮ РИТМУ СЕРЦЯ</p>	90

<b>Original researches</b>	<b>Оригінальні дослідження</b>	
<i>Panchenko T.</i> MODERN METHODS OF SURGICAL HEARING PROSTHESIS	<i>Панченко Т. Ю</i> СУЧАСНІ МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОГО СЛУХОПРОТЕЗУВАННЯ	108
<b>Clinical case</b>	<b>Клінічний випадок</b>	
<i>Holubkina Yevheniia, Skokova Nataliia, Tykhonova Tetiana</i> THE VALUE OF LABORATORY INDICATORS ESTIMATION IN PATIENTS WITH METABOLICALLY HEALTHY OBESITY: ANALYSIS OF A CLINICAL CASE WITH LITERATURE REVIEW	<i>Голубкіна Є. О., Скокова Н. І., Тихонова Т. М.</i> ЗНАЧЕННЯ ОЦІНКИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНО ЗДОРОВИМ ОЖИРІННЯМ: АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ З ОГЛЯДОМ ЛІТЕРАТУРИ	119
<b>Review</b>	<b>Огляд</b>	
<i>Yatsyk Yelyzaveta, Kozlov Oleksandr, Tkachenko Svitlana</i> BIOLOGICAL EFFECTS OF SCHISANDRA CHINENSIS MEDICINES AND PROSPECTS OF THEIR USE IN CLINICAL MEDICINE (LITERATURE REVIEW)	<i>Яцик Є. О., Козлов О. П., Ткаченко С. Г.</i> БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ SCHISANDRA CHINENSIS ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ У КЛІНІЧНІЙ МЕДИЦИНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	127

## Fundamental researches

UDC: 617.3:57.089.67:539.3

DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-01

# QUANTUM, MOLECULAR AND CONTINUUM MODELING IN NONLINEAR MECHANICS OF VIRUSES

**Zolochevsky O. O.**<sup>A,C,D,E,F</sup>, **Parkhomenko S. S.**<sup>B,C,D,E,F</sup>, **Martynenko O. V.**<sup>A,C,D,E,F</sup>

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

**Introduction.** Viruses are a large group of pathogens that have been identified to infect animals, plants, bacteria and even other viruses. The 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 remains a constant threat to the human population. Viruses are biological objects with nanometric dimensions (typically from a few tens to several hundreds of nanometers). They are considered as the biomolecular substances composed of genetic materials (RNA or DNA), protecting capsid proteins and sometimes also of envelopes.

**Objective.** The goal of the present review is to help predict the response and even deconstruction of viruses taking into account the influence of different environmental factors, such as, mechanical loads, thermal changes, electromagnetic field, chemical changes and receptor binding on the host membrane. These environmental factors have significant impact on the virus.

**Materials and methods.** The study of viruses and virus-like structures has been analyzed using models and methods of nonlinear mechanics. In this regard, quantum, molecular and continuum descriptions in virus mechanics have been considered. Application of single molecule manipulation techniques, such as, atomic force microscopy, optical tweezers and magnetic tweezers has been discussed for a determination of the mechanical properties of viruses. Particular attention has been given to continuum damage–healing mechanics of viruses, proteins and virus-like structures. Also, constitutive modeling of viruses at large strains is presented. Nonlinear elasticity, plastic deformation, creep behavior, environmentally induced swelling (or shrinkage) and piezoelectric response of viruses were taken into account. Integrating a constitutive framework into ABAQUS, ANSYS and in-house developed software has been discussed.

**Conclusion.** Link between virus structure, environment, infectivity and virus mechanics may be useful to predict the response and deconstruction of viruses taking into account the influence of different environmental factors. Computational analysis using such link may be helpful to give a clear understanding of how neutralizing antibodies and T cells interact with the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2.

**KEY WORDS:** virus, mechanics, atomic force microscopy, stress, deformation, damage, healing, modeling, simulation

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Zolochevsky Alexander**, D. Sc., Head of Laboratory, Research and Industrial Center «Polytech», 14, O. Yarosha st., Kharkiv, 61145; e-mail: zolochevsky55@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-4292>

**Parkhomenko Sophia**, Researcher, Research and Industrial Center «Polytech», 14, O. Yarosha st., Kharkiv, 61145; e-mail: antiape41@gmail.com

**Martynenko Alexander**, D. Sc., Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

### For citation:

**Zolochevsky OO, Parkhomenko SS, Martynenko OV.** QUANTUM, MOLECULAR AND CONTINUUM MODELING IN NONLINEAR MECHANICS OF VIRUSES. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022; 44; P. 5–34. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-01

### INTRODUCTION

In the past reviews [1, 2, 3, 4], we focused the attention of readers on the nonlinear biomechanics of hard and soft tissues of living organisms. Due to the appearance of a number of important research questions [5]

related to the recent outbreak of the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 and fast spread of the disease COVID-19 around the world, we decided to present in this overview the applications of nonlinear mechanics to such biological structures as viruses. In this regard, the experimental, theoretical and



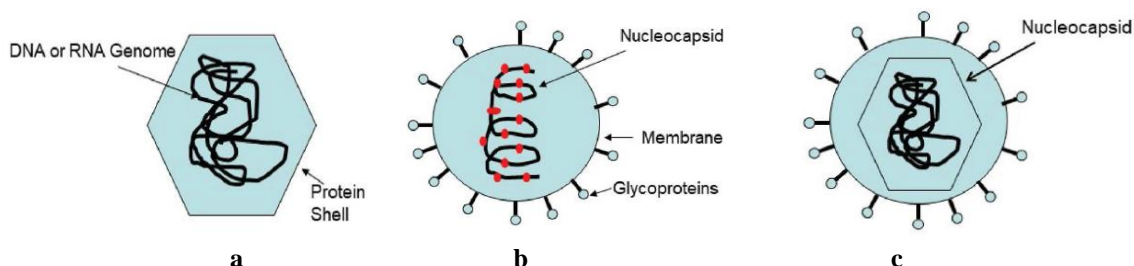
computational studies of viruses and virus-like structures have been analyzed using models and methods of nonlinear mechanics.

According to Schrödinger [6], the biosphere is not an isolated thermodynamic system. Therefore, appearance and mutation of such disease-causing microorganisms as viruses are closely related to the evolution of cellular life. The general aim of the present review is to help predict the response and even deconstruction of viruses taking into account the influence of different environmental factors. The environment is considered to be made up of those parts of the universal system with which the virus interacts [7]. Therefore, the influence of some environmental conditions like mechanical loads, thermal changes, electromagnetic field, chemical changes and receptor binding on the host membrane has been analyzed in the present review. These environmental factors have significant impact on the virus.

Viruses are a large group of pathogens that have been identified to infect humans, animals, plants, bacteria and even other viruses [8]. Viruses can be considered as the biomolecular substances composed of genetic materials (RNA or DNA), protecting capsid proteins and sometimes also of envelopes [9]. In other words, viruses consist of just a nucleic acid packaged within a protein shell and possibly also an envelope. Viral replication occurs by the inserting viral gene

in host cells, and an envelope of the new formed virus particle derives from the host cell membrane. Building of the viral envelope involves proteins (glycoproteins), carbohydrates and lipids.

Different viruses range in structure, size, complexity and mechanisms of entry. RNA viruses are mostly single-stranded (ss) while DNA viruses may be either single-stranded or double-stranded (ds). The sizes of the entire infectious virus particles (virions) are in the range of a few tens to several hundreds of nanometers [9]. RNA viruses include the common cold, hepatitis C, hepatitis E, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), West Nile, Ebola, influenza, norovirus (NV), mumps, rabies, Dengue, SARS-CoV (or SARS-CoV-1), MERS-CoV, SARS-CoV-2, polio and measles [10]. DNA viruses include adenoviruses, herpesviruses, in particular, herpes simplex virus type 1 (HSV-1), parvoviruses, papillomaviruses, polyomaviruses and poxviruses [10]. Genetic structure of viruses may be linear or circular. Capsids may consist of only one or a few structural protein species, and they may be formed as single- or multilayered protein shells [11]. Geometry of virus capsids follows helical (spiral) shape or icosahedral (quasi-spherical) symmetry. Viral envelope can be considered as additional protective shell in viruses. Schematic of virion structure of different viruses is given in Fig. 1a, b and c.



**Fig. 1. Virion structure: Non-enveloped virus with icosahedral capsid structure (a), enveloped virus with helical nucleocapsid structure (b) and enveloped virus with icosahedral capsid structure (c) [10]**

Three highly pathogenic variants of coronaviruses (enveloped, positive-sense single-stranded RNA viruses) have emerged in the 21st century, such as, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV, 2002), Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV, 2012) and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2, 2019)

[12]. Up to now, the novel coronavirus SARS-CoV-2, whose appearance was predicted 40 years ago in a fantastic novel [13], remains a constant threat to the human population. Schematic structure of the SARS-CoV-2 virion is presented in Fig. 2. It is seen (Fig. 2) that coronavirus particles comprise at least four structural protein species: spike (S), envelope (E), membrane (M) and

nucleocapsid (N) [12]. The S protein including a large globular S1 domain and a

rod-like S2 domain is responsible for receptor binding on the host cell surface.

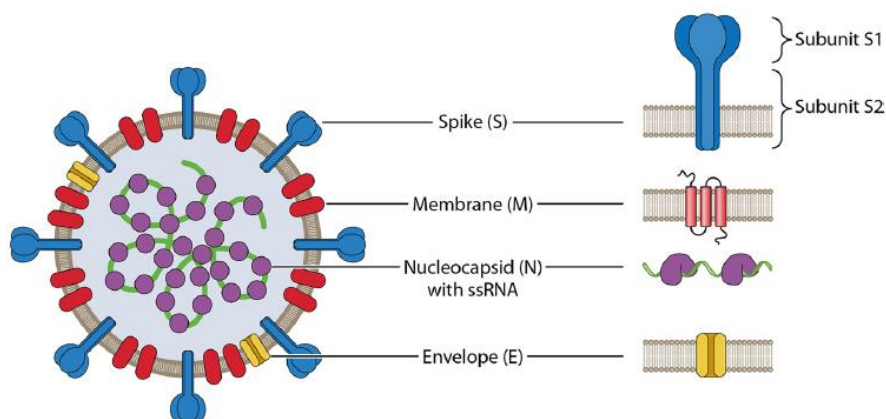


Fig. 2. Schematic SARS-CoV-2 structure and protein localization [12]

The atomic structure of viruses was studied in detail using X-ray crystallography and cryoelectron microscopy [14, 15]. After this it was established [16] that the most common simplifications for geometries of virions correspond to the sphere-like and rod-like particles, but spherocylinders, cones and other shell shapes are also available. For example, schematic of idealized capsid

models is given in Fig. 3a, b for the spherical cowpea chlorotic mottle virus (CCMV) and the ellipsocylindrical bacteriophage  $\phi 29$ . Here, the average dimensions for the idealized models are accepted. It is clear (Fig. 3) that the capsid of  $\phi 29$  virion can be considered as a thin shell [18, 19, 20, 21, 22] while the capsid of the CCMV virion as moderately thick shell [23, 24, 25].

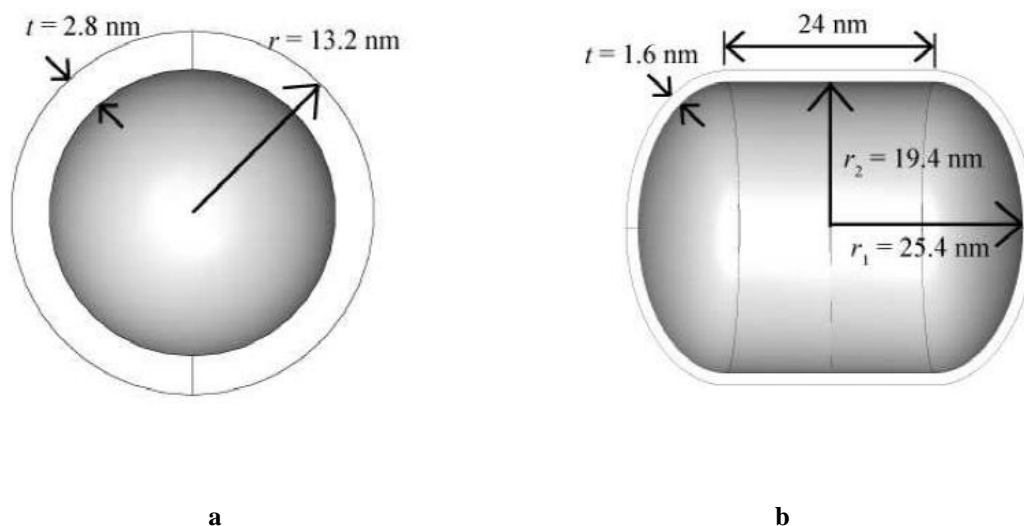
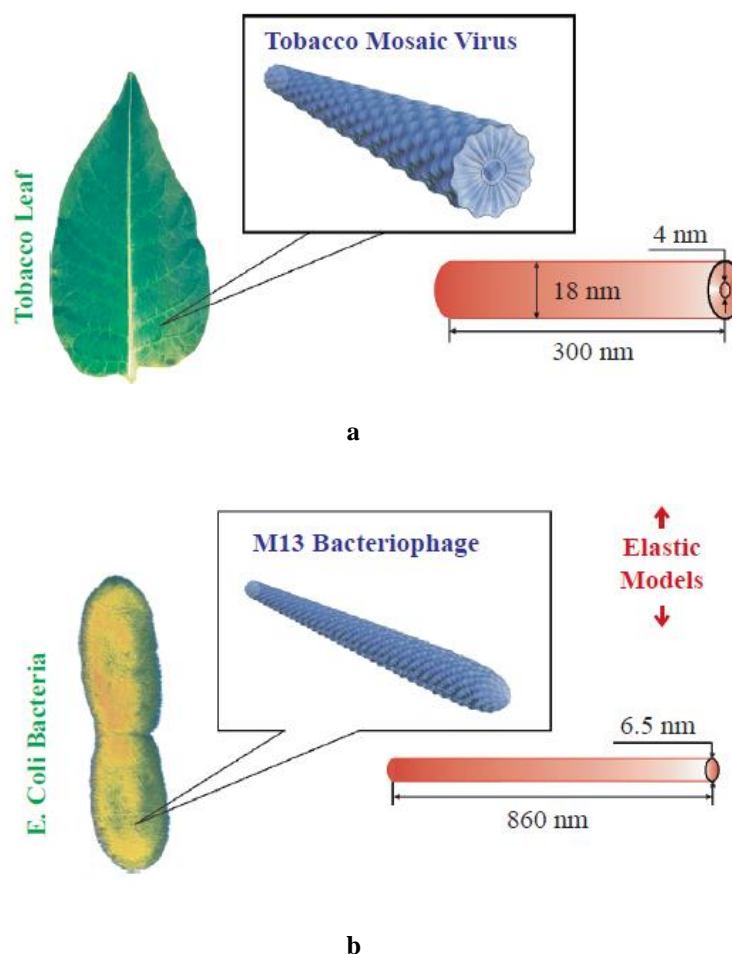


Fig. 3. Schematic structure and model dimensions for the CCMV virion (a), and  $\phi 29$  virion (b) [17]

Also, both tobacco mosaic virus (TMV) and M13 bacteriophage are rod-like particles of the cylindrical shape (Fig. 4a, b). M13 bacteriophage is 860 nm long and 6.5 nm in a

diameter, while TMV is 300 nm long, 18 nm in a diameter [26]. Thus, the TMV and M13 virions can be considered as thick-walled cylinders [27–29].



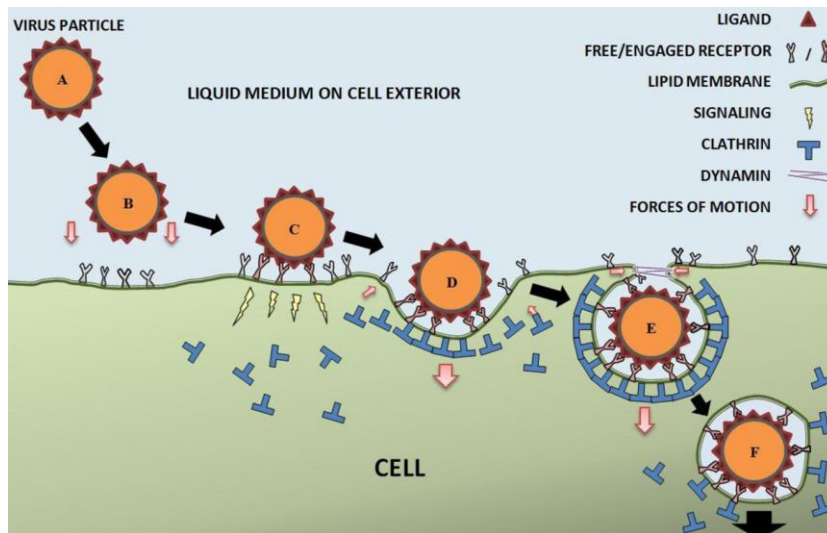


**Fig. 4. Schematic structure and model dimensions for the TMV virion (a), and M13 virion (b) [26]**

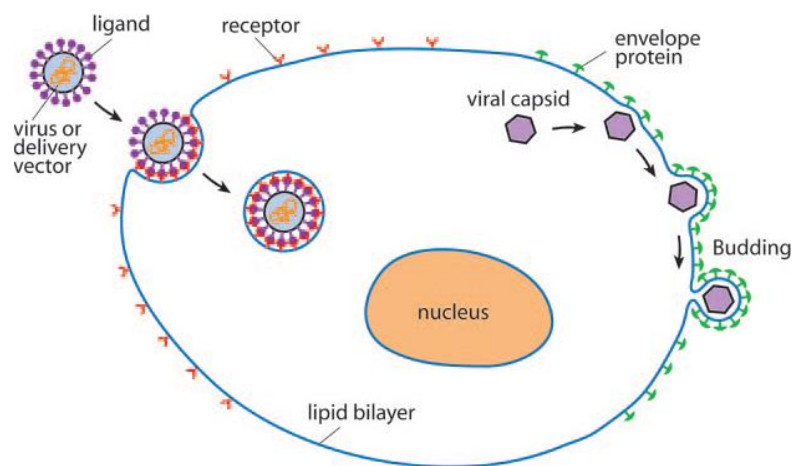
Additionally, the virion of a filamentous virus like Ebola can be considered approximately as a cylindrical particle. Furthermore, the Ebola virus has a diameter of about 80 nm, whereas its length can reach 1–2  $\mu\text{m}$  [30]. Thus, filamentous viruses are cylindrical and long. On contrary, HIV, Zika and SARS-CoV-2 virions are nominally spherical virus particles. For example, a diameter of SARS-CoV-2 with spike (Fig. 2) is around 120 nm [30]. Note that virus shape affects the mechanical properties of viruses [31].

Virus infectivity is defined as the capacity of viruses to enter the host cell and exploit its resources to replicate and produce new infectious virions, which may lead to infection and subsequent viral disease in the human host [32, 33]. In order to initiate infection, viruses must enter host cells and deliver their genetic material. The most of viruses take the receptor mediated endocytic pathways (Fig. 5a, b) to enter host cells [34]. In this case, the plasma membrane binds specific macromolecules and smaller particles

by means of cellular receptors, such as, sialic acids, integrins or cell adhesion molecules (Fig. 5a, b). Up to now, virus entry via endocytosis is not clear in detail. Depending on the virus, environment and cell type, viruses take a number of different endocytic pathways to gain entry. In general, there are several virus entry mechanisms with receptor binding on the host membrane. The first one (Fig. 5a) is related to clathrin and caveolin scaffolding in which the plasma membrane bending is assisted by clathrin/caveolin assembly [35]. The second one (Fig. 5b) is related to clathrin/caveolin-independent pathway in which membrane bending is driven by receptor-ligand binding [36]. A threshold virus particle radius, below which clathrin/caveolin independent endocytosis would not occur, was found to be about 12 nm for cylindrical and about 24 nm for spherical particles [37]. Thus, clathrin/caveolin-mediated endocytosis is the main virus' pathway from the extracellular space to the replication site [34].



a



b

**Fig. 5. Schematic illustration of the receptor-mediated endocytosis [34]: Stages of clathrin/caveolin-assisted pathway (a) [35], and clathrin/caveolin-independent pathway (b) [36]**

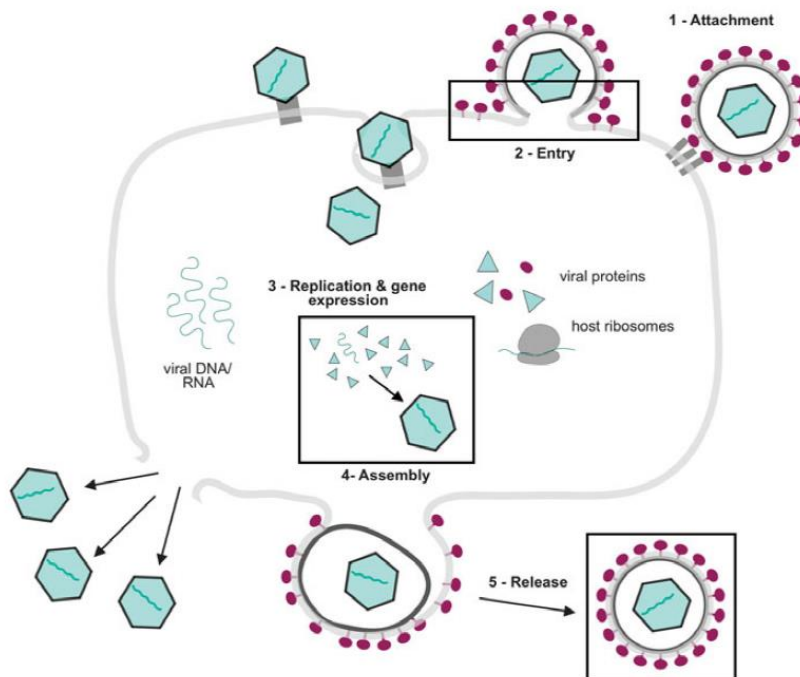
After replication and production of new infectious virions, viruses must package their newly replicated genomes for delivery to other host cells. So, application of optical tweezers to pull on single DNA molecules of the bacteriophage  $\phi 29$  virion, as they are packaged, shows that DNA-capsid complex under study is a force-generating motor [38]. The DNA is kept under high pressure (about 60 atm) inside the viral shell [38]. Furthermore, this large internal pressure may be available for initiating the ejection of the viral genome during infection. Thus, it is reasonable to expect the existence of external loads in virus entry mechanisms with receptor

binding on the host membrane [34]. The initial events when a virus binds to cell surface receptors were quantified using an atomic force and confocal microscopy setup [39]. A generalized viral replication cycle [40] is given in Fig. 6. Understanding of virus entry via endocytosis and viral replication is very important for the development of antiviral strategies.

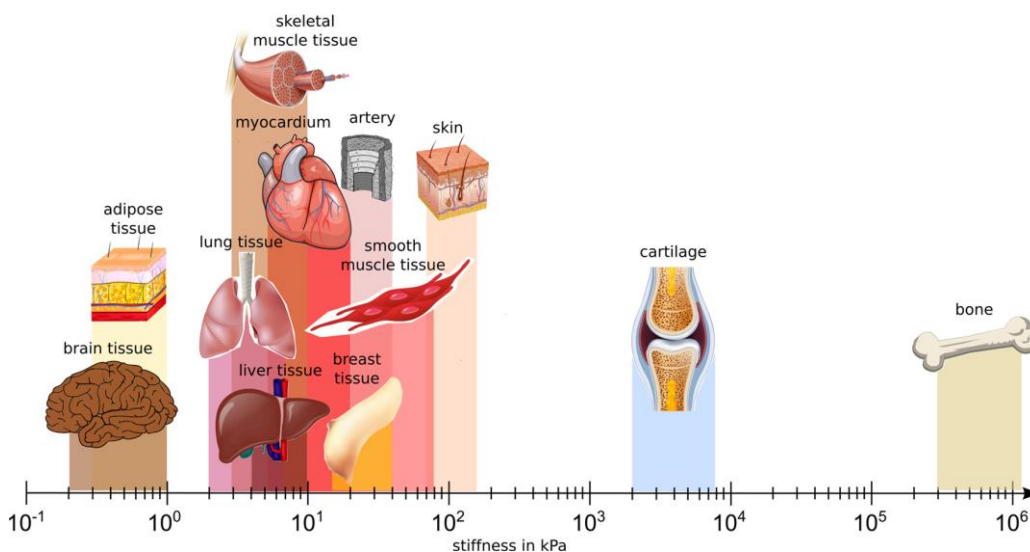
In 1997, Virus Mechanics was first introduced as a new research field by Falvo et al. [41] after determination of the Young's modulus (1.1 GPa) for the TMV (Fig. 4a). In this regard, atomic force microscopy (AFM) nanoindentation experiments, continuum

approximation of rod-like virus and elastic bending theory of beams with circular cross section under point loading created by the AFM tip were used. It is interesting to note that the Young's modulus of virus is comparable with that of hard plastics. Also, the measured Young's modulus of virus is in the same order versus the values measured for structural proteins (about 4 GPa ) [42], such as, collagen, actin or tubulin, and it is close to the values for bone (Fig. 7).

In the case of viral capsid proteins, there are strong covalent chemical bonds, and weaker noncovalent physical bonds that include electrostatic bonds (ion pairs and hydrogen bonds) and van der Waals bonds [42]. Therefore, deformation of viruses under mechanical loading arises from the stiffness of the bonds that hold the constituent atoms together.



**Fig. 6. Schematic viral replication cycle, showing the steps thought to be common to most viruses [40]**



**Fig. 7. Young's modulus of different tissues in the human body [43]**

In general, a complete consideration of the mechanical response in nanosized objects would benefit from quantum, molecular and continuum descriptions [42, 44, 45].

Computational analysis methods in quantum modeling (first principles based modeling or ab initio calculations) of viruses are related to solving the many-particle Schrödinger equation directly. In this case, the interaction between particles (atoms) is dictated by their quantum mechanical state. Unfortunately, understanding of the atomic-scale interactions between the SARS-CoV-2 spike protein and the ACE2 receptor is limited by low amount of atoms taken in simulations [46], because ab initio calculations are highly computationally intensive even using supercomputer clusters. So, about 2 300 atoms were taken in the computational analysis given in [46]. At the same time, the cryoelectron microscopy structure of the SARS-CoV-2 spike (S) glycoprotein in the postfusion state has been well studied and widely reported [47]. In order to reduce computational costs, many fragment-like approaches to quantum modeling have been developed [48], in which fragments appear as groups of atoms, and the state of the full system is computed. An important advance of fragment-based methods is an approximate solution of the Schrödinger equation considering the separate blocks derived for individual fragments instead of the consideration of a quantum many-atom system.

The core of molecular modeling techniques (molecular dynamics or MD) relies on solving the second Newton's law to extract the positions of each atom and to obtain mechanical properties of viruses by employing the energy approach. In this way, deformation of virus has been considered in response to the ability to alter its conformation under the action of temperature fluctuations. The obvious advantage of MD simulations is the ability to access larger number of atoms, as well as, larger length scales and longer time scales using supercomputer clusters. So, the results of numerically simulated deformation by the AFM tip are presented for southern bean mosaic virus using the Lennard-Jones potential [49, 50]. The solvated viral capsid system with more than 4.5 million atoms was equilibrated for 13 ns and then force-indentation simulations were performed [49].

The effect of calcium removal on the mechanical properties of this RNA plant virus has been also studied [50]. Elastic properties of sesbania mosaic virus were determined from equilibrium thermal fluctuations of the capsid surface in molecular dynamics [51]. Simulation system with more than 800 000 atoms was equilibrated for 30 ns. Molecular simulations on the satellite tobacco necrosis virus (STNV) capsid were performed with 1.2 million atoms on the 1  $\mu$ s time scale, exceeding any of the previous studies, and swelling of the viral capsid caused by calcium removal was predicted [52]. Molecular modeling technique was applied to generate equilibrium dynamics of the mature HIV-1 viral capsid [53]. Note that the HIV-1 retroviral capsid has a cone structure. Bending of the solvated viral capsid was numerically simulated for 100 ns at 2 fs time steps. Such capsid system with 64 million atoms is one of the largest biomolecular simulation systems in the world [54].

An alternative simulation technique in the MD is related to the consideration of virus as a system of coarse-grained particles instead of a system of atoms [55]. The simplification of a simulation system gives the possibility to reduce computational costs using coarse-grained models. In this way, several hundred atoms are represented by a single particle. Such level of coarse graining allows us to achieve the microsecond time scale. So, elastic deformation of the seven coarse-grained solvated viral capsid systems was simulated over time intervals of 1.5-25  $\mu$ s [56]. In this regard, the four plant viruses (satellite tobacco mosaic virus STMV, satellite panicum mosaic virus, STNV and brome mosaic virus), poliovirus, bacteriophage  $\phi$ X174, and reovirus were studied. It is interesting to note that poliovirus and reovirus infect humans, whereas bacteriophage  $\phi$ X174 infects bacteria. Coarse-grained models on 35 different viral capsids were developed to simulate the AFM nanoindentation experiments [57]. The mechanical response of capsids and breaking of protein bonds were studied. Considering capsid deformation by the AFM tip, it was found that the force-indentation curve includes the elastic part and the irreversible one. The relationship between the mechanical properties of viruses and their structure has been discussed.

The other alternative approach in the MD studies of viruses is associated with lattice description considering viral capsid as a system of its structural units (capsomers) [58, 59]. In this way, combined AFM nanoindentation experiments and computational modeling on subsecond timescales of the CCMV capsid are considered. Unlike the double-stranded DNA bacteriophages, which can actively package their genetic material to internal pressures up to 60 atm [38], the filled plant CCMV capsid is not packed under pressure. It was taken into account in lattice description of virus that the capsid of CCMV is an icosahedral protein shell which is comprised of 60 trimer structural units with pentameric symmetry at the 12 vertices (pentamer capsomeres) and hexameric symmetry at the 20 faces (hexamer capsomeres) of the icosahedron [58, 59]. Simulations were carried out in the isolated single pentamer and hexamer capsomers, as well as, in the full CCMV capsid at equilibrium. Computational studies show two dynamic regimes to be responsible for the CCMV capsid stiffening and softening. In particular, stiffening at low force (or indentation) is similar to Hertz response for solid bodies in contact. The large-amplitude out-of-plane displacements mediate the capsid bending which is in direct contact with collapse of the biological structure. It was numerically established that reversibility and irreversibility of indentation are correlated with the mechanical characteristics, i.e., elastic deformation and inelastic response due to local rearrangements of the capsid proteins. Such investigations can help to understand on how the CCMV can infect plant tissue through damaged cell walls that can be produced by either mechanical or biological means. For example, swelling of virus may be related to its mechanism of infectivity.

Continuum description of viruses is constructed using well developed models and methods of solid mechanics [27, 60, 61]. In 2004, Ivanovska et al. [62] determined the Young's modulus (around 1.8 GPa) for the bacteriophage  $\phi 29$  based on the AFM nanoindentation experiments, Hertz model and theory of elastic thin spherical shells. It is interesting to note that the Young's modulus of  $\phi 29$  is larger than that of the TMV [41]. Unlike [41], paper by Ivanovska et al. [62] was a start for the numerous studies of linear

elastic deformation for such viruses of the spherical shape as CCMV, bacteriophages  $\lambda$  and HK97, murine leukemia virus (MLV), minute virus of mice (MVM), STMV, Wiseana iridovirus (WIV), and hepatitis B virus (HBV) [63–71]. Nonlinear finite element analysis of spherical viruses using AFM nanoindentation was given in [17, 63, 64, 66, 69, 70, 72–76]. The mechanical response of viruses has been found to depend on the packed genome. The linear elastic bending theory of beams with circular cross section was applied to the rod-like TMV virion [77] by analogy with Falvo et al. [41]. Nonlinear finite element modeling of the TMV capsid at the AFM nanoindentation has been considered in [78]. The radial Young's modulus of the TMV [78, 79] determined using the Hertz model is comparable with the axial Young's modulus [41]. Thus, it is possible to assume the initial isotropy of the TMV. In general, continuum techniques are the preferable methods to simulate the mechanical behavior of viruses. At the same time, replacing a discrete structure of virus with a continuum media is the most critical part of modeling process.

Both MD and continuum modeling are employed for mechanical characterization of virus capsids taking into account prestresses and linear elasticity [80]. Also, molecular and continuum levels of description were applied to the nonlinear analysis of HK97, CCMV and HBV at the AFM nanoindentation [71, 81]. Multiscale simulations in Virus Mechanics are actually rare.

Regarding the simulation of the viral entry into a cell membrane via endocytosis (Fig. 5), such important aspects were involved as the contact mechanics of viruses onto a flexible membrane [30, 82, 83, 84, 85], effects of virus size and ligand density on the membrane wrapping [86], as well as, influence of receptor concentration gradient on the ligand-receptor binding [87]. The change of receptor density over the host membrane was described [37, 88, 89] by the Fick's second law [90, 91, 92], however, without consideration of diffusion induced stresses [93, 94, 95, 96, 97, 98]. Continuum modeling was used for adhesive contact between the virus and cell membrane, driven by adhesion [82, 83, 84] or driven by adhesion and, additionally, by external displacement (or force) [30, 85], however,



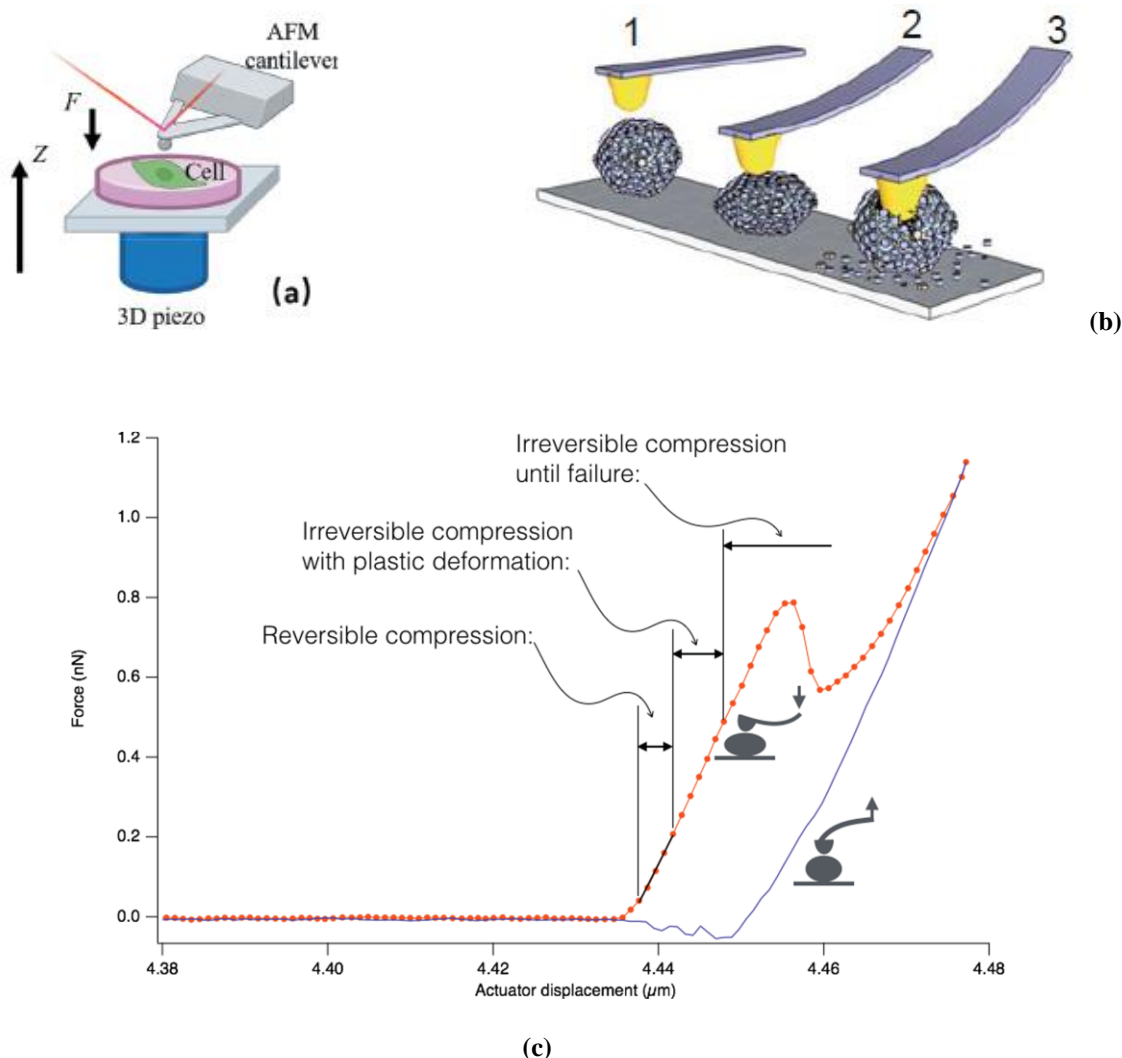
under the assumption of linear elasticity. Thus, a little is known about the nonlinear biomechanical interactions between ligand and receptor molecules. Therefore, up to now, antiviral strategy based on the nonlinear mechanics of viruses has not yet been developed.

## MATERIALS AND METHODS

Mechanically, virus behaves identically to any other elastoviscoplastic material in that it undergoes large deformation when subject to different environmental factors (mechanical load, light, magnetic field). In this regard, application of single molecule manipulation

techniques, such as, AFM, optical tweezers and magnetic tweezers has been given for a determination of the mechanical properties of viruses [99].

**AFM nanoindentation.** Since its invention in 1986, the AFM has been the most widely used scanning probe microscope for biological applications [100]. Unfortunately, a tutorial for laboratory training of Ukrainian students and young specialists in virology does not include the use of the AFM [101]. The majority of AFM experiments on viruses are performed by nanoindentation (Fig. 8a, b, c) [102, 103, 104].



**Fig. 8. AFM nanoindentation: Schematics (a), three main phases of experiments (b): before contact (1), during indentation (2) and after breaking (3), and force–piezoactuator displacement curve for single bromo mosaic virus [102-104]**

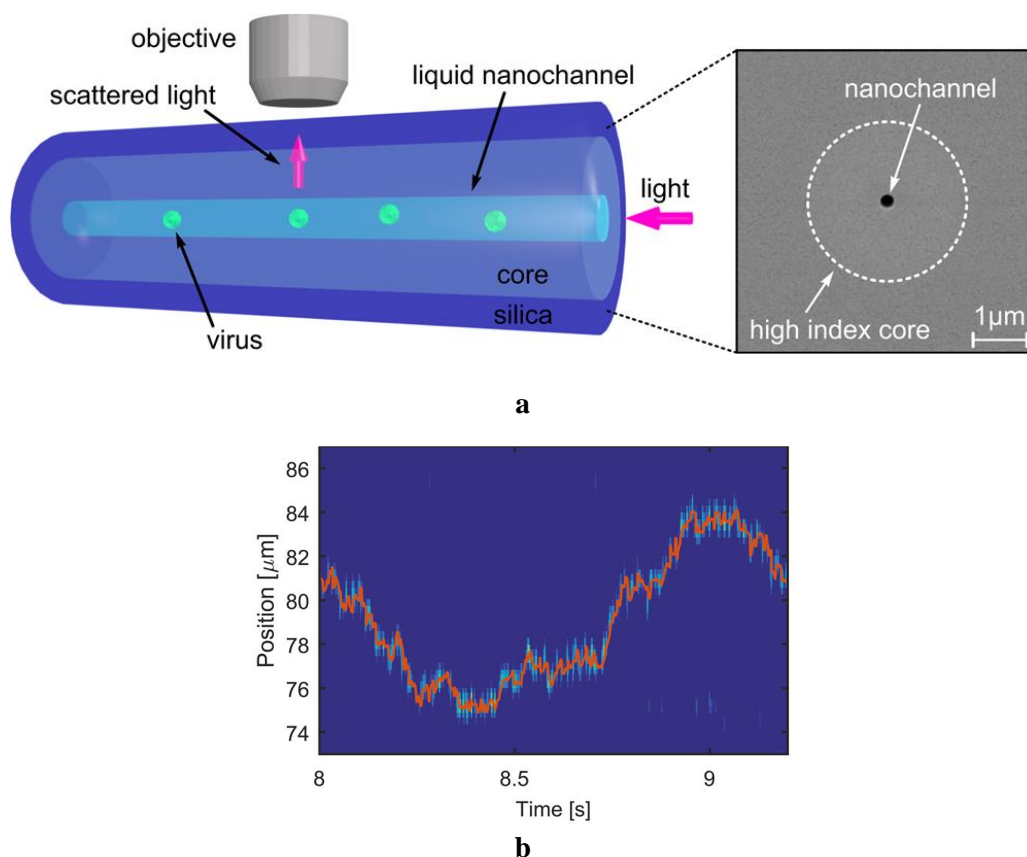
The AFM uses sharp spherical (or conical) tip (often with radius of curvature about or

below 10 nm) mounted at the free end of a cantilever. The characteristic feature of AFM



nanoindentation test with probes attached to the end of cantilever beams is related to the principal opportunity for detection of attractive/repulsive forces between the probing tip and the sample surface in excess of 10 pN [99]. Taking into account that the indenter contacts the surface of the sample, the displacement of the cantilever base is translated into the indentation depth and the deflection of cantilever [104]. The indentation force  $F$  (Fig. 8a) can be determined by the deflection of the cantilever, and the indentation depth  $\delta$  can be calculated from the position of the 3D piezoelectric actuator. It is clear (Fig. 8c) that the force-displacement curve at loading reflects both elastic and plastic properties of virus. Also, the failure of virus occurs at indentations between 20 % and 30 % of the virus diameter and between 0.6 nN and 1.2 nN of the applied force [104]. Limitations of this technique are large high-stiffness probe and large minimal force [99].

**Optical tweezers.** Optical trapping (or optical tweezers) can manipulate individual virus particles using low-power near-infrared laser beams. In this way, light scattering imaging (Fig. 9 a, b) is the most often used method based on the measurement of the change in a signal or light scattering by individual virus particles at a given angle with time [105, 106]. The scattered light contains both elastic and inelastic components. Optical tweezers with the three dimensional manipulation and small low-stiffness probe have been developed to exert forces in excess of 0.1 pN [99]. Limitations of such technique are sample heating and photodamage. In one of the first applications of optical tweezers in Virus Mechanics [68], the Young's modulus of the wet STMV crystal was found to be 3.3 GPa. This value is comparable with that of the bacteriophage  $\phi 29$  (around 1.8 GPa) by Ivanovska et al. [62].



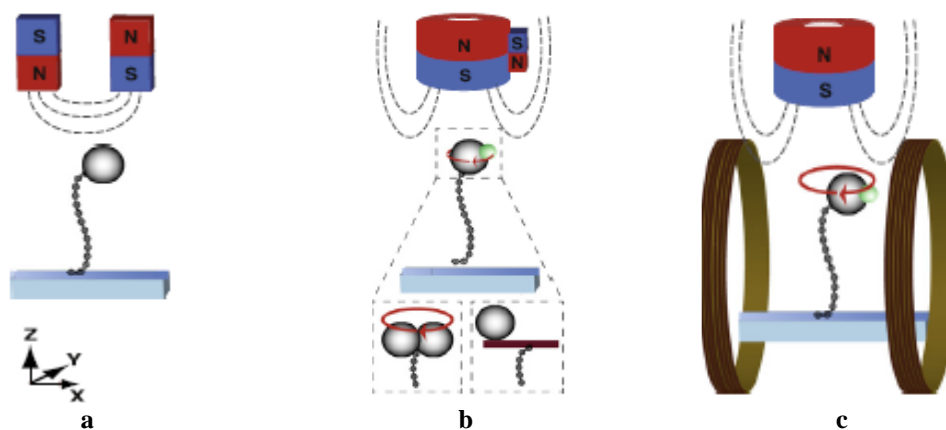
**Fig. 9. Light scattering of single virus particles in a nanofluidic optical fiber: Schematic of the apparatus and an SEM image of the fiber cross section (a), and detected position of a freely diffusing CCMV particle in water with time [105]**

**Magnetic tweezers.** Magnetic manipulation is extremely selective for the magnetic beads used as probes,

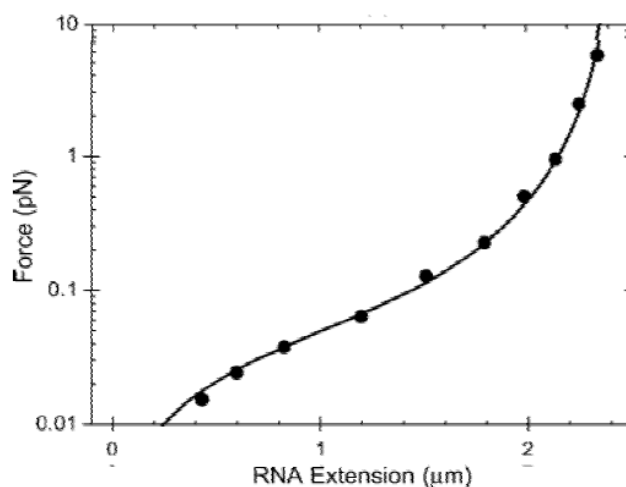
and the single molecules under study are tethered between a flow cell surface and magnetic beads. Magnetic tweezers (MT, Fig. 10a, b) and electromagnetic tweezers (MT designed with electromagnets, Fig. 10c) are the most straightforward of the three single molecule manipulation techniques to implement [99, 107]. Furthermore, novel kinds of this technique (Fig. 10 b, c) allow us to directly observe torque and twist of nucleoprotein complexes and viral genomes. Magnetic (electromagnetic) tweezers have been developed to exert forces in excess of  $10^{-3}$  (0.01) pN [99]. Also, the spatial and temporal resolutions of such technique are higher than optical tweezers and AFM.

Conventional MT (Fig. 10a) consist of two cubic permanent magnets that produce a horizontal magnetic field and induce the stretching of molecules in X, Y and Z directions [107]. As an example, Fig. 11 shows the experimental data for force-extension in Z direction of double-stranded RNA molecule [108].

The use of cylindrical magnets and additional side magnet in MT (Fig. 10b) gives the possibility to apply the magnetic torque. The advantage of electromagnets (Fig. 10c) is that force and rotation can be controlled by changing the current rather than moving the magnets. However, unlike optical tweezers, electromagnetic tweezers do not create a stable three-dimensional trapping potential [107]. Limitation of electromagnetic tweezers is hysteresis in the magnetic field as a function of current.



**Fig. 10. Schematics of magnetic and electromagnetic tweezers: Conventional MT (a), magnetic torque tweezers with cylindrical magnets and additional side magnet (b), electromagnetic torque tweezers with Helmholtz coils around cylindrical magnets (c) [107]**



**Fig. 11. Force-extension measurements using conventional MT for dsRNA [108]**

**Mechanical properties of viruses.** Experimental data obtained by means of AFM, optical tweezers and magnetic tweezers can be used for nanomechanical characterization of the deformation response of viruses affected by different environmental factors (mechanical loads, chemical changes, thermal changes, electromagnetic field and receptor binding on the host membrane).

In particular, a reversible linear elastic regime was observed for AFM nanoindentation of virus capsids when the indentation did not exceed 20–30 % of the capsid thickness [109]. As known [102], in the case of spherical capsids and spherical probes, the relation between the indentation force  $F$  and the indentation depth  $\delta$  can be described mathematically by different contact models of continuum mechanics given in Table 1. Here,  $E$  is the Young's modulus of a virus;  $\nu$  is the Poisson's ratio of a virus;  $R$  is the probe radius;  $a$  is the contact area radius;  $h$  is the thickness of viral capsid;  $F_{AD}$  is the adhesion force;  $\chi_S$  is the correction parameter,  $\chi_S = \sqrt{R\delta} / h$ . Most of the studies of linear elastic deformation during AFM

nanoindentation refer to the application of the Hertz analysis [110]. However, the Hertz formulation of the contact problem (Table 1) leads to incompatibility of displacement fields due to the, first, geometrically linear formulation and, second, due to the ignoring the appearance of the tangential displacements [111, 112]. In other words, the Hertz analysis was done for frictionless and nonslipping boundary conditions under assumption that  $\delta \ll R$ . In contrary, the Sneddon model (Table 1) was developed for large indentation [113]. The Derjaguin–Müller–Toporov (DMT) [114] and Johnson–Kendall–Roberts (JKR) [115] formulations in Table 1 can be used in cases of small and large adhesion, respectively. The finite thickness correction (FTC) was used by Dimitriadis et al. [116] to introduce an approximation dependent on probe radius, thickness and indentation, as polynomial expansion of the correction parameter  $\chi_S$ , considering sample bound to substrate (FTC bound in Table 1) or free to move (FTC free in Table 1).

Table 1

**Interpretation of AFM nanoindentation measurements for spherical tip and spherical virus [102]**

Model	Equation(s)
Hertz	$F = \frac{4}{3} \frac{E\sqrt{R}}{(1-\nu^2)} \delta^{3/2}$
Sneddon	$F = \frac{E}{2(1-\nu^2)} [(a^2 + R^2) \ln(\frac{R+a}{R-a}) - 2aR]$ $\delta = \frac{1}{2} a \ln(\frac{R+a}{R-a})$
DMT	$F = \frac{4}{3} \frac{E\sqrt{R}}{(1-\nu^2)} \delta^{3/2} + F_{AD}$
JKR	$F = \frac{4Ea^3}{3R(1-\nu^2)} - \sqrt{\frac{16EF_{AD}}{3(1-\nu^2)}} a^3$ $\delta = \frac{a^2}{R} - \sqrt{\frac{4F_{AD}(1-\nu^2)}{ER}} a$
FTC bound	$F = \frac{4}{3} \frac{E\sqrt{R}}{(1-\nu^2)} \delta^{3/2} [1 + 1.133\chi_S^2 + 1.283\chi_S^3 + 0.769\chi_S^4 + 0.0975\chi_S^5]$
FTC free	$F = \frac{4}{3} \frac{E\sqrt{R}}{(1-\nu^2)} \delta^{3/2} [1 + 0.884\chi_S + 0.781\chi_S^2 + 0.386\chi_S^3 + 0.0048\chi_S^4]$

Thus, the Young's modulus of a virus can be derived from the slope of the force-indentation curves taking into account that the indenter size, the Poisson's ratio of a virus and the thickness of the viral capsid are known. Note also that the Poisson's ratio of viruses can take a range of values from 0.3 to 0.5 [17, 62, 117–124]. Unfortunately, the Hertz model is affected by harsh limitation to be carefully considered upon application on viruses: indentation must be small compared with probe radius [102], i. e., it should be

$\delta \ll R$ . To get around this limitation, the solution of the theory of thin spherical shells by Reissner [125] was used [126], such as

$$F = \frac{4Eh^2}{\sqrt{3r}\sqrt{1-\nu^2}} \delta, \tag{1}$$

where  $r$  is the radius of the middle surface of viral capsid. Also, in the case of conical AFM tip and spherical virus the Hertz formulation [110] can be presented as follows [127]

$$F = \frac{2}{\pi} \frac{E \tan \alpha}{1-\nu^2} \delta^2, \tag{2}$$

where  $\alpha$  is the semivertical angle of a cone.

Table 2 summarizes the available information about the Young's moduli of viruses. It is an extension of the experimental data given in reviews [16, 109, 128].

Capturing the elastic effects of the presence of nucleic acids polymers (DNA and RNA) in viruses is a way to gain insight into the physicochemical aspects of virus infectivity [129]. Note that deformation by compressing, stretching and twisting is vital for genome packaging. Compression elements of genome resist pushing, while tension elements resist pulling.

Table 3 provides all the necessary information about the Young's moduli of genomes [130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140]. The freely jointed chain model and the worm-like chain model developed in the theory of entropic elasticity of genomes could not be applied to reproduce such data using different methods of measurement [141]. Therefore, the concepts of solid mechanics [27, 60, 61] were used with continuum description of genomes. In this way, the single molecule of DNA is considered as a straight rod of the circular cross section (initial radius  $r_0$  and initial length  $l_0$ ) under axial loading. Additionally,

the average dimensions of DNA are accepted, such as,  $r_0 = 1$  nm, as well as,  $l_0 = 50$  nm (long molecules [130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 139, 140]), and  $l_0 = 10$  nm (short molecules [137, 138]) in the idealized elastic model [130, 131, 135, 137, 140]:

$$F = \frac{\pi r_0^2 E}{l_0} \delta \quad (3)$$

Also, the Hertz-type contact models are used for the AFM nanoindentation [134, 136, 138]. It was found [131, 137] that ssDNA is more flexible and can reach a larger extension per base pair than dsDNA. Therefore, the Young's modulus of the dsDNA is greater than that of the ssDNA and the single-fixed dsDNA in which the end of one strand was left free [137]. It is seen (Table 3) that the values of Young's modulus obtained from the measurements on small fragments of DNA are significantly smaller than that determined from stretching experiments on long DNA. Additionally, experiments showed [107, 140] that the Young's modulus of dsRNA is approximately two times lower compared to that of dsDNA. The Poisson's ratio has been accepted for DNA and RNA to be in the range of 0.33–0.4 [141].

Table 2

Geometrical and elastic properties of viruses

Virus	Inner radius (nm)	Thickness (nm)	Geometry	Genome	Young's modulus (GPa)	Year	Reference	Comments
TMV	2	7	Cylinder	ssRNA	1.1	1997	[41]	Axial
TMV	2	7	Cylinder	ssRNA	6.8	2007	[77]	Axial
TMV	2	7	Cylinder	ssRNA	1.0	2008	[78]	Radial
TMV	2	7	Cylinder	ssRNA	1.3	2020	[79]	Radial
$\phi 29$	23.2	1.6	Sphere	dsDNA	1.8	2004	[62]	Prohead
$\phi 29$	23.2	1.6	Sphere	dsDNA	4.5	2007	[17]	Prohead
CCMV	10.5	3.8	Sphere	ssRNA	0.14	2006	[63]	Empty WT
CCMV	10.5	3.8	Sphere	ssRNA	0.19	2006	[63]	Empty SubE
CCMV	10.4	2.8	Sphere	ssRNA	0.28	2007	[17]	Empty WT
CCMV	10.4	2.8	Sphere	ssRNA	0.36	2007	[17]	Empty SubE
CCMV	10.5	3.5	Sphere	ssRNA	0.22	2008	[72]	Native
STMV	8.5	3	Sphere	ssRNA	3.3	2007	[68]	Wet crystal
STMV	8.5	3	Sphere	ssRNA	10.0	2007	[68]	Dry crystal
MLV	46	4	Sphere	ssRNA	1.0	2006	[66]	Mature
MLV	30	20	Sphere	ssRNA	0.23	2006	[66]	Immature
HIV-1	45	5	Sphere	ssRNA	0.44	2007	[120]	Mature
HIV-1	25	25	Sphere	ssRNA	0.93	2007	[120]	Immature
$\lambda$	29.5	1.8	Sphere	dsDNA	1.0	2007	[64]	
HSV-1	49.5	4	Sphere	dsDNA	1.0	2009	[117]	

MVM	11.5	2	Sphere	ssDNA	1.25	2006	[67]	pH 4.0
HBV	11.9	2.4	Sphere	dsDNA	0.37	2008	[70]	
HBV	12	2.5	Sphere	dsDNA	0.26	2010	[81]	
WIV	66	4	Sphere	dsDNA	7.0	2008	[69]	
HK97	28.2	1.8	Sphere	dsDNA	1.0	2012	[65]	
NV	14.5	9	Sphere	ssRNA	0.03	2010	[118]	
NV	10.85	2.7	Sphere	ssRNA	0.2	2011	[119]	
Influenza	47.5	5	Sphere	ssRNA	0.045	2011	[75]	
Influenza	46.9	3.1	Sphere	ssRNA	0.03	2012	[121]	
P2	26	4	Sphere	dsDNA	1.17	2021	[122]	
P2	26	4	Sphere	dsDNA	0.87	2021	[122]	Fully filled 2/3 filled
SARS-CoV-2	42.5	5	Sphere	ssRNA	0.2	2020	[123]	Without spike
SARS-CoV-2	48	4	Sphere	ssRNA	0.03 or 0.06	2021	[124]	Without spike

Table 3

Elasticity of nucleic acid polymers

Genome	Young's modulus (MPa)	Test	Technics	Year	Reference	Comments
dsDNA	346	Stretching	Optical	1996	[130]	$\lambda$ DNA
dsDNA	300	Stretching	Optical	2002	[131]	$\lambda$ DNA
ssDNA	240	Stretching	Optical	2002	[131]	$\lambda$ DNA
dsDNA	207	Nanoindentation	AFM	2004	[132]	$\lambda$ DNA
dsDNA	393	Twisting-stretching	Magnetic	2006	[133]	
dsDNA	260	Nanoindentation	AFM	2007	[134]	$\lambda$ DNA
dsDNA	300	Stretching	Optical	2009	[135]	$\lambda$ DNA
dsDNA	138	Nanoindentation	AFM	2019	[136]	
ssDNA	18	Nanoindentation	AFM	2010	[137]	Small DNA
dsDNA	45	Nanoindentation	AFM	2010	[137]	Small single-fixed DNA
dsDNA	55	Nanoindentation	AFM	2010	[137]	Small double-fixed DNA
ssDNA	75	Nanoindentation	AFM	2014	[138]	DNA origami
dsRNA	200	Stretching	Optical	2011	[139]	
dsRNA	159	Stretching	Optical	2013	[140]	150 mM NaCl
dsDNA	298	Stretching	Optical	2013	[140]	150 mM NaCl
dsRNA	201	Stretching	Optical	2013	[140]	300 mM NaCl
dsDNA	371	Stretching	Optical	2013	[140]	300 mM NaCl
dsRNA	217	Stretching	Optical	2013	[140]	500 mM NaCl
dsDNA	383	Stretching	Optical	2013	[140]	500 mM NaCl

The structural and atomistic defects may occur in the virus as the indicators of damage influenced by environment. Development of damage causes the reduction of virus stiffness. In this regard, the Young's modulus of virus at the current instant of time can be presented as

$$E = E_0(1 - \omega) \tag{4}$$

Here  $\omega$  is the Kachanov-Rabotnov damage parameter [27, 60, 61, 142] which is increasing with time from the initial value

$\omega = \omega_0$  at the reference instant to the final value  $\omega = \omega_*$  at the instant of rupture (or destructuration) of viruses,  $E_0$  is the Young's modulus of virus at the reference instant of time. In the simplest case it is possible to accept that  $\omega_0 = 0$  and  $\omega_* = 1$ . Also, healing of damage affected by the environmental factors may occur during the virus life. Therefore, in general, the Young's modulus of virus at the current instant of time can be written as follows

$$E = E_0[1 - \omega(1 - h)] \quad (5)$$

Here  $h$  is the healing parameter [143, 144, 145, 146] which is increasing with time from the initial value  $h = h_0$  at the reference instant to the final value  $h = h_*$ . In the simplest case we can accept that  $h_0 = 0$  and  $h_* = 1$ .

The Young's modulus defines the resistance of virus to elastic deformation. However, it is not enough to reproduce the nonlinear mechanical behavior of viruses. So, Fig. 12 shows the force-indentation curves of empty prohead of the  $\phi 29$  virus adsorbed on a modified glass surface [74]. The AFM nanoindentation tests were carried out with the initial prestress on upright and laid down proheads of  $\phi 29$ . Figure 13 demonstrates the nanoindentation studies under loading and unloading for empty capsid of CCMV with SubE protein mutant on a glass substrate [63]. The results of the AFM nanoindentation measurements [63] at increasing loading rates in the range of 6–6000 nm/s are given in Fig. 14 for empty CCMV (a) and HK97 (b) capsids.

Now, a number of comments need to be made in reference to Figs. 12–14. First, the nanoindentation results with the initial prestress given for one and the same location indicate that the  $\phi 29$  virus is stiffer in compression than in tension. In other words,  $\phi 29$  is excellent in resisting compression. One source of tension elements in virus is related to the natural ability of the protein-genome complexes to generate an opposing tension force that will return to its upstretched state [147]. The next source of tension elements is the chromatin-genome association that is highly extensible in the attempt to return to a state of maximal entropy [147]. Thus, viruses belong to a broad class of

natural and artificial materials with different behavior under tension, and compression [1, 2, 3, 27, 61, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160]. Second, the  $\phi 29$  shells are approximately two times stiffer along the short axis (particle lying on its side) than along the long one (upright particle). Obviously that stiffness of pentamers is different from that of hexamers. Also, the force-indentation curves exhibit large differences when the MVM capsids are compressed along the two-, three-, and fivefold symmetry axes [67, 161]. Thus, it is necessary to take into account the initial spherical anisotropy, and, in general, spherical virus may be a triclinic, monoclinic, orthotropic, tetragonal, transversely isotropic or cubic material [162]. Third, the experimental data under unloading show clearly that the total strain for viruses includes the permanent plastic part. Fourth, the force-indentation curves at the increasing loading rates give the possibility to reproduce the creep behavior of viruses. Hence, creep has been considered as a time dependent irreversible deformation process. Finally, fracture of viruses observed in experiments is related to the bond breaking. There are two types of fracture in viruses [128]. Brittle fracture observed in TMV, MVM and HSV-1 [128] occurs at the failure strain of about 0.05 [163]. Ductile fracture of SARS-CoV-2, CCMV and HBV [124, 128] corresponds to the failure strain of about 1.7 [124]. The failure mode of NV,  $\phi 29$ ,  $\lambda$  and HK97 [128] undergoes a transition from brittle fracture to ductile flow. Thus, deformation of viruses influenced by environment has been accompanied by small or large strains.

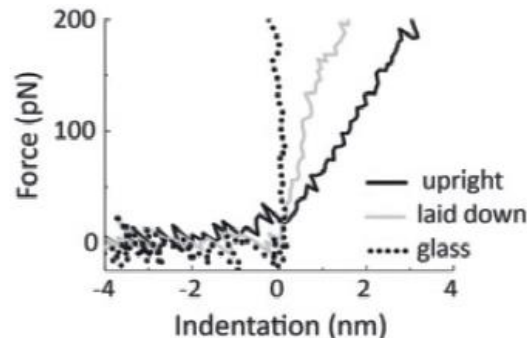


Fig. 12. The AFM nanoindentation experiments with the initial prestress for bacteriophage  $\phi 29$  on different locations: glass substrate (dotted), upright configuration (grey) and laid down configuration (black) [74]



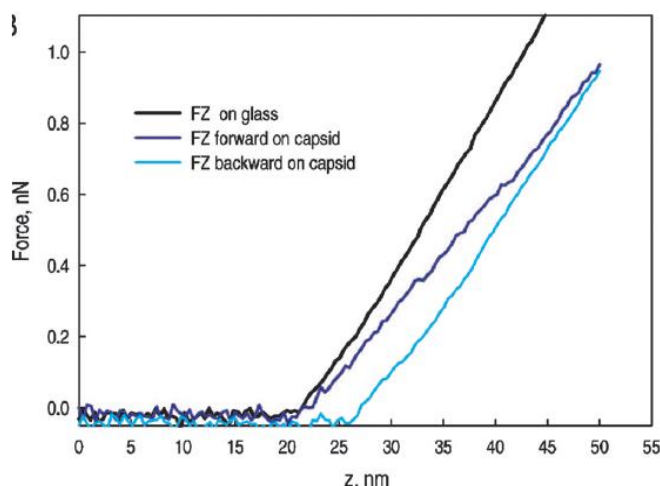


Fig. 13. The indenting force–piezoactuator displacement curves of empty mutant CCMV capsid [63]

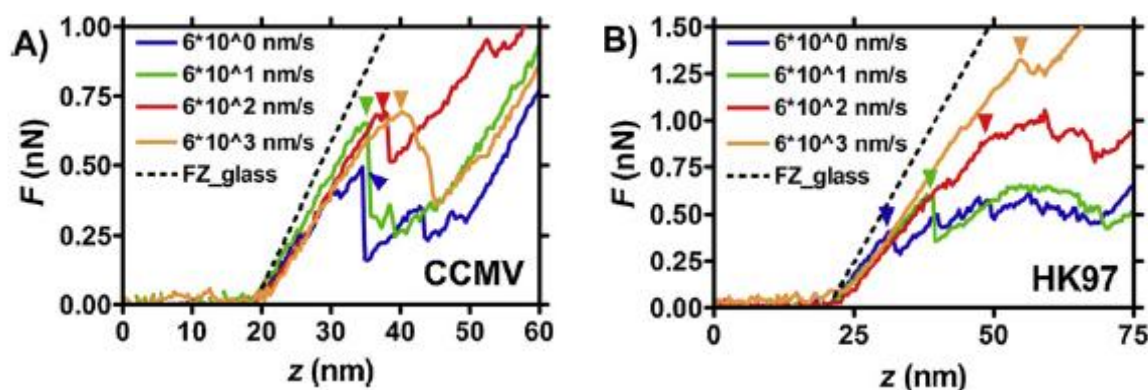


Fig. 14. The indenting force–actuator displacement curves at increasing loading rates: CCMV (a) and HK97 (b) [63]

Also, swelling occurs in viruses when there are changes in the pH of the solution, release of bound ions (such as,  $\text{Ca}^{2+}$ ) or different modifications of charge on the viral shells [164]. Such phenomenon was observed experimentally, and the radial expansion was found to be 8 % (STMV) [165], 10 % (CCMV) [166], 12 % (BMV) [167, 168] and 14 % (tomato bushy stunt virus) [169]. Electrostatic interaction among the negatively charged ssRNA/DNA molecule and the positively charged domains of the capsid proteins can be accepted as the basic physical mechanism of swelling in viruses [170, 171]. Environmentally induced shrinkage can also occur in viruses [172, 173, 174, 175]. Both swelling and shrinkage can be described taking into account the piezoelectric response of viruses [176, 177].

In general, the mechanical properties discussed above give the information which is necessary to find the relationship between the viral structure, environmental effect and biological function of viruses.

#### Constitutive modeling and simulation.

Let us consider virus as the isotropic material with different behavior in tension and compression. Then the initial (reference) configuration with coordinates  $x_i$  ( $i=1, 2, 3$ ) and the deformed (present) configuration with coordinates  $X_i$  will be used to identify the material point of virus at a given instant of time  $t$  ( $t \neq 0$ ) within the framework of solid mechanics at finite strains. Let  $u_i(x_1, x_2, x_3, t)$  are the components of the displacement vector of the material point at time  $t$  in directions  $x_1, x_2, x_3$ , respectively;  $u_i = X_i - x_i$ ;  $i = 1, 2, 3$ .

The Cauchy-Green strain tensor can be defined as [178]:

$$\varepsilon_{ij} = 0.5(u_{i,j} + u_{j,i} + u_{k,i}u_{k,j}), \quad (6)$$

and it is easy to obtain the material time derivative of this tensor, such as

$$\dot{\varepsilon}_{ij} = 0.5 \left( \dot{u}_{i,j} + \dot{u}_{j,i} + \dot{u}_{k,i}u_{k,j} + u_{k,i}\dot{u}_{k,j} + u_{k,j}\dot{u}_{k,i} \right), \quad (i, j, k = 1, 2, 3) \quad (7)$$

Here the dot above the symbol denotes a material time derivative. The rate of strain tensor in the present configuration of virus can be written as follows [178]

$$d_{ij} = 0.5 \left( \frac{\partial \dot{u}_i}{\partial X_j} + \frac{\partial \dot{u}_j}{\partial X_i} \right) \quad (8)$$

Tensors  $\dot{\varepsilon}_{ij}$  and  $d_{ij}$  are connected by the relations [178]:

$$\dot{\varepsilon}_{ij} = \frac{\partial X_k}{\partial x_i} \frac{\partial X_l}{\partial x_j} d_{kl} \quad (9)$$

and

$$d_{ij} = \frac{\partial x_k}{\partial X_i} \frac{\partial x_l}{\partial X_j} \dot{\varepsilon}_{kl} \quad (10)$$

Let us assume the additive decomposition of the time derivative of the total Cauchy-Green strain tensor, as well as, of the rate of strain tensor in the present configuration of virus to a linear elastic part, nonlinear elastic part, plastic part, creep part and piezoelectric part, respectively, in the following form:

$$\dot{\varepsilon}_{ij} = \dot{\varepsilon}_{ij}^e + \dot{\varepsilon}_{ij}^{ne} + \dot{\varepsilon}_{ij}^p + \dot{\varepsilon}_{ij}^c + \dot{\varepsilon}_{ij}^{pe} \quad (11)$$

and

$$d_{ij} = d_{ij}^e + d_{ij}^{ne} + d_{ij}^p + d_{ij}^c + d_{ij}^{pe} \quad (12)$$

A connection between the second Piola-Kirchhoff stress tensor  $\tau_{ij}$  and the Cauchy stress tensor  $\sigma_{ij}$  in virus can be presented as [178]

$$\tau_{ij} = J \sigma_{kl} \frac{\partial x_i}{\partial X_k} \frac{\partial x_j}{\partial X_l} \quad (13)$$

and

$$\sigma_{ij} = J^{-1} \tau_{kl} \frac{\partial X_i}{\partial x_k} \frac{\partial X_j}{\partial x_l} \quad (14)$$

Here  $J$  is the Jacobian of deformation,  $J = \det \mathbf{F}$ ;  $\mathbf{F}$  is the matrix of the deformation gradients in the present configuration at time

$$t, \quad \mathbf{F} = \left[ \frac{\partial X_i}{\partial x_j} \right] = [\delta_{ij} + u_{i,j}], \quad (i, j = 1, 2, 3); \quad \delta_{ij} \text{ is the Kronecker delta.}$$

In order to describe the mechanical behavior of virus, it is necessary to formulate the constitutive equations in the rate form. Unfortunately, the material time derivative of the Cauchy stress tensor, i.e.  $\dot{\sigma}_{kl}$ , is not objective stress rate, because it is affected by rigid-body motions. Therefore, the Truesdell derivative  $\sigma_{kl}^{Tr}$  of the Cauchy stress tensor  $\sigma_{kl}$  will be used below, because it is an objective measure. As known [178], the material derivative of the second Piola-Kirchhoff stress tensor and the Truesdell derivative of the Cauchy stress tensor are connected by the relation

$$\dot{\tau}_{ij} = J \sigma_{kl}^{Tr} \frac{\partial x_i}{\partial X_k} \frac{\partial x_j}{\partial X_l} \quad (15)$$

with similar structure to (13). Then the relation between  $\sigma_{kl}^{Tr}$  and  $d_{ij}^e$  can be accepted as follows

$$\sigma_{kl}^{Tr} = A_{klrs}^* (d_{rs} - d_{rs}^{ne} - d_{rs}^p - d_{rs}^c - d_{rs}^{pe}). \quad (16)$$

Here  $A_{klrs}^*$  is the fourth-rank tensor of the elastic constants. By substituting (16) into (15) and using (10) we have

$$\dot{\tau}_{ij} = A_{ijkl} \left( \dot{\varepsilon}_{kl} - \dot{\varepsilon}_{kl}^{ne} - \dot{\varepsilon}_{kl}^p - \dot{\varepsilon}_{kl}^c - \dot{\varepsilon}_{kl}^{pe} \right), \quad (17)$$

where

$$A_{ijkl} = J A_{mnr s}^* \frac{\partial x_i}{\partial X_m} \frac{\partial x_j}{\partial X_n} \frac{\partial x_k}{\partial X_r} \frac{\partial x_l}{\partial X_s} \quad (m, n, r, s = 1, 2, 3) \quad (18)$$

It is easy to see that the condition of symmetry  $A_{ijkl} = A_{klij}$  takes place. Alternative based on the Jaumann stress derivative [178]

$$\sigma_{ij}^J = \sigma_{ij} - \Omega_{ir} \sigma_{rj} + \sigma_{ir} \Omega_{rj} \text{ with the spin tensor}$$

$$\Omega_{ij} = 0.5 \left( \frac{\partial \dot{u}_i}{\partial X_j} - \frac{\partial \dot{u}_j}{\partial X_i} \right)$$

instead of the Truesdell stress derivative in Eq. (16) does not provide the satisfaction of the symmetry condition  $A_{ijkl} = A_{klij}$ .

A constitutive relation between the kinematic tensor  $e_{kl}$  in the present configuration and the Kirchhoff stress tensor  $T_{kl}$  can be written in the following form [148, 149, 179]:

$$e_{ij} = e_0 \left( \frac{a I_1 \delta_{ij} + c T_{ij}}{T_2} + b \delta_{ij} \right). \quad (19)$$

Here  $T_{kl} = J \sigma_{kl}$ ;  $e_0 T_e = T_{ij} e_{ij}$ ;  $T_e = T_1 + T_2$ ;  $T_1 = b I_1$ ;  $T_2^2 = a I_1^2 + c I_2$ ;  $I_1 = T_{ii} \delta_{ii}$ ;  $I_2 = T_{ij} T_{ij}$ ;  $T_e$  is the Kirchhoff equivalent stress;  $e_0$  is the scalar function which depends on  $T_e$ , as well as, on the Kachanov-Rabotnov damage

parameter  $\omega$  and the healing parameter  $h$ , and which identifies for each physical state of virus (nonlinear elasticity, plasticity, creep);  $T_1$  and  $T_2^2$  are the linear and quadratic invariants of the Kirchhoff stress;  $a$ ,  $b$  and  $c$  are the material parameters.

Considering the particular case of the nonlinear elasticity of virus, the kinematic tensor  $e_{kl} \equiv d_{kl}^{ne}$  can be introduced as the nonlinear elastic part of the rate of strain tensor in the present configuration, and, additionally, it is necessary to define  $e_0$  as the function of  $T_e$ ,  $\omega$  and  $h$ , as well as, to specify the kinetic equations for  $\omega$  and  $h$ . In the simplest case of the nonlinear deformation with damage growth, but, without healing of damage, it is possible to accept [154, 180] in Eq. (19) that

$$e_0 = \frac{T_e^n \omega^k}{(1-\omega)^m} \quad (20)$$

with some material parameters  $n$ ,  $k$  and  $m$ .

For the plastic deformation of virus, it is necessary to assume that the kinematic tensor  $e_{kl} \equiv d_{kl}^p$  is the plastic part of the rate of strain tensor in the present configuration, as well as, to define [148, 179] the condition of loading and, additionally, the conditions when  $d_{kl}^p=0$  in the cases of elastic deformation, unloading or neutral loading.

In the case of the creep deformation of virus, the kinematic tensor  $e_{kl} \equiv d_{kl}^c$  in Eq. (19) is the creep part of the rate of strain tensor in the present configuration, and the scalar function  $e_0$  in Eq. (19) should be defined [149, 181] using  $T_e$ ,  $\omega$  and  $h$ .

The piezoelectric part of the rate of strain tensor in the present configuration can be written in the following form [182]

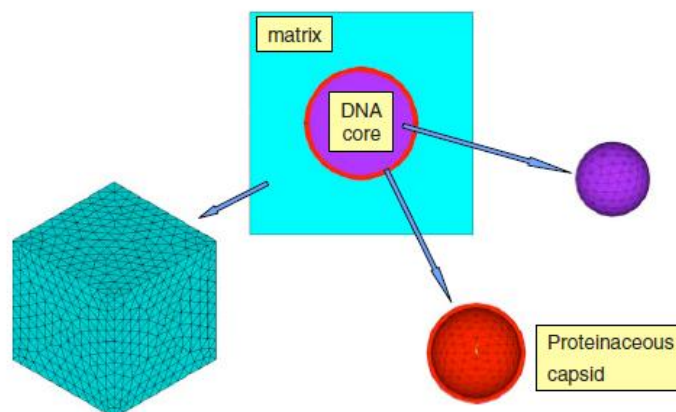
$$d_{ij}^{pe} = -S_{kij} \frac{\dot{\partial\phi}}{\partial X_k}, \quad (21)$$

where  $S_{kij}$  is the third-rank tensor of the piezoelectric constants, and  $\phi$  is the electric potential in virus.

Now, a number of comments need to be made in reference to the constitutive model given by Eqs. 11, 12, 17, 19–21. First, the material parameters of the model can be found by means of the identification methods [183, 184] using the experimental data discussed above under tension, compression and shear. Second, the present model can be extended to the case of the anisotropic plasticity/creep hardening under repeated

loading according to the approaches [185, 186, 187]. Third, the fatigue of viruses can be described through the evolution equations [188, 189, 190] of the fatigue damage. Finally, in the case of the initial anisotropy of viruses it is necessary to use the tensor relationship given in [191, 192, 193, 194] instead of Eq. (19). As marked recently [195], there is nothing more fundamental in nonlinear mechanics of anisotropic materials with tension-compression asymmetry than the constitutive framework [191–194] developed in the early 1980s. Furthermore, such constitutive framework was used in [196–207] for modeling of the natural and artificial materials, however, without referencing sources [191–194].

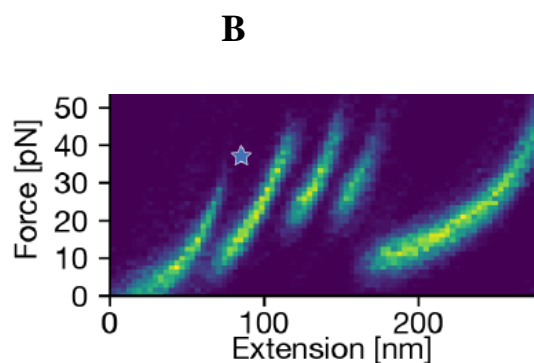
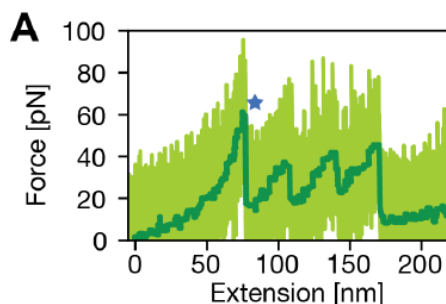
Analysis of stress distributions over time in viruses, damage/healing analysis and lifetime prediction studies of viruses are related to the consideration of the physically and geometrically nonlinear initial/ boundary value multiphysics problem [208]. A three-dimensional finite element model (Fig. 15) derived from the reconstruction of virus from CryoEM photos may help to effectively simulate the influences of environmental factors on the mechanical behavior of viruses. Then the constitutive framework given by Eqs. 11, 12, 17, 19–21 needs to be incorporated into ANSYS [90, 92, 96, 98], ABAQUS [208, 209] and in-house developed software [19, 21, 22, 28, 29, 210] in a form of the computer-based structural modeling tool. These software packages give the possibility to calculate the time-dependent multiaxial stress distribution, as well as, changes of damage parameter and healing parameter at a discrete site of virus under applied loading conditions (or piezoelectric impairments) as a function of virus parameters, environmental factors and virus infectivity, and additionally to predict the lifetime of virus. The identification of material parameters in a constitutive framework from the force-displacement data is related to a number of the methodological and numerical difficulties [211], and can be made using an optimization technique [183, 184] and finite element simulations. Note that the finite element studies show [17] that the highest stresses in the viral capsid can reach 760 MPa, although the tensile strength of typical proteins is 133 MPa [42]. Thus, the further research in this direction is necessary.



**Fig. 15. A representative volume element of the host cell (matrix) embedded with the spherical virus with genome (DNA or RNA) [69]**

In particular, the finite element analysis of the AFM nanoindentation data [212] for SARS-CoV-2 (Fig. 16 a) and SARS-CoV-1 (Fig. 16b) is critically important. It is seen (Fig. 16a, b) that the strength of SARS-CoV-2 is higher in comparison to SARS-CoV-1.

Lifetime prediction studies of viruses might help to give a clear understanding of how neutralizing antibodies and T cells interact with the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2.



**Fig. 16. The indenting force–piezoactuator displacement curves: SARS-CoV-2 (a) and SARS-CoV-1 (b) [212]**

## CONCLUSIONS

Knowledge of the mechanical response of viruses influenced by different environmental factors (mechanical loads, chemical changes, thermal changes, electromagnetic field and receptor binding on the host membrane) may assist medical specialists related to

development of novel treatment strategies or development of vaccines for COVID 19.

An interdisciplinary structural modeling tool based on the nonlinear mechanics of viruses provides new insight into the lifetime of viruses and gives the possibility to develop the antiviral strategy.

## REFERENCES

1. Martynenko OV, Zolochovsky OO, Allena R. Long term evolution of bone reconstruction with bone graft substitutes. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University: Medicine. 2017; (33):107–18. <https://periodicals.karazin.ua/medicine/article/view/9153>.
2. Zolochovsky OO, Martynenko OV. Biomechanical analysis of tension-compression asymmetry, anisotropy and heterogeneity of bone reconstruction in response to periprosthetic fracture repair. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University: Medicine. 2019; (37): 19–32. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-37-03>.

3. Zolochovsky A, Martynenko A. Neuromechanical characterization of brain damage in response to head impact and pathological changes. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University: Medicine*. 2020; (39): 5–25. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-39-01>.
4. Czekanski A, Martynenko AV, Zozulya VV. Modeling of heart muscles. In: Altenbach H, Öchsner A, editors. *Encyclopedia of Continuum Mechanics*. Berlin: Springer; 2020: 1713–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-55771-6>.
5. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell and Bioscience*. 2020; 10: 40–1–5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4>.
6. Schrödinger E. *What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell*. Cambridge: Cambridge University Press; 1944. 194 p.
7. Hinkle LE. The concept of «stress» in the biological and social sciences. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 1974; 5 (4): 335–57. DOI: <https://doi.org/10.2190/91DK-NKAD-1XP0-Y4RG>.
8. Herrmann A, Sieben C. Single-virus force spectroscopy unravels molecular details of virus infection. *Integrative Biology*. 2015; 7 (6): 620–32. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5ib00041f>.
9. Lee SY, Lim JS, Harris MT. Synthesis and application of virus-based hybrid nanomaterials. *Biotechnology and Bioengineering*. 2012; 109 (1): 16–30. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.23328>.
10. Rosenthal KS. Introduction to virology. In: Green L H, Goldman E, editors. *Practical Handbook of Microbiology*. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2021. p. 704–21. DOI: <https://doi.org/10.1201/9781003099277>.
11. Kiss B, Mudra D, Török G, Mártonfalvi Z, Csik G, Herényi L, Kellermayer M. Single-particle virology. *Biophysical Reviews*. 2020; 12: 1141–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12551-020-00747-9>.
12. Synowiec A, Szczepański A, Barreto-Duran E, Lie LK, Pyrc K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A systemic infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021; 34 (2): e00133-20-1–32. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00133-20>.
13. Koontz D. *The Eyes of Darkness*. New York: Pocket Books; 1981. 128 p.
14. Roos WH. AFM nanoindentation of protein shells, expanding the approach beyond viruses. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2018; 73: 145–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.07.044>.
15. Carrillo PJP, Medrano M, Valbuena A, Rodriguez-Huete A, Castellanos M, Perez R, Mateu MG. Amino acid side chains buried along intersubunit interfaces in a viral capsid preserve low mechanical stiffness associated with virus infectivity. *ACS Nano*. 2017; 11 (2): 2194–208. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b08549>.
16. Roos WH, Bruinsma R, Wuite GJL. Physical virology. *Nature Physics*. 2010; 6 (10): 733–43. DOI: <https://doi.org/10.1038/nphys1797>.
17. Gibbons MM, Klug WS. Nonlinear finite-element analysis of nanoindentation of viral capsids. *Physical Review E*. 2007; 75 (3): 031901-1–11. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.75.031901>.
18. Zolochovsky AA. Allowance for differences in tension and compression for materials in the creep problems of shells. *Dynamics and Strength of Machines*. 1980; (32): 8–13.
19. Zolochovsky AA. Creep of thin shells for materials with different behavior in tension and compression [PhD thesis]. Kharkiv: Institute of Mechanical Engineering Problems of National Academy of Sciences of Ukraine; 1982. 198 p.
20. Zolochovskii AA. Method of calculating the strength of mine pipes formed from materials that behave differently under tension and compression. *Strength of Materials*. (1990); 22 (3): 422–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00768204>.
21. Altenbach H, Zolochovsky A. Kriechen dünner Schalen aus anisotropen Werkstoffen mit unterschiedlichem Zug-Druck-Verhalten. *Forschung im Ingenieurwesen*. 1991; 57 (6): 172–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02575157>.
22. Zolochovsky A, Sklepus S, Galishin A, Kühhorn A, Kober M. A comparison between the 3D and the Kirchhoff-Love solutions for cylinders under creep-damage conditions. *Technische Mechanik*. 2014; 34 (2): 104–13.
23. Naumenko K. On the use of the first order shear deformation models of beams, plates and shells in creep lifetime estimations. *Technische Mechanik*. 2000; 20 (3): 215–26.
24. Zolochovsky A, Galishin A, Kühhorn A, Springmann M. Transversal shear effect in moderately thick shells from materials with characteristics dependent on the kind of stress state under creep-damage conditions: Theoretical framework. *Technische Mechanik*. 2009; 29 (1): 38–47.
25. Galishin A, Zolochovsky A, Kühhorn A, Springmann M. Transversal shear effect in moderately thick shells from materials with characteristics dependent on the kind of stress state under creep-damage conditions: Numerical modeling. *Technische Mechanik*. 2009; 29 (1): 48–59.
26. Balandin AA, Fonoberov VA. Vibrational modes of nano-template viruses. *Journal of Biomedical*

- Nanotechnology. 2005; 1 (1): 90–5. DOI: <https://doi.org/10.1166/jbn.2005.005>.
27. Zolochovsky AA, Sklepus AN, Sklepus SN. Nonlinear Solid Mechanics. Kharkiv: Garant; 2011. 719 p.
  28. Zolochovsky A, Galishin A, Sklepus S, Parkhomenko L, Gnitko V, Kühhorn A, Leyens C. Benchmark creep tests for thermal barrier coatings. Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»: Machine-building and CAD. 2013; (23): 158–78.
  29. Sklepus SN, Zolochovskii AA. A study of the creep damageability of tubular solid oxide fuel cell. Strength of Materials. 2014; 46 (1): 49–56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11223-014-9514-1>.
  30. Wang J, Lapinski N, Zhang X, Jagota A. Adhesive contact between cylindrical (Ebola) and spherical (SARS-CoV-2) viral particles and a cell membrane. Mechanics of Soft Materials. 2020; 2: 11–1–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42558-020-00026-3>.
  31. Lidmar J, Mirny L, Nelson DR. Virus shapes and buckling transitions in spherical shells. Physical Review E. 2003; 68 (5): 051910–1–10. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.68.051910>.
  32. Rodríguez RA, Pepper IL, Gerba CP. Application of PCR-based methods to assess the infectivity of enteric viruses in environmental samples. Applied and Environmental Microbiology. 2009; 75 (2): 297–307. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.01150-08>.
  33. Rodríguez-Lázaro D, Kovac K, Hernández M. Molecular detection of viruses in foods and food-processing environments. In: Cook N, editor. Viruses in Food and Water: Risks, Surveillance and Control. Cambridge: Woodhead Publishing; 2013. p. 49–78. DOI: <https://doi.org/10.1533/9780857098870.2.49>.
  34. Zandi R, Dragnea B, Travasset A, Podgornik R. On virus growth and form. Physics Reports. 2020; 847: 1–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2019.12.005>.
  35. Barrow E, Nicola AV, Liu J. Multiscale perspectives of virus entry via endocytosis. Virology Journal. 2013; 10: 177–1–11. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-177>.
  36. Bao G, Bao XR. Shedding light on the dynamics of endocytosis and viral budding. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005; 102 (29): 9997–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504555102>.
  37. Gao H, Shi W, Freund LB. Mechanics of receptor-mediated endocytosis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005; 102 (27): 9469–74. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0503879102>.
  38. Smith DE, Tans SJ, Smith SB, Grimes S, Anderson DL, Bustamante C. The bacteriophage  $\phi 29$  portal motor can package DNA against a large internal force. Nature. 2001; 413 (6857): 748–52. DOI: <https://doi.org/10.1038/35099581>.
  39. Alsteens D, Newton R, Schubert R, Martinez-Martin D, Delguste M, Roska B, Müller D J. Nanomechanical mapping of first binding steps of a virus to animal cells. Nature Nanotechnology. 2017; 12 (2): 177–83. DOI: <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.228>.
  40. Jefferys EE, Sansom MS. Computational virology: Molecular simulations of virus dynamics and interactions. In: Greber U F, editor. Physical Virology. Vol. 1140. Advances in Experimental Medicine and Biology. Cham: Springer; 2019. p. 201–33. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-14741-9\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-030-14741-9_10).
  41. Falvo MR, Washburn S, Superfine R, Finch M, Brooks FP, Chi V, Taylor RM. Manipulation of individual viruses: Friction and mechanical properties. Biophysical Journal. 1997; 72 (3): 1396–403. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(97\)78786-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(97)78786-1).
  42. Howard J. Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton. Sunderland: Sinauer Associates; 2001. 373p.
  43. Budday S, Ovaert TC, Holzapfel G A, Steinmann P, Kuhl E. Fifty shades of brain: A review on the mechanical testing and modeling of brain tissue. Archives of Computational Methods in Engineering. 2020; 27: 1187–230. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11831-019-09352-w>.
  44. Yengejeh SI, Kazemi SA, Öchsner A. Advances in mechanical analysis of structurally and atomically modified carbon nanotubes and degenerated nanostructures: A review. Composites Part B: Engineering. 2016; 86: 95–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2015.10.006>.
  45. Shokrieh MM, Rafiee R. Prediction of Young’s modulus of graphene sheets and carbon nanotubes using nanoscale continuum mechanics approach. Materials & Design. 2010; 31 (2): 790–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2009.07.058>.
  46. Adhikari P, Li N, Shin M, Steinmetz NF, Twarock R, Podgornik R, Ching WY. Intra- and intermolecular atomic-scale interactions in the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein: Implication for ACE2 receptor binding. Physical Chemistry Chemical Physics. 2020; 22 (33): 18272–83. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0cp03145c>.
  47. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 2020; 181 (2): 281–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
  48. Gordon MS, Fedorov DG, Pruitt SR, Slipchenko LV. Fragmentation methods: A route to accurate calculations on large systems. Chemical Reviews. 2012; 112 (1): 632–72. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr200093j>.



49. Zink M, Grubmüller H. Mechanical properties of the icosahedral shell of southern bean mosaic virus: A molecular dynamics study. *Biophysical Journal*. 2009; 96 (4): 1350–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2008.11.028>.
50. Zink M, Grubmüller H. Primary changes of the mechanical properties of southern bean mosaic virus upon calcium removal. *Biophysical Journal*. 2010; 98 (4): 687–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.10.047>.
51. May ER, Brooks CL. Determination of viral capsid elastic properties from equilibrium thermal fluctuations. *Physical Review Letters*. 2011; 106 (18): 188101–1–4. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.106.188101>.
52. Larsson DS, Liljas L, van der Spoel D. Virus capsid dissolution studied by microsecond molecular dynamics simulations. *PLoS Computational Biology*. 2012; 8 (5): e1002502–1–8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002502>.
53. Zhao G, Perilla JR, Yufenyuy EL, Meng X, Chen B, Ning J, Ahn J, Gronenborn AM, Schulten K, Aiken C, Zhang P. Mature HIV-1 capsid structure by cryo-electron microscopy and all-atom molecular dynamics. *Nature*. 2013; 497 (7451): 643–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12162>.
54. May ER. Recent developments in molecular simulation approaches to study spherical virus capsids. *Molecular Simulation*. 2014; 40 (10–11): 878–88. DOI: <https://doi.org/10.1080/08927022.2014.907899>.
55. Potoyan D, Papoian GA. The need for computational speed: State of the art in DNA coarse graining. In: Papoian G A, editor. *Coarse-Grained Modeling of Biomolecules*. Boca Raton: CRC Press; 2018. p. 271–96. DOI: <https://doi.org/10.1201/9781315374284-7>.
56. Arkhipov A, Freddolino PL, Schulten K. Stability and dynamics of virus capsids described by coarse-grained modeling. *Structure*. 2006; 14 (12): 1767–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.str.2006.10.003>.
57. Cieplak M, Robbins MO. Nanoindentation of 35 virus capsids in a molecular model: Relating mechanical properties to structure. *PloS One*. 2013; 8 (6): e63640–1–15. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063640>.
58. Kononova O, Snijder J, Brasch M, Cornelissen J, Dima RI, Marx KA, Wuite GJL, Roos WH, Barsegov V. Structural transitions and energy landscape for cowpea chlorotic mottle virus capsid mechanics from nanomanipulation in vitro and in silico. *Biophysical Journal*. 2013; 105 (8): 893–1903. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.08.032>
59. Kononova O, Zhmurov A, Marx KA, Barsegov V. Mechanics of viruses. In: Papoian GA, editor. *Coarse-Grained Modeling of Biomolecules*. Boca Raton: CRC Press; 2018. p. 367–416. DOI: <https://doi.org/10.1201/9781315374284-10>.
60. Rabotnov YN. *Solid Mechanics*. 2nd ed. Moscow: Nauka; 1988. 712 p.
61. Altenbach H, Altenbach J, Zolochovsky A. *Erweiterte Deformationsmodelle und Versagenskriterien der Werkstoffmechanik*. Stuttgart: Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie; 1995. 172 S.
62. Ivanovska IL, De Pablo PJ, Ibarra B, Sgalari G, MacKintosh FC, Carrascosa JL, Schmidt CF, Wuite GJL. Bacteriophage capsids: Tough nanoshells with complex elastic properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101 (20): 7600–5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0308198101>.
63. Michel JP, Ivanovska IL, Gibbons MM, Klug WS, Knobler CM, Wuite GJL, Schmidt CF. Nanoindentation studies of full and empty viral capsids and the effects of capsid protein mutations on elasticity and strength. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103 (16): 6184–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0601744103>.
64. Ivanovska I, Wuite G, Jönsson B, Evilevitch A. Internal DNA pressure modifies stability of WT phage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104 (23): 9603–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0703166104>.
65. Snijder J, Ivanovska IL, Baclayon M, Roos WH, Wuite GJL. Probing the impact of loading rate on the mechanical properties of viral nanoparticles. *Micron*. 2012; 43 (12): 1343–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micron.2012.04.011>.
66. Kol N, Gladnikoff M, Barlam D, Shneck RZ, Rein A, Rousso I. Mechanical properties of murine leukemia virus particles: Effect of maturation. *Biophysical Journal*. 2006; 91 (2): 767–74. DOI: <https://doi.org/10.1529/biophysj.105.079657>.
67. Carrasco C, Carreira A, Schaap IAT, Serena PA, Gomez-Herrero J, Mateu MG, De Pablo PJ. DNA-mediated anisotropic mechanical reinforcement of a virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103 (37): 13706–11. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0601881103>.
68. Stephanidis B, Adichtchev S, Gouet P, McPherson A, Mermet A. Elastic properties of viruses. *Biophysical Journal*. 2007; 93 (4): 1354–9. DOI: <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.109033>.
69. Hartschuh RD, Wargacki SP, Xiong H, Neiswinger J, Kisliuk A, Sihn S, Ward V, Vaia RA, Sokolov AP. How rigid are viruses. *Physical Review E*. 2008; 78 (2): 021907-1–9. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.78.021907>.

70. Uetrecht C, Versluis C, Watts NR, Roos WH, Wuite GJ, Wingfield PT, Steven AC, Heck AJR. High-resolution mass spectrometry of viral assemblies: Molecular composition and stability of dimorphic hepatitis B virus capsids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105 (27): 9216–20. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0800406105>
71. Roos WH, Gertsman I, May ER, Brooks CL, Johnson JE, Wuite GJ. Mechanics of bacteriophage maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109 (7): 2342–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1109590109>
72. Gibbons MM, Klug WS. Influence of nonuniform geometry on nanoindentation of viral capsids. *Biophysical Journal*. 2008; 95 (8): 3640–9. DOI: <https://doi.org/10.1529/biophysj.108.136176>.
73. Klug WS, Roos WH, Wuite GJL. Unlocking internal prestress from protein nanoshells. *Physical Review Letters*. 2012; 109 (16): 168104-1–5. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.109.168104>.
74. Carrasco C, Luque A, Hernando-Pérez M, Miranda R, Carrascosa JL, Serena PA, De Ridder M, Raman A, Gómez-Herrero J, Schaap IAT, Reguera D, De Pablo PJ. Built-in mechanical stress in viral shells. *Biophysical Journal*. 2011; 100 (4): 1100–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.01.008>.
75. Li S, Eghiaian F, Sieben C, Herrmann A, Schaap IA. Bending and puncturing the influenza lipid envelope. *Biophysical Journal*. 2011; 100 (3): 637–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.12.3701>.
76. Jiménez-Zaragoza M, Yubero MP, Martín-Forero E, Castón JR, Reguera D, Luque D, De Pablo PJ, Rodríguez J M. Biophysical properties of single rotavirus particles account for the functions of protein shells in a multilayered virus. *Elife*. 2018; 7:e37295-1–23. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.37295>.
77. Schmatulla A, Maghelli N, Marti O. Micromechanical properties of tobacco mosaic viruses. *Journal of Microscopy*. 2007; 225 (3): 264–268. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.2007.01741.x>.
78. Zhao Y, Ge Z, Fang J. Elastic modulus of viral nanotubes. *Physical Review E*. 2008; 78 (3): 031914-1–5. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.78.031914>.
79. Picotto GB, Vallino M, Ribotta L. Tip-sample characterization in the AFM study of a rod-shaped nanostructure. *Measurement Science and Technology*. 2020; 31 (8): 084001-1–19. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6501/ab7bc2>.
80. Ankush A. Determination of prestress and elastic properties of virus capsids. *Physical Review E*. 2018; 97 (3): 032414-1–14. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.97.032414>.
81. Roos WH, Gibbons MM, Arkhipov A, Uetrecht C, Watts NR, Wingfield PT, Steven AC, Heck AJR, Schulten K, Klug WS, Wuite GJL. Squeezing protein shells: How continuum elastic models, molecular dynamics simulations, and experiments coalesce at the nanoscale. *Biophysical Journal*. 2010; 99 (4): 1175–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.05.033>.
82. Mkrtychyan S, Ing C, Chen JZ. Adhesion of cylindrical colloids to the surface of a membrane. *Physical Review E*. 2010; 81 (1): 011904-1–8. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.81.011904>.
83. Chen JZ, Mkrtychyan S. Adhesion between a rigid cylindrical particle and a soft fluid membrane tube. *Physical Review E*. 2010; 81 (4): 041906-1–9. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.81.041906>.
84. Cao SQ, Wei GH, Chen JZ. Bending energy of a vesicle to which a small spherical particle adhere: An analytical study. *Chinese Physics B*. 2015; 24 (9): 098702-1–9. DOI: <https://doi.org/10.1088/1674-1056/24/9/098702>.
85. Dragovich MA, Fortoul N, Jagota A, Zhang W, Schutt K, Xu Y, Sanabria M, Moyer DM, Moller-Tank S, Maury W, Zhang XF. Biomechanical characterization of TIM protein-mediated Ebola virus-host cell adhesion. *Scientific Reports*. 2019; 9: 267-1–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36449-2>.
86. Yuan H, Zhang S. Effects of particle size and ligand density on the kinetics of receptor-mediated endocytosis of nanoparticles. *Applied Physics Letters*. 2010; 96 (3): 033704-1–3. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.3293303>.
87. Zhang S, Gao H, Bao G. Physical principles of nanoparticle cellular endocytosis. *ACS Nano*. 2015; 9 (9): 8655–71. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b03184>.
88. Gibbons MM, Chou T, D’orsogna MR. Diffusion-dependent mechanisms of receptor engagement and viral entry. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2010; 114 (46): 15403–12. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp1080725>.
89. Klinge S, Wiegold T, Aygün S, Gilbert RP, Holzapfel GA. On the mechanical modeling of cell components. *PAMM*. 2021; 20 (1): e202000129-1–4. DOI: <https://doi.org/10.1002/pamm.202000129>.
90. Zolochovsky A, Hop JG, Servant G, Foosnæs T, Øye H A. Creep and sodium expansion in a semigraphitic cathode carbon. In: Crepeau P N, editor. *Light Metals*. Warrendale: The Minerals, Metals and Materials Society; 2003. p. 595–602.
91. Zolochovsky A, Hop JG, Foosnæs T, Øye HA. Surface exchange of sodium, anisotropy of diffusion and diffusional creep in carbon cathode materials. In: Kvande H, editor. *Light Metals*. San Francisco: The Minerals, Metals and Materials Society; 2005. p. 745–750.

92. Eggen C, Lin YS, Goncharova G, Zolochovsky A. Diffusion characteristics of a supported lipid bilayer membrane on a dense cylindrical silica optical fibrous support. In: The 2009 AIChE Annual Meeting; 2009 Nov. 8–13; Nashville, USA. 2009. 20 p.
93. Zolochovsky A. Degradation of perovskite-type ceramic membranes determined by defect chemistry modeling and chemically induced stress analysis. *Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»: Machine-building and CAD.* 2008; (2): 95–104.
94. Zolochovsky A, Tkachuk NN, Viricelle JP, Pijolat C. Chemically induced stresses in the cathode of single chamber solid oxide fuel cell. *Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»: Machine-building and CAD.* 2007; 23: 148–57.
95. Zolochovsky AA, Goncharova GV, Minko AI, Shalashova IV. Modelling of diffusion induced stresses affected by the psychoactive media in the blood vessels of biomechanical system. *Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»: Machine-building and CAD.* 2008; (9): 90–7.
96. Zolochovsky A, Grabovskiy AV, Parkhomenko L., Lin YS. Coupling effects of oxygen surface exchange kinetics and membrane thickness on chemically induced stresses in perovskite-type membranes. *Solid State Ionics.* 2012; 212: 55–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ssi.2012.02.003>.
97. Zolochovsky A, Parkhomenko L, Kühhorn A. Analysis of oxygen exchange-limited transport and chemical stresses in perovskite-type hollow fibers. *Materials Chemistry and Physics.* 2012; 135 (2–3): 594–603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2012.05.031>.
98. Zolochovsky A, Grabovskiy AV, Parkhomenko L, Lin YS. Transient analysis of oxygen non-stoichiometry and chemically induced stresses in perovskite-type ceramic membranes for oxygen separation. *Journal of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»: Machine-building and CAD.* 2013; (1): 179–89.
99. Neuman KC, Nagy A. Single-molecule force spectroscopy: Optical tweezers, magnetic tweezers and atomic force microscopy. *Nature Methods.* 2008; 5 (6): 491–505. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmeth.1218>.
100. Carrion-Vazquez M, Oberhauser AF, Fisher TE, Marszalek PE, Li H, Fernandez JM. Mechanical design of proteins studied by single-molecule force spectroscopy and protein engineering. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 2000; 74 (1–2): 63–91. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0079-6107\(00\)00017-1](https://doi.org/10.1016/s0079-6107(00)00017-1).
101. Polishchuk VP, Budzanivska IG, Shevchenko TP, Andriychuk OM, Kompanets TA, Kondratyuk OA, Koroteeva GV, Molchanez OV, Harina AV, Shevchenko OV. *Virology: A Tutorial for Laboratory Training.* Kyiv: Comprint; 2017. 242 p.
102. Zhou G, Zhang B, Tang G, Yu XF, Galluzzi M. Cells nanomechanics by atomic force microscopy: Focus on interactions at nanoscale. *Advances in Physics: X.* 2021; 6 (1): 1866668–1–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/23746149.2020.1866668>
103. De Pablo PJ, Schaap IAT. Atomic force microscopy of viruses. In: Greber U F, editor. *Physical Virology.* Vol. 1140, *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Cham: Springer; 2019. p. 159–79. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-14741-9\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-14741-9_8).
104. Hernando-Pérez M, Zeng C, Miguel M C, Dragnea B. Intermittency of deformation and the elastic limit of an icosahedral virus under compression. *ACS Nano.* 2019; 13 (7): 7842–9. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b02133>.
105. Faez S, Lahini Y, Weidlich S, Garmann RF, Wondraczek K, Zeisberger M, Schmidt MA, Orrit M, Manoharan VN. Fast, label-free tracking of single viruses and weakly scattering nanoparticles in a nanofluidic optical fiber. *ACS Nano.* 2015; 9(12): 12349–7. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b05646>.
106. Kondylis P, Schlicksup CJ, Zlotnick A, Jacobson SC. Analytical techniques to characterize the structure, properties, and assembly of virus capsids. *Analytical Chemistry.* 2018; 91 (1): 622–36. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04824>.
107. Kriegel F, Ermann N, Lipfert J. Probing the mechanical properties, conformational changes, and interactions of nucleic acids with magnetic tweezers. *Journal of Structural Biology.* 2017; 197 (1); 26–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2016.06.022>.
108. Abels JA, Moreno-Herrero F, Van der Heijden T, Dekker C, Dekker NH. Single-molecule measurements of the persistence length of double-stranded RNA. *Biophysical Journal.* 2005; 88 (4): 2737–44. DOI: <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.052811>.
109. Roos WH, Ivanovska IL, Evilevitch A, Wuite GJL. Viral capsids: Mechanical characteristics, genome packaging and delivery mechanisms. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2007; 64 (12): 1484–97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6451-1>.
110. Hertz H. Über die Berührung fester elastischer Körper. *Journal für die Reine und Angewandte Mathematik.* 1881; 92: 156–71.

111. Rvachev VL, Protsenko VS. Contact Problems of the Theory of Elasticity for Non-Classical Regions. Kiev: Naukova Dumka; 1977. 235 p.
112. Borodich FM. The Hertz-type and adhesive contact problems for depth-sensing indentation. In: Bordas S P A, editor. Vol. 47. Advances in Applied Mechanics. London: Academic Press; 2014. p. 225–366, DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800130-1.00003-5>.
113. Sneddon IN. The relation between load and penetration in the axisymmetric Boussinesq problem for a punch of arbitrary profile. International Journal of Engineering Science. 1965; 3 (1): 47–57. DOI: [https://doi.org/10.1016/0020-7225\(65\)90019-4](https://doi.org/10.1016/0020-7225(65)90019-4).
114. Derjaguin BV, Muller VM, Toporov YP. Effect of contact deformations on the adhesion of particles. Journal of Colloid and Interface Science. 1975; 53 (2): 314–26. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(75\)90018-1](https://doi.org/10.1016/0021-9797(75)90018-1).
115. Johnson KL, Kendall K, Roberts A. Surface energy and the contact of elastic solids. Proceedings of the Royal Society of London A. 1971; 324 (1558): 301–13. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspa.1971.0141>.
116. Dimitriadis EK, Horkay F, Maresca J, Kachar B, Chadwick RS. Determination of elastic moduli of thin layers of soft material using the atomic force microscope. Biophysical Journal. 2002; 82 (5): 2798–810. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(02\)75620-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75620-8).
117. Roos WH, Radtke K, Kniesmeijer E, Geertsema H, Sodeik B, Wuite GJ. Scaffold expulsion and genome packaging trigger stabilization of herpes simplex virus capsids. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009; 106 (24): 9673–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0901514106>.
118. Cuellar JL, Meinhoevel F, Hoehne M, Donath E. Size and mechanical stability of norovirus capsids depend on pH: A nanoindentation study. Journal of General Virology. 2010; 91 (10): 2449–56. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.021212-0>.
119. Baclayon M, Shoemaker GK, Utrecht C, Crawford SE, Estes MK, Prasad BV, Heck AJR, Wuite GJL, Roos WH. Prestress strengthens the shell of Norwalk virus nanoparticles. Nano Letters. 2011; 11 (11): 4865–9. DOI: <https://doi.org/10.1021/nl202699r>.
120. Kol N, Shi Y, Tsvitov M, Barlam D, Shneck RZ, Kay MS, Rousso I. A stiffness switch in human immunodeficiency virus. Biophysical Journal. 2007; 92 (5): 1777–83. DOI: <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.093914>.
121. Schaap IAT, Eghiaian F, des Georges A, Veigel C. Effect of envelope proteins on the mechanical properties of influenza virus. Journal of Biological Chemistry. 2012; 287 (49): 41078–88. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.412726>.
122. Choi SS, Kim KJ. Mechanical characterization of P2 bacteriophage by using Young's modulus measurements. AIP Advances. 2021; 11 (1): 015245-1–9. DOI: <https://doi.org/10.1063/5.0035106>.
123. Jasevičius R. Numerical modeling of coronavirus interaction mechanics with a host human cell. Mechanics of Advanced Materials and Structures. 2020 Dec; 1–28. DOI: <https://doi.org/10.1080/15376494.2020.1853857>.
124. Wierzbicki T, Li W, Liu Y, Zhu J. Effect of receptors on the resonant and transient harmonic vibrations of coronavirus. Journal of the Mechanics and Physics of Solids. 2021; 150: 104369-1–21. DOI: 10.1016/j.jmps.2021.104369.
125. Reissner E. Stresses and small displacements of shallow spherical shells. II. Journal of Mathematics and Physics. 1946; 25 (1-4): 279–300. DOI: <https://doi.org/10.1002/sapm1946251279>.
126. Jia YF, Xuan FZ, Yang FQ. Numerical analysis of indentation of an elastic hemispherical shell. Journal of Mechanics. 2016; 32 (3): 245–53. DOI: <https://doi.org/10.1017/jmech.2015.59>.
127. Kasas S, Longo G, Dietler G. Mechanical properties of biological specimens explored by atomic force microscopy. Journal of Physics D: Applied Physics. 2013; 46 (13): 133001-1–12. DOI: <https://doi.org/10.1088/0022-3727/46/13/133001>.
128. Mateu MG. Mechanical properties of viruses analyzed by atomic force microscopy: A virological perspective. Virus Research. 2012; 168 (1–2): 1–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.06.008>.
129. Buzón P, Maity S, Roos WH. Physical virology: From virus self-assembly to particle mechanics. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. 2020; 12 (4): e1613-1–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/wnan.1613>.
130. Smith SB, Cui Y, Bustamante C. Overstretching B-DNA: The elastic response of individual double-stranded and single-stranded DNA molecules. Science. 1996; 271 (5250): 795–9. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.271.5250.795>.
131. Cocco S, Marko JF, Monasson R. Theoretical models for single-molecule DNA and RNA experiments: From elasticity to unzipping Comptes Rendus Physique. 2002; 3 (5): 569–84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1631-0705\(02\)01345-2](https://doi.org/10.1016/S1631-0705(02)01345-2).
132. Morii T, Mizuno R, Haruta H, Okada T. An AFM study of the elasticity of DNA molecules. Thin Solid Films. 2004; 464: 456–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2004.06.066>.

133. Gore J, Bryant Z, Nöllmann M, Le MU, Cozzarelli NR, Bustamante C. DNA overwinds when stretched. *Nature*. 2006; 442 (7104), 836–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature04974>.
134. Lin Y, Shen X, Wang J, Bao L, Zhang Z, Pang D. Measuring radial Young's modulus of DNA by tapping mode AFM. *Chinese Science Bulletin*. 2007; 52 (23); 3189–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11434-007-0475-7>.
135. Pak YE, Kim DS, Marimuthu M, Kim S. Nanomechanics of biomolecules: Focus on DNA. *Journal of Mechanical Science and Technology*. 2009; 23 (7): 1949–58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12206-009-0525-y>.
136. Li L, Zhang X, Wang H, Lang Q, Chen H, Liu L Q. Measurement of radial elasticity and original height of DNA duplex using tapping-mode atomic force microscopy. *Nanomaterials*. 2019; 9 (4): 561–1–10. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano9040561>.
137. Nguyen TH, Lee SM, Na K, Yang S, Kim J, Yoon ES. An improved measurement of dsDNA elasticity using AFM. *Nanotechnology*. 2010; 21 (7): 075101-1–7. DOI: <https://doi.org/10.1088/0957-4484/21/7/075101>.
138. Li L, Liu L, Tabata O, Li W J. Elasticity measurement of DNA origami nanotube in liquid with tapping mode AFM. In: *The 9th IEEE International Conference on Nano/micro Engineered and Molecular Systems (NEMS)*. New York: IEEE; 2014. p. 684–7. DOI: <https://doi.org/10.1109/nems.2014.7031669>.
139. Brown ER, Mendoza EA, Kuznetsova Y, Neumann A, Brueck SRJ. High-resolution THz spectroscopy to measure strong THz absorption signatures of si-RNA in solution. In: *Pereira M F, Shulika O, editors. Terahertz and Mid Infrared Radiation: Generation, Detection and Applications*. Dordrecht: Springer; 2011. p. 15–22. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0769-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0769-6_3).
140. Herrero-Galán E, Fuentes-Perez M E, Carrasco C, Valpuesta JM, Carrascosa JL, Moreno-Herrero F, Arias-Gonzalez J R. Mechanical identities of RNA and DNA double helices unveiled at the single-molecule level. *Journal of the American Chemical Society*. 2013; 135 (1): 122–31. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja3054755>.
141. Liangruksa M, Laomettachit T, Wongwiset S. Theoretical study of DNA's deformation and instability subjected to mechanical stress. *International Journal of Mechanical Sciences*. 2017; 130: 324–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmecsci.2017.06.017>.
142. Kachanov L. *Introduction to Continuum Damage Mechanics*. Dordrecht: Springer; 1986. 135p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-94-017-1957-5>.
143. Winter W, Heckmann SM, Weber HP. A time-dependent healing function for immediate loaded implants. *Journal of Biomechanics*. 2004; 37 (12): 1861–7. DOI: [10.1016/j.jbiomech.2004.02.033](https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.02.033)
144. Barbero E J, Greco F, Lonetti P. Continuum damage-healing mechanics with application to self-healing composites. *International Journal of Damage Mechanics*. 2005; 14 (1): 51–81. DOI: [10.1177/1056789505045928](https://doi.org/10.1177/1056789505045928)
145. Darabi M K, Al-Rub R K A, Little D N. A continuum damage mechanics framework for modeling micro-damage healing. *International Journal of Solids and Structures*. 2012; 49 (3–4):492–513. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsolstr.2011.10.017>.
146. Voyiadjis GZ, Oucif C, Kattan PI, Rabczuk T. Damage and healing mechanics in plane stress, plane strain, and isotropic elasticity. *International Journal of Damage Mechanics*. 2020; 29 (8): 1246–70. DOI: <https://doi.org/10.1177/1056789520905347>.
147. Bloom KS. Beyond the code: The mechanical properties of DNA as they relate to mitosis. *Chromosoma*. 2008; 117 (2): 103–10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00412-007-0138-0>.
148. Zolocheskii AA. Modification of the theory of plasticity of materials differently resistant to tension and compression for simple loading processes. *Soviet Applied Mechanics*. 1988; 24 (12): 1212–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00887929>
149. Zolocheskii AA. Effect of the type of loading on the creep of isotropic strain-hardening materials. *Soviet Applied Mechanics*. 1988; 24 (2): 185–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00883831>.
150. Zolocheskij AA. Kriechen von Konstruktionselementen aus Materialien mit von der Belastung abhängigen Charakteristiken. *Technische Mechanik*. 1988; 9 (3): 177–84.
151. Altenbach H, Zolochesky AA. Eine energetische Variante der Theorie des Kriechens und der Langzeitfestigkeit für isotrope Werkstoffe mit komplizierten Eigenschaften. *Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik*. 1994; 74 (3): 189–99. DOI: <https://doi.org/10.1002/zamm.19940740311>.
152. Mahnken R. Creep simulation of asymmetric effects by use of stress mode dependent weighting functions. *International Journal of Solids and Structures*. 2003; 40 (22): 6189–209. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-7683\(03\)00388-3](https://doi.org/10.1016/s0020-7683(03)00388-3).
153. Betten J, Sklepus A, Zolochesky A. A constitutive theory for creep behavior of initially isotropic materials sustaining unilateral damage. *Mechanics Research Communications*. 2003; 30 (3): 251–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0093-6413\(03\)00002-8](https://doi.org/10.1016/s0093-6413(03)00002-8).

154. Zolochovsky A, Yeseleva E, Ehlers W. An anisotropic model of damage for brittle materials with different behavior in tension and compression. *Forschung im Ingenieurwesen*. 2005; 69 (3): 170–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10010-005-0150-6>.
155. Huth A, Duddu R, Smith B. A generalized interpolation material point method for shallow ice shelves. 2: Anisotropic nonlocal damage mechanics and rift propagation. *Journal of Advances in Modeling Earth Systems*. 2021; 13: e2020MS002292-1–26. DOI: <https://doi.org/10.1029/2020MS002292>.
156. Jin S, Harmuth H. Asymmetric creep modeling of common refractory ceramics with high temperature wedge splitting test. *Engineering Fracture Mechanics*. 2021; 252: 107819-1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.engfracmech.2021.107819>.
157. Ju X, Mahnken R, Xu Y, Liang L, Zhou W. A nonuniform transformation field analysis for composites with strength difference effects in elastoplasticity. *International Journal of Solids and Structures*. 2021; 228: 111103-1–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsolstr.2021.111103>.
158. Yang Y, Zhan L, Liu C, Xu Y, Li G, Wu X, Huang M, Hu Z. Tension-compression asymmetry of stress-relaxation ageing behavior of AA2219 alloy over a wide range of stress levels. *Materials Science and Engineering A*. 2021; 823: 141730-1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msea.2021.141730>.
159. Zhang L, Lu M, Han L, Cao J. A model reduction method for nonlinear analysis of materials and structures with tension–compression asymmetric properties. *Composite Structures*. 2021; 262: 113613-1–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compstruct.2021.113613>.
160. Zolochovsky OO, Parkhomenko LO, Martynenko OV. Effect of non-stoichiometry and difference between the tensile and compressive moduli of elasticity of perovskite on the diffusion creep of a thick-walled perovskite cylinder. *International Applied Mechanics*. 2021; 57 (3): 336–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10778-021-01085-3>.
161. Carrasco C, Castellanos M, de Pablo PJ, Mateu MG. Manipulation of the mechanical properties of a virus by protein engineering. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105 (11): 4150–5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0708017105>.
162. Ting TCT. The remarkable nature of radially symmetric deformation of spherically uniform linear anisotropic elastic solids. *Journal of Elasticity*. 1998; 53 (1): 47–64. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1007516218827>.
163. Buehler MJ, Yung YC. Deformation and failure of protein materials in physiologically extreme conditions and disease. *Nature Materials*. 2009; 8 (3): 175–88. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmat2387>.
164. Božič AL, Šiber A. Electrostatics-driven inflation of elastic icosahedral shells as a model for swelling of viruses. *Biophysical Journal*. 2018; 115 (5): 822–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.07.032>.
165. Kuznetsov YG, Larson SB, Day J, Greenwood A, McPherson A. Structural transitions of satellite tobacco mosaic virus particles. *Virology*. 2001; 284 (2): 223–34. DOI: <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0914>.
166. Speir JA, Munshi S, Wang G, Baker TS, Johnson JE. Structures of the native and swollen forms of cowpea chlorotic mottle virus determined by X-ray crystallography and cryo-electron microscopy. *Structure*. 1995; 3 (1): 63–78. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(01\)00135-6](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(01)00135-6).
167. Incardona NL, Kaesberg P. A pH-induced structural change in bromegrass mosaic virus. *Biophysical Journal*. 1964; 4 (1): 11–21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(64\)86766-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(64)86766-7).
168. Bond KM, Lykтей NA, Tsvetkova IB, Dragnea B, Jarrold MF. Disassembly intermediates of the bromegrass mosaic virus identified by charge detection mass spectrometry. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2020; 124 (11): 2124–31. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c00008>.
169. Witz J, Brown F. Structural dynamics, an intrinsic property of viral capsids. *Archives of Virology*. 2001; 146 (12): 2263–74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s007050170001>.
170. Cherstvy AG. Electrostatic interactions in biological DNA-related systems. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2011; 13 (21): 9942–68. DOI: <https://doi.org/10.1039/c0cp02796k>.
171. Mahalik JP, Muthukumar M. Langevin dynamics simulation of polymer-assisted virus-like assembly. *The Journal of Chemical Physics*. 2012; 136 (13): 04B602-1–13. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.3698408>.
172. Lu B, Stubbs G, Culver JN. Carboxylate interactions involved in the disassembly of tobacco mosaic tobamovirus. *Virology*. 1996; 225 (1): 11–20. DOI: <https://doi.org/10.1006/viro.1996.0570>.
173. Culver JN. Tobacco mosaic virus assembly and disassembly: Determinants in pathogenicity and resistance. *Annual Review of Phytopathology*. 2002; 40 (1): 287–308. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.40.120301.102400>.
174. Sachse C, Chen JZ, Coureux PD, Stroupe ME, Fändrich M, Grigorieff N. High-resolution electron microscopy of helical specimens: A fresh look at tobacco mosaic virus. *Journal of Molecular Biology*. 2007; 371 (3): 812–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.05.088>.
175. De Pablo PJ. Atomic force microscopy of virus shells. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2018; 73: 199–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2017.08.039>.



176. Yu SM. Squeezed virus produces electricity. *Nature Nanotechnology*. 2012; 7 (6): 343–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.85>.
177. Garrido A, Pashley RM, Ninham BW. Low temperature MS2 (ATCC15597-B1) virus inactivation using a hot bubble column evaporator (HBCE). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017; 151: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.11.026>.
178. Washizu K. *Variational Methods in Elasticity and Plasticity*. 3rd ed. Oxford: Pergamon Press; 1982. 630.
179. Zolochevskii AA. Verification of the governing equations for the nonlinear deformation of materials with different strengths in tension and compression. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics*. 1986; 27 (6): 913–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00918838>.
180. Zolochevsky A. Identification of damage variable in ceramic matrix composite with different behaviour in tension and compression. In: Bradt R C, Hasselman D P H, Munz D, Sakai M, Shevchenko V Y, editors. Vol. 12, *Fracture Mechanics of Ceramics*. Boston: Springer; 1996. p. 413–28. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5853-8\\_30](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5853-8_30).
181. Zolochevsky A, Obataya Y. Tension-compression asymmetry of creep and unilateral creep damage in aluminum for isothermal and nonisothermal processes. *JSME International Journal A: Solid Mechanics and Material Engineering*. 2001; 44 (1): 100–8. DOI: <https://doi.org/10.1299/jsmea.44.100>.
182. Miehe C, Rosato D. A rate-dependent incremental variational formulation of ferroelectricity. *International Journal of Engineering Science*. 2011; 49 (6): 466–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijengsci.2010.11.003>.
183. Chen H, Cai LX. An elastoplastic energy model for predicting the deformation behaviors of various structural components. *Applied Mathematical Modelling*, 68, 405–421. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apm.2018.11.024>.
184. Ma J, Chen G, Ji L, Qian L, Dong S. A general methodology to establish the contact force model for complex contacting surfaces. *Mechanical Systems and Signal Processing*. 2020; 140: 106678–1–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymsp.2020.106678>.
185. Zolochevsky A, Sklepus S, Kozmin Y, Kozmin A, Zolochevsky D, Betten J. Constitutive equations of creep under changing multiaxial stresses for materials with different behavior in tension and compression. *Forschung im Ingenieurwesen*. 2004; 68 (4): 182–96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10010-003-0123-6>.
186. Zolochevsky A, Voyiadjis GZ. Theory of creep deformation with kinematic hardening for materials with different properties in tension and compression. *International Journal of Plasticity*. 2005; 21 (3): 435–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijplas.2003.12.007>.
187. Song Z, Komvopoulos K. An elastic–plastic analysis of spherical indentation: Constitutive equations for single-indentation unloading and development of plasticity due to repeated indentation. *Mechanics of Materials*. 2014; 76: 93–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mechmat.2014.05.005>.
188. Zolochevsky A, Obataya Y, Betten J. Critical plane approach with two families of microcracks for modelling of unilateral fatigue damage. *Forschung im Ingenieurwesen*. 2000; 66 (2): 49–56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s100100000036>.
189. Zolochevsky A, Itoh T, Obataya Y, Betten J. A continuum damage mechanics model with the strain-based approach to biaxial low cycle fatigue failure. *Forschung im Ingenieurwesen*. 2000; 66 (2): 67–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s100100000040>.
190. Zolochevsky A, Stepchenko A, Betten J. A microcrack description of multiaxial low cycle fatigue. *Technische Mechanik*. 2001; 21 (2): 109–20.
191. Zolochevskii A A. Allowance for differences in strain resistance in the creep of isotropic and anisotropic materials. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics*. 1982; 23 (4): 591–6. DOI: 10.1007/BF00916729
192. Zolochevskii AA. Tensor relationship in the theories of elasticity and plasticity of anisotropic composite materials with different tensile and compressive strength. *Mechanics of Composite Materials*. 1985; 21 (1): 41–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00611805>.
193. Zolochevskii AA. Determining equations and some problems of the variable-modulus theory of elasticity of anisotropic materials. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics*. 1985; 26 (4): 572–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01101644>.
194. Zolochevskii AA. Theory of cylindrical shells of anisotropic materials of different moduli. *Soviet Applied Mechanics*. 1986; 22 (3): 230–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00887243>.
195. Pahr DH, Reisinger AG. A review on recent advances in the constitutive modeling of bone tissue. *Current Osteoporosis Reports*. 2020; 18: 696–704. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00631-1>.
196. Pasynok MA. Development of anisotropic creep analysis methods taking into account damage of flat structural elements of machines [PhD thesis]. Kharkiv: National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»; 2000.193 p.
197. Schwiedrzik JJ, Wolfram U, Zysset PK. A generalized anisotropic quadric yield criterion and its

- application to bone tissue at multiple length scales. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2013; 12 (6): 1155–68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10237-013-0472-5>.
198. Levrero-Florencio F, Margetts L, Sales E, Xie S, Manda K, Pankaj P. Evaluating the macroscopic yield behaviour of trabecular bone using a nonlinear homogenisation approach. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2016; 61: 384–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.04.008>.
199. Panyasantisuk J, Pahr DH, Zysset PK. Effect of boundary conditions on yield properties of human femoral trabecular bone. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2016; 15 (5): 1043–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10237-015-0741-6>.
200. Schwiedrzik J, Raghavan R, Rüggeberg M, Hansen S, Wehrs J, Adusumalli RB, Zimmermann T, Michler J. Identification of polymer matrix yield stress in the wood cell wall based on micropillar compression and micromechanical modelling. *Philosophical Magazine*. 2016; 96 (32–34): 3461–78. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786435.2016.1235292>.
201. Wang J, Xiao Y. Some improvements on Sun–Chen’s one-parameter plasticity model for fibrous composites. Part I: Constitutive modelling for tension–compression asymmetry response. *Journal of Composite Materials*. 2017; 51 (3): 405–18. DOI: <https://doi.org/10.1177/0021998316644853>.
202. Levrero-Florencio F, Manda K, Margetts L, Pankaj P. Effect of including damage at the tissue level in the nonlinear homogenisation of trabecular bone. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2017; 16 (5): 1681–95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10237-017-0913-7>.
203. Levrero-Florencio F, Manda K, Margetts L, Pankaj P. Nonlinear homogenisation of trabecular bone: Effect of solid phase constitutive model. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers H: Journal of Engineering in Medicine*. 2017; 231 (5): 405–14. DOI: <https://doi.org/10.1177/0954411916676220>.
204. Stipsitz M, Zysset PK, Pahr DH. Efficient materially nonlinear  $\mu$ FE solver for simulations of trabecular bone failure. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2019; 19 (5): 861–74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10237-019-01254-x>.
205. Wang J, Xiao Y, Inoue K, Kawai M, Xue Y. Modeling of nonlinear response in loading-unloading tests for fibrous composites under tension and compression. *Composite Structures*. 2019; 207: 894–908. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compstruct.2018.09.054>.
206. Speed A, Groetsch A, Schwiedrzik JJ, Wolfram U. Extrafibrillar matrix yield stress and failure envelopes for mineralised collagen fibril arrays. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2020; 105:103563-1–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103563>.
207. Xie Y, Xiao Y, Lv J, Zhang Z, Zhou Y, Xue Y. Influence of creep on preload relaxation of bolted composite joints: Modeling and numerical simulation. *Composite Structures*. 2020; 245: 112332-1–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compstruct.2020.112332>.
208. Zolochovsky A, Martynenko A, Kühhorn A. Structural benchmark creep and creep damage testing for finite element analysis with material tension–compression asymmetry and symmetry. *Computers and Structures*. 2012; 100-101: 27–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compstruc.2012.02.021>.
209. Zolochovsky A, Becker AA. Introduction to ABAQUS. Kharkiv: Business Investor Group; 2011. 48 p.
210. Zolochovsky A, Sklepus S, Hyde TH, Becker AA, Peravali S. Numerical modeling of creep and creep damage in thin plates of arbitrary shape from materials with different behavior in tension and compression under plane stress conditions. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*. 2009;80 (11): 1406–36. DOI: <https://doi.org/10.1002/nme.2663>.
211. Maksudov F, Kononova O, Llauró A, Ortega-Esteban A, Douglas T, Condezo GN, San Martín C, Marx KA, Wuite GJ, Roos WH, De Pablo PJ, Barsegov V. Fluctuating nonlinear spring theory: Strength, deformability, and toughness of biological nanoparticles from theoretical reconstruction of force-deformation spectra. *Acta Biomaterialia*. 2021; 122: 263–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.12.043>.
212. Bauer MS, Gruber S, Hausch A, Milles LF, Nicolaus T, Schendel LC, Navajas PL, Procko E, Lietha D, Bernardi RC, Gaub HE, Lipfert J. A tethered ligand assay to probe SARS-CoV-2: ACE2 interactions. *bioRxiv*. 2021:1-21. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.08.08.455468>.

**КВАНТОВЕ, МОЛЕКУЛЯРНЕ І КОНТИНУАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ  
В НЕЛІНІЙНІЙ МЕХАНІЦІ ВІРУСІВ**

*Золочевський О. О.<sup>A,B,C,D,E,F</sup>, Пархоменко С. С.<sup>B,C,D,E,F</sup>, Мартиненко О. В.<sup>A,C,D,E,F</sup>*

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

**Вступ.** Віруси – це велика група патогенів, які, як було встановлено, заражають тварин, рослини, бактерії та навіть інші віруси. Новий коронавірус 2019 року SARS-CoV-2 залишається постійною загрозою для населення. Віруси – біологічні об'єкти з нанометричними розмірами, зазвичай від кількох десятків до кількох сотень нанометрів. Вони розглядаються як біомолекулярні структури, що складаються з генетичного матеріалу (РНК або ДНК), білкової оболонки (капсида) із захисною функцією, а іноді і додаткової оболонки поверх капсида

**Мета.** Мета даного огляду – допомогти спрогнозувати реакцію і навіть деструкцію вірусів з урахуванням впливу різних факторів навколишнього середовища, таких як механічні навантаження, температурні зміни, електромагнітне поле, хімічні зміни та зв'язування з рецептором мембрани клітини-господаря. Ці фактори навколишнього середовища значно впливають на вірус.

**Матеріали та методи.** Дослідження вірусів і вірусоподібних структур проаналізовано з використанням моделей і методів нелінійної механіки. У зв'язку з цим розглянуті квантові, молекулярні і континуальні описи в механіці вірусів. Застосування методів маніпулювання окремими молекулами, таких як атомно-силова мікроскопія, оптичний пінцет і магнітний пінцет, обговорюється для визначення механічних властивостей вірусів. Особливу увагу приділено континуальній механіці пошкоджень–загоєння пошкоджень вірусів, білків і вірусоподібних структур. Також представлено конститутивне моделювання вірусів при великих деформаціях. Враховувалися нелінійна пружність, пластична деформація, повзучість, викликане навколишнім середовищем набухання (або усадка) і п'єзоелектричний відгук вірусів. Обговорюється інтеграція конститутивної моделі в ABAQUS, ANSYS і програмне забезпечення власної розробки

**Результати і висновки.** Зв'язок між структурою вірусу, навколишнім середовищем, інфекційністю і механікою вірусу може бути корисний для прогнозування відгуку і деструктуризації вірусів з урахуванням впливу різних чинників навколишнього середовища. Обчислювальний аналіз з використанням такого зв'язку може бути корисний для чіткого розуміння того, як нейтралізуючі антитіла і Т-клітини взаємодіють з новим коронавірусом 2019 року SARS-CoV-2.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вірус, механіка, атомно-силова мікроскопія, напруга, деформація, пошкодження, загоєння, моделювання, симуляція

#### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Золочевський Олександр**, д.техн.н., зав. лабораторії, НВО «Політех», вул. О. Яроша, 14, Харків, Україна, 61145, e-mail: zolochovsky55@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-4292>

**Пархоменко Софія**, наук. співробітник, НВО «Політех», вул. О. Яроша, 14, Харків, Україна, 61145, e-mail: antiap41@gmail.com

**Мартиненко Олександр**, д.фіз-мат.н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

#### *Для цитування:*

**Золочевський ОО, Пархоменко СС, Мартиненко ОВ. КВАНТОВЕ, МОЛЕКУЛЯРНЕ І КОНТИНУАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ В НЕЛІНІЙНІЙ МЕХАНІЦІ ВІРУСІВ** Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44; С. 5–34; DOI: **10.26565/2313-6693-2022-44-01**

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Отримано: 18.02.2022 року*  
*Прийнято до друку: 25.05.2022 року*  
*Received: 02.18.2022*  
*Accepted: 05.25.2022*

## Clinical researches

УДК 616.61-053.2.5:616.6 +616.2

DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-02

## ДИНАМІКА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ НИРОК У ДІТЕЙ ІЗ ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ З УРАХУВАННЯМ ТЕРАПІЇ

**Богмат Л. Ф.<sup>A,D,F</sup>, Шевченко Н. С.<sup>C,E,F</sup>, Ніконова В. В.<sup>B,C,D</sup>, Головка Т. О.<sup>B,C</sup>,  
Бессонова І. М.<sup>B,C</sup>, Фадєєва А. О.<sup>B</sup>**

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

**Вступ.** У вивченні перебігу і наслідків ревматичних захворювань багато уваги приділяється коморбідним станам, які суттєво впливають на функцію внутрішніх органів, у тому числі нирок. Відповідно до концепції кардіоренальних співвідношень навіть незначні порушення з боку нирок можуть бути незалежним фактором ризику кардіоваскулярних подій і смерті хворих.

**Мета.** Визначити особливості функціональних порушень нирок у дітей та підлітків із ювенільним ідіопатичним артритом з урахуванням характеру перебігу захворювання та терапії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 85 дітей (8–18 років) із ювенільним ідіопатичним артритом з оліго- (61,5 %) та поліартикулярним (38,5 %) варіантами хвороби, 63 дівчинки та 22 хлопця. Середня тривалість захворювання склала  $84,13 \pm 6,28$  місяців. Дослідження проводилось двічі з інтервалом в один рік. Визначення стану нирок включало дослідження сечового осаду, концентраційної та азотвивідної здатності нирок (коливання питомої ваги протягом доби, добова протеїнурія, концентрації креатиніну і сечовини в крові, швидкість клубочкової фільтрації). Статистична обробка матеріалу проведена з використанням параметричних (t-критерій Ст'юдента (p), кутове перетворення Фішера) та непараметричних параметрів (Вілкоксона-Манна-Уїтні), кореляційного та регресійного аналізу.

**Результати.** Зміни з боку функціонування нирок не залежали від статі хворих та включали протеїнурію (9,09 %), а саме – мікроальбумінурію, яка зустрічалась при всіх варіантах артриту; зниження швидкості клубочкової фільтрації (8,26 %) – лише при полі- та увеїт-асоційованому варіантах. Порівняння частоти ниркових змін у хворих з різним ступенем активності хвороби показало їх відсутність при неактивній стадії ювенільного ідіопатичного артриту. За умов активного запального процесу, незалежно від його ступеня, функціональні порушення з боку нирок зустрічались від 16,67 % до 26,32 % випадків. Дослідження через один рік встановило, що на тлі базисної терапії метотрекатом до  $15 \text{ мг/м}^2/\text{тиждень}$  відбуваються позитивні зміни: підвищення рівня клубочкової фільтрації ( $p \leq 0,05$ ), тенденція до зниження рівня креатиніну сироватки крові ( $p \leq 0,1$ ). Поєднання терапії метотрекатом з імунобіологічним препаратом групи анти-ФНО (адалімумабом) показало більшу ефективність щодо поліпшення функціонального стану нирок, встановлено суттєве підвищення швидкості клубочкової фільтрації ( $p \leq 0,05$ ), зниження креатиніну сироватки крові ( $p \leq 0,05$ ), а також протеїнурії ( $p \leq 0,05$ ).

**Висновки.** У дітей із ювенільним ідіопатичним артритом відбуваються зміни функціонального стану нирок, частіше при увеїт-асоційованому артриті та при застосуванні метотрексату понад  $15 \text{ мг/м}^2/\text{тиждень}$ . Включення в комплекс терапії імунобіологічних препаратів не тільки зменшує активність захворювання, а й знижує ризик розвитку супутніх коморбідних уражень внутрішніх органів, в тому числі ураження нирок.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** діти, ювенільний ідіопатичний артрит, нирки, коморбідність

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Богмат Людмила Феодосіївна**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «ІОЗДП НАМН», пр. Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118; професор кафедри педіатрії №2 медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: bogmatlf@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>

**Шевченко Наталя Станіславівна**, д. мед. н., с. н. с., завідувачка кафедри педіатрії №2 медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; провідний науковий співробітник відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «ІОЗДП НАМН»,

пр. Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118; e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

**Ніконова Вікторія Вадимівна**, к.мед.н., с.н.с., відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «ІОЗДП НАМН», пр. Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118; e-mail: viktoriavvn@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

**Головко Тетяна Олексіївна**, к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії № 2 медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; с. н. с., відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «ІОЗДП НАМН», пр. Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118; e-mail: golovko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

**Бессонова Ірина Миколаївна**, к.мед.н., с.н.с. відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «ІОЗДП НАМН», пр. Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118; асистент кафедри педіатрії медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022. e-mail: irina\_bessonova@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8473-8365>;

**Фадєєва Анастасія Олександрівна**, аспірант очної форми навчання відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «ІОЗДП НАМН», пр. Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118; асистент кафедри педіатрії № 2 медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: md.stasy@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1652-2183>

#### *Для цитування:*

**Богмат ЛФ, Шевченко НС, Ніконова ВВ, Головко ТО, Бессонова ІМ, Фадєєва АО, ДИНАМІКА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ НИРОК У ДІТЕЙ ІЗ ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ З УРАХУВАННЯМ ТЕРАПІЇ.** Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44; С. 35–43. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-44-02

## **ВСТУП**

В останні роки увагу дослідників привернули кардіоренальні співвідношення у хворих із ревматичними захворюваннями (РЗ). Встановлено, що навіть ранні субклінічні порушення функції нирок є незалежними факторами ризику кардіоваскулярних подій і смерті [1, 2, 3, 4]. В якості маркерів несприятливого прогнозу щодо ураження нирок в рамках кардіоренального континууму розглядаються такі показники, як зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та підвищення екскреції з сечею альбуміну, підвищення рівнів альфа-1-мікроглобуліна [5, 6]. Це свідчить, що увагу науковців зосереджено перш за все на ураженні саме клубочкового апарату нирок [4]. Разом із тим, при деяких захворюваннях тубулоінтерстиціальна тканина нирок залучається в патологічний процес значно раніше клубочкового апарату [7, 8, 9, 10].

При ревматоїдному артриті у дорослих пацієнтів частота уражень нирок складає, за даними деяких авторів, від 57 % до 84 % [3,4]. До факторів, що сприяють цьому, відносять наявність імунзапального процесу та токсичний вплив лікарських засобів (метотрексат, нестероїдні протизапальні препарати). Крім того, ревматоїдний артрит займає провідне

місце серед причин вторинного амлілоїдозу нирок [11, 12, 13].

В останні роки саме ниркові розлади відносять до незалежних предикторів кардіоваскулярного ризику при аутоімунних РЗ. Тому вивчення частоти та характеру порушень функції нирок у дітей та підлітків із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) з урахуванням клінічних особливостей захворювання особливо важливо, враховуючи багаторічну тривалість захворювання до настання дорослого віку [14, 15, 16].

## **МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Мета даного дослідження – визначити особливості проявів та динаміку функціональних порушень нирок у дітей та підлітків із ЮІА з урахуванням характеру перебігу та терапії захворювання.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Обстежено 85 дітей (8–18 років) хворих на ЮІА з оліго- (61,5 %) та поліартикулярним (38,5 %) варіантами захворювання, в процесі динамічного спостереження з інтервалом в 1 рік. Серед пацієнтів переважали особи жіночої статі – 66,2 % (63 дівчинки), чоловічої – 33,8 % (22 хлопця). Середня тривалість захворювання на момент обстеження складала  $84,13 \pm 6,28$  місяців.

Дослідження функції нирок проводилось за допомогою загального аналізу сечі, аналізу сечі за С. С. Зимницьким та геморенальних проб. Загальний аналіз сечі включав оцінку кольору, прозорості, визначення відносної щільності, рН, вмісту білка, концентрації глюкози і кетонів, а також дослідження сечового осаду (кількість лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів і кристалів солей). За допомогою аналізу сечі за С. С. Зимницьким вивчалась концентраційна здатність нирок, вимірювалася відносна щільність (питома вага) в окремо взятих пробах сечі, розраховувався денний і нічний діурез і добова протеїнурія. За допомогою геморенальних проб встановлювали концентрації креатиніну і сечовини в крові, величину ШКФ.

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакету прикладних програм (MSExcel, SPSS). Для визначення достовірності відмінностей показників використовувались параметричні (t-критерій Ст'юдента (p), кутового перетворення Фішера (φ)) та непараметричні критерії (Вілкоксона (W)), а для визначення взаємозв'язку та взаємовпливу окремих складових проводився кореляційний та регресійний аналізи.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед клінічних проявів ЮІА переважав олігоарткулярний варіант (61,5 %), поліартрит встановлено в 38,5 % випадків, РФ-позитивний поліарткулярний варіант ЮІА при першому та другому обстеженні зареєстровано в 12,3 % випадків (у 8 осіб). Серопозитивність за ANA виявлено у 28 (43,0 %) пацієнтів. Порушення функції суглобів різного ступеня зареєстровано у 27 (48,2 %) при першому та у 12 осіб (21,4 %) при повторному обстеженні. Переважали пацієнти із першим ступенем активності патологічного процесу (JADAS в середньому 2,0/3,0 та 3,8/4,0 відповідно при оліго-/поліартриті), як при першому (78,6 %), так й при другому (83,9 %) дослідженнях. Другий ступінь активності (середній JADAS 4,0/5,0 та 6,0/8,0) зустрічався відповідно в 12,3 % випадків (8 осіб) при першому дослідженні та у 7,7 % випадків (5 осіб) при другому.

Активність, що відповідала III ступеню (JADAS 7/8, 10/12) був виявлений лише у 1 хворого (1,5 %) при першому обстеженні. Терапію метотрексатом (MT) отримували всі 85 хворих (100 %), з них – комбіновану терапію MT в поєднанні з імунобіологічним препаратом (блокатор ФНО-α – адаліумаб) – 10 осіб (12,3 %).

Аналіз основних показників діяльності нирок дозволив встановити, що зміни концентраційної функції зустрічались в поодиноких випадках, дещо частіше при олігоартриті. Найбільш частим відхиленням з боку функціонального статусу нирок була протеїнурія (9,09 %), а саме – мікроальбумінурія, яка зустрічалась при всіх варіантах артриту. Зниження ШКФ зафіксовано у 8,26 % пацієнтів, лише при полі- та увеїт-асоційованому ЮІА (УЮІА). Рівень ШКФ не відрізнявся при різних варіантах ЮІА (при олігоартриті –  $101,81 \pm 2,85$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; поліартриті –  $105,47 \pm 1,14$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; УЮІА –  $103,70 \pm 5,16$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і в середньому склав  $104,61 \pm 1,7$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Зміни функції нирок серед хворих різної статі зустрічались однаково часто, незалежно від варіанту захворювання.

Заслуговує на увагу факт виявлення протеїнурії, як на першому році захворювання, так і на більш віддалених етапах хвороби (понад три роки). У першому випадку це може бути пов'язано із активністю хвороби, а також – із розвитком окремих варіантів гломеру-лонефриту [7, 16]. В подальшому, при несприятливій еволюції захворювання, протеїнурія, особливо мікроальбумінурія, може бути першим проявом субклінічного розвитку вторинного амілоїдозу, одним з причин якого вважається безпосередньо тривалий перебіг ЮІА [11].

Порівняння частоти ниркових змін у хворих з різним ступенем активності хвороби показало їх відсутність при неактивній стадії ЮІА. За умов активного запального процесу функціональні порушення з боку нирок зустрічались від 16,67 % до 26,32 % випадків, при цьому не встановлено чіткого взаємозв'язку із ступенем активності. Слід відмітити, що у пацієнтів чоловічої статі при олігоартриті не зафіксовано жодного із порушень з боку нирок, але при УЮІА у половини



хлопчиків встановлено зміни, переважно зниження ШКФ.

Дослідження в динаміці через один рік основних показників функції нирок у дітей із ЮІА показало, що на тлі базисної терапії основного захворювання відбу-

ваються позитивні зміни, а саме – підвищення рівня клубочкової фільтрації ( $p \leq 0,05$ ), тенденція до зниження рівня креатиніну сироватки крові ( $p \leq 0,1$ ), (табл. 1)

Таблиця 1  
Table 1

**Показники функції нирок у дітей із ЮІА, (M ± m)**  
**Indicators of renal function in children with JIA, (M ± m)**

Показник	Перше дослідження n = 56	Друге дослідження n = 56
Креатинін, ммоль/л	0,074 ± 0,002	0,070 ± 0,002
Мочевина, ммоль/л	5,28 ± 0,21	6,13 ± 0,23 *
ШКФ, мл/хв	100,26 ± 2,50	106,44 ± 2,27 *
Білок, г/л/д	0,032 ± 0,001	0,033 ± 0,001
Щільність min	1,006 ± 0,001	1,009 ± 0,001
Щільність max	1,023 ± 0,001	1,022 ± 0,001

\*  $p \leq 0,05$  – достовірність відмінностей при порівнянні з першим дослідженням

У дітей із ЮІА, серопозитивних по АНА+ та/або РФ+, відбуваються зміни показників функції нирок зовсім іншої спрямованості (табл. 2). У цих пацієнтів, не дивлячись на базисну терапію, значно підвищуються рівні креатиніну сироватки крові ( $p \leq 0,02$ ) та протеїнурії ( $p \leq 0,02$ ).

Проведено також аналіз стану нирок в залежності від комплексу терапії, що отримували хворі (табл. 3). У дітей, які знаходились на базисній терапії МТ, встановлено лише незначні позитивні зміни за рахунок підвищення показників швидкості клубочкової фільтрації ( $p \leq 0,02$ ).

Таблиця 2  
Table 2

**Показники функції нирок у дітей із ЮІА з урахуванням терапії, (M ± m)**  
**Indicators of renal function in children with JIA, taking into account therapy, (M ± m)**

Показник	Перше дослідження n = 24	Друге дослідження n = 24
Креатинін, ммоль/л	0,065 ± 0,003	0,072 ± 0,002 *
Мочевина, ммоль/л	5,02 ± 0,25	5,84 ± 0,28
ШКФ, мл/хв	105,14 ± 2,50	108,67 ± 2,83
Білок, г/л/д	0,031 ± 0,001	0,054 ± 0,003 *
Щільність min	1,007 ± 0,001	1,007 ± 0,001
Щільність max	1,021 ± 0,001	1,020 ± 0,001

\*  $p \leq 0,02$  – достовірність відмінностей при порівнянні з першим дослідженням

Аналіз характеру змін показників функції нирок під впливом поєднаної терапії МТ з імунобіологічним препаратом групи анти-ФНО (адалімумабом) встановив значно більшу її ефективність щодо стану нирок. У дітей цієї підгрупи встановлено не тільки вірогідне

підвищення ШКФ ( $p \leq 0,05$ ), а й більш вагоме зниження концентрації креатиніну сироватки крові ( $p \leq 0,05$ ) і рівня протеїнурії ( $p \leq 0,05$ ) на відміну від пацієнтів, які отримували лише МТ.

Дискутабельним залишається питання впливу на стан нирок застосування

базисних препаратів, і перш за все – метотрексату. При використанні МТ у дозі до 15 мг/м<sup>2</sup>/тиждень порушення функціонального стану нирок мали від 15,2 % до 25,0 % хворих. Значно частіше ці зміни

виявлялись при збільшенні дози МТ понад 15 мг/м<sup>2</sup>/тиждень (37,5 %), а у пацієнтів, які отримували дозу МТ менше 10 мг/м<sup>2</sup>/тиждень, зниження ШКФ не відмічалось.

Таблиця 3  
Table 3

**Показники функції нирок у дітей із ЮІА з урахуванням терапії, (M ± m)**

**Indicators of renal function in children with JIA, taking into account therapy, (M ± m)**

Показник	Комплекс терапії			
	МТ		МТ + біологічна терапія	
	Перше дослідження n = 31	Друге дослідження n = 31	Перше дослідження n = 10	Друге дослідження n = 10
Креатинін, ммоль/л	0,073 ± 0,003	0,072 ± 0,002	0,078 ± 0,009	0,063 ± 0,003 *
Мочевина, ммоль/л	5,15 ± 0,23	6,09 ± 0,24	5,58 ± 0,76	7,18 ± 0,97
ШКФ, мл/хв	99,42 ± 3,25	104,62 ± 2,72*	95,01 ± 8,79	111,88 ± 6,20*
Білок, г/л/д	0,031 ± 0,001	0,035 ± 0,002	0,045 ± 0,007	0,033 ± 0,001 *
Щільність min	1,007 ± 0,001	1,007 ± 0,001	1,006 ± 0,001	1,006 ± 0,001
Щільність max	1,021 ± 0,001	1,020 ± 0,001	1,022 ± 0,001	1,021 ± 0,001

\* p ≤ 0,02 – достовірність відмінностей при порівнянні з першим дослідженням

Лінійний регресійний аналіз залежності вираженості (числа) виявлених відхилень у одного хворого змін з боку нирок від особливостей клініко-лабораторних проявів ЮІА виявив вірогідну залежність накопичення ниркових порушень від наступних параметрів: дефіциту маси тіла, варіанту перебігу, лейкопенії, рівня комплементу та функціональних проб печінки (прямий білірубін, АЛТ, β-ліпопротеїди) (табл. 4). Найбільшу силу

кореляційних взаємозв'язків ниркових показників у дітей із ЮІА встановлено з концентрацією фібриногену (r = 0,96; p = 0,01), що підкреслює його значення у визначенні не тільки активності запального процесу, а й порушень функції нирок через зміни в системі коагуляції. Слід підкреслити, що жодних клінічних проявів нефриту у дітей із ЮІА не фіксувалось

Таблиця 4  
Table 4

**Взаємозалежність окремих показників перебігу ЮІА та функції нирок (лінійна регресія)**

**Interdependence of individual indicators of JIA and renal function (linear regression)**

Параметри	Залежна змінна – кількість порушень функціонального стану нирок		
	коефіцієнт кореляції	R <sup>2</sup>	рівень значущості (p)
Маса тіла, кг	-0,31	9,40	0,04
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,31	9,20	0,04
Варіант ЮІА	0,40	15,68	0,01
Комплемент, од.	0,34	11,45	0,03
Фібриноген, г/л	0,96	92,49	0,002
Білірубін прямий, мг/мл	0,32	10,03	0,04
В-ліпопротеїди	-0,31	9,62	0,04
АЛТ, од.	-0,38	14,78	0,01
Вміст лейкоцитів	-0,34	11,25	0,03

## ВИСНОВКИ

Таким чином, у дітей хворих на ЮІА, на етапах спостереження відбувається залучення у патологічний процес нирок, особливо часто у дітей із увеїт-асоційованим артритом та при лікуванні дозами

метотрексату понад 15 мг/м<sup>2</sup>/тиждень. Включення в комплекс терапії імунобіологічних препаратів не тільки значно зменшує активність захворювання, а й знижує ризик розвитку супутніх коморбідних станів, в тому числі й нирок.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139:e840-78. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>
2. García-Donaire JA, Ruilope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *International Journal of Nephrology*. 2011; 2011: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/975782>.
3. Zubl O, Roborchuks W, Dotsyukl G. Вплив ацеклофенаку на рівень прота протизапальних цитокінів у хворих на ревматоїдний артрит з наявністю хронічної хвороби нирок. *Ukr. J. Nephrol. and Dial.* [інтернет]. 25, Серпень 2015 [цит. за 09, Травень 2022]; 0(3 (47): 17–1. DOI: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/158>.
4. Tkachenko LA, Kostrikova UA, Yarmola TI, Pustovoit GL, Talash VV. Ураження нирок у пацієнтів з ревматоїдним артритом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019; 19 (2): 246–50. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.2.246>.
5. Madappa N, Reddy M, Hegde A, Prakash V. A prospective single center study to assess the incidence and risk factors associated with cardiorenal syndrome with respect to its subtypes. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences*. 2020; 6 (2): 162–8. DOI: [https://doi.org/10.4103/jpcs.jpcs\\_57\\_20](https://doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_57_20).
6. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2019; 95 (6): 1304–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>.
7. Таран ОІ. Ураження нирок при деяких ревматичних. *Нирки*. 2017; 6 (2): 121–7. DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.2.2017.102792>.
8. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS, Hestad KA, Kahaleh B, Riggio M, Shields K, Wasko MC. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2013; 12 (10): 1004–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.013>.
9. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, Lin WC, Cheng YP, Tsai TF, Ho SY. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE*. 2015; 10 (9): e0136508. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136508>.
10. Varma S. Juvenile rheumatoid arthritis with focal segmental glomerulosclerosis: a rare association. *Pediatric Nephrology*. 2010; 25 (10): 2189–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1504-3>.
11. Atzeni F, Muto., P, Rodríguez-Carrío J, Masala IF. Frequency of Renal Function Parameter Abnormalities in Patients with Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: Real-World Evidence from Clinical Practice. *J. Clin. Med*. 2022; 11: 1029. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11041029>.
12. Daza JL, De La Cruz Y, Marín C, Zapata M, Segovia F, Daza LJ, De rosa G, Galindo J. Evolution of glomerulopathies associated with rheumatoid arthritis. *Rev. Colomb. Nefrol*. 2018; 5 (1): 36–42. DOI: <https://doi.org/10.22265/acnef.5.2.295>.
13. Jung JY, Kim YB, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Biologic therapy for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis treated with interleukin 6 therapy. *Medicine*. 2022; 100 (32): e26843. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026843>.
14. Mas-Bargues C, Alique M, Barrús-Ortiz MT, Borrás C, Rodrigues-Díez R. Exploring New Kingdoms: The Role of Extracellular Vesicles in Oxi-Inflamm-Aging Related to Cardiorenal Syndrome. *Antioxidants*. 2021; 11 (1): 78. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11010078>.
15. Tokoroyama T, Setoguchi K, Ohta A, Ando M. SAT0059 Chronic Kidney Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: Clinical Findings from a Longitudinal Study Over 5 Years in a Single Tertiary Hospital. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74 (Suppl 2): 669. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.3745>.
16. Zhou J, He Y-W, Fu L, et al. Gene polymorphisms of SIRT1 in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2022; 25: 210–17. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14257>.

## REFERENCES

1. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (16): e840-e878. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>.
2. García-Donaire JA, Ruilope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *International Journal of Nephrology*. 2011; 2011: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/975782>.
3. Zub LO, Roborchuk SV, Dotsyuk LH. Vplyv atsiklofenaku ta protyzapal'nykh tsytokiniv u khvorykh na revmatoyidnyy artryt z nayavnistyuu khronichnoyi khvoroby nyrok [Influence of acyclofenac and anti-inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis with chronic kidney disease]. *Ukrayins'kyi zhurnal nefrolohiyi ta dializu*. 2015; 3 (47): 17–20. [in Ukrainian]
4. Tkachenko L, Kostrikova U, Yarmola T, Pustovoi G, Talash V. Urazhennia nyrok u patsientiv z revmatoidnym artrytom / Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2019; 19 (2): 246–250. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.2.246>. [in Ukrainian].
5. Madappa N, Reddy M, Hegde A, Prakash V. A prospective single center study to assess the incidence and risk factors associated with cardiorenal syndrome with respect to its subtypes. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences*. 2020; 6 (2): 162–8. DOI: [https://doi.org/10.4103/jpcs.jpcs\\_57\\_20](https://doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_57_20).
6. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2019; 95 (6): 1304–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.0227>.
7. Taran OI. Urazhennia nyrok pry deiakykh revmatychnykh khvorobakh. *Kidneys*. 2017; 6: 121–7. DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.2.2017.102792>. [in Ukrainian].
8. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS, Hestad KA, Kahaleh B, Riggio M, Shields K, Wasko MC. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2013; 12 (10): 1004–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.013>.
9. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, Lin WC, Cheng YP, Tsai TF, Ho SY. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE*. 2015; 10 (9): e0136508. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136508>.
10. Varma S. Juvenile rheumatoid arthritis with focal segmental glomerulosclerosis: a rare association. *Pediatric Nephrology*. 2010; 25 (10): 2189–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1504-3>.
11. Atzeni F, Muto P, Rodríguez-Carrío J, Masala IF. Frequency of Renal Function Parameter Abnormalities in Patients with Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: Real-World Evidence from Clinical Practice. *J. Clin. Med*. 2022; 11: 1029. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11041029>.
12. Daza JL, De La Cruz Y, Marín C, Zapata M, Segovia F, Daza LJ, De rosa G, Galindo J. Evolution of glomerulopathies associated with rheumatoid arthritis. *Rev. Colomb. Nefrol*. 2018; 5 (1): 36–42. DOI: <https://doi.org/10.22265/acnef.5.2.295>.
13. Jung JY, Kim YB, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Biologic therapy for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis treated with interleukin 6 therapy. *Medicine*. 2022; 100 (32): e26843. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026843>.
14. Mas-Bargues C, Alique M, Barrús-Ortiz MT, Borrás C, Rodrigues-Díez R. Exploring New Kingdoms: The Role of Extracellular Vesicles in Oxi-Inflamm-Aging Related to Cardiorenal Syndrome. *Antioxidants*. 2021; 11(1):78. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11010078>.
15. Tokoroyama T, Setoguchi K, Ohta A, Ando M. SAT0059 Chronic Kidney Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: Clinical Findings from a Longitudinal Study Over 5 Years in a Single Tertiary Hospital. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74(Suppl 2): 669. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.3745>.
16. Zhou J, He Y-W, Fu L, et al. Gene polymorphisms of SIRT1 in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2022; 25:210-17. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14257>.

#### DYNAMICS OF KIDNEY DISORDERS IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS TAKING INTO ACCOUNT THERAPY RESUME

**Bohmat L.<sup>A,D,F</sup>, Shevchenko N.<sup>C,E,F</sup>, Nikonova V.<sup>B,C,D</sup>, Holovko T.<sup>B,C</sup>, Bessonova I.<sup>B,C</sup>, Fadiieva A.<sup>B</sup>**

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

**Introduction.** In the study of the course and consequences of rheumatic diseases much attention is paid to comorbid conditions that significantly affect the function of internal organs, including kidneys. According to

the concept of cardiorenal ratios, even minor renal impairment can be an independent risk factor for cardiovascular events and death.

**Objective.** To determine the features of functional disorders of the kidneys in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis (JIA), taking into account the nature of the disease and therapy.

**Materials and methods.** 85 children (8–18 years) with JIA, oligo- (61.5 %) and polyarthritis (38.5 %), 63 girls and 22 boys were examined. The average duration of the disease was  $84.13 \pm 6.28$  months. The study was conducted twice with an interval of one year. Determination of renal status included studies of urinary sediment, concentration and nitrogen excretion capacity of the kidneys (fluctuations in specific weight during the day, daily proteinuria, creatinine and urea in the blood, glomerular filtration rate (GFR)). Statistical processing of the material was performed using parametric (Student's t-test (p), Fisher's angular transformation) and non-parametric parameters (Wilcoxon-Mann-Whitney), correlation and regression analysis.

**Results.** Changes in renal function did not depend on the sex of patients and included proteinuria (9.09 %), namely microalbuminuria, which occurred in all variants of arthritis; reduction of GFR (8.26 %) – only in polyarthritis and uveitis-associated variants. Comparison of the frequency of renal changes in patients with varying degrees of disease activity showed their absence in the inactive stage of JIA. With active inflammatory process functional disorders of the kidneys occurred from 16.67 % to 26.32 % of cases, regardless of the degree of activity. One year later there are positive changes: increased glomerular filtration rate ( $p \leq 0.05$ ), a tendency to decrease serum creatinine ( $p \leq 0.1$ ) on the background of basic methotrexate therapy up to 15 mg/m<sup>2</sup>/week. The combination of methotrexate therapy with the anti-TNF immunobiological drug (adalimumab) showed greater efficacy in improving renal function, a significant increase in GFR ( $p \leq 0.05$ ), a decrease in serum creatinine ( $p \leq 0.05$ ) and proteinuria ( $p \leq 0.05$ ).

**Conclusions.** Children with JIA have changes in renal function, more often with uveitis-associated arthritis and methotrexate over 15 mg/m<sup>2</sup>/week. The inclusion of immunobiological drugs in the treatment not only reduces the activity of the disease, but also reduces the risk of concomitant comorbid lesions of internal organs, including kidneys.

**KEY WORDS:** children, juvenile idiopathic arthritis, kidney, comorbidity

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Bogmat Ludmila**, MD, PhD, professor, chief researcher of the department of cardiorheumatology and comorbid conditions, SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», 52 A, Yubileiny avenue, Kharkiv, Ukraine, 61118; Professor of the Department of Pediatrics № 2 Medical Faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: bogmatlf@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>

**Shevchenko Natalia**, MD, PhD, Senior Research Fellow, head of the department of pediatrics № 2, Medical Faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; leading researcher of the department of cardiorheumatology and comorbid conditions, SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Yubileiny avenue, 52 A, Kharkiv, Ukraine, 61118. e-mail: mamagogi2002@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

**Nikonova Viktoriya**, PhD, senior researcher of the department of cardiorheumatology and comorbid conditions, SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», 52 A, Yubileiny avenue, Kharkiv, Ukraine, 61118; e-mail: viktoriavvn@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

**Holovko Tetiana**, PhD, associate professor, associate professor of the department of pediatrics № 2, Medical Faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; senior researcher of the department of cardiorheumatology and comorbid conditions, SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», 52 A, Yubileiny avenue, Kharkiv, Ukraine, 61118; e-mail: golovko@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

**Bessonova Iryna**, PhD, senior researcher of the department of cardiorheumatology and comorbid conditions, SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», 52 A, Yubileiny avenue, Kharkiv, Ukraine, 61118; assistant of the department of pediatrics, Medical Faculty of V.N.Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: irina\_bessonova@yahoo.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8473-8365>

**Fadeeva Anastasia**, PhD-student of the department of cardiorheumatology and comorbid conditions, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Yubileiny avenue, 52A, Kharkiv, Ukraine, 61118; assistant of the department of pediatrics № 2, Medical Faculty of V.N.Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: md.stasy@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1652-2183>

#### For citation:

**Богмат ЛФ, Шевченко НС, Ніконова ВВ, Головка ТО, Бессонова ІМ, Фадєєва АО, DYNAMICS OF KIDNEY DISORDERS IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS TAKING INTO ACCOUNT THERAPY RESUME.** The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022: 44; P. 35–42. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-02

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

Отримано: 28.04.2022  
Прийнято до друку: 10.05.2022  
Received: 04.28.2022  
Accepted: 05.10.2022

## НОСОВІ КРОВОТЕЧІ НА ФОНІ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧІ

**Бичкова Н. С.**

**Вступ** На теперішній час констатується неухильне зростання кількості пацієнтів з патологією серцево-судинної системи, які потребують проведення антитромботичної терапії. Особливості клінічної картини носових кровотеч на фоні антитромботичної терапії мало вивчені та маються одиничні повідомлення про ефективність різних способів зупинки кровотечі у цієї категорії хворих.

**Мета:** вивчення особливостей клінічної картини та удосконалення способів зупинки носових кровотеч на фоні проведення антитромботичної терапії.

**Матеріали та методи.** Проведено вивчення особливостей клінічної картини та ефективності різних способів зупинки кровотеч у 156 хворих з носовими кровотечами, які розвинулись на фоні проведення антитромботичної терапії. Усі хворі були розділені на дві групи: основна група (104 хворих), в якій зупинка носової кровотечі виконувалась комбінованим методом, що включає до себе використання двокамерного гідротампона власної конструкції в поєднанні з гелем «Нозохем» та термічним впливом і контрольна група (52 хворих), де використовували класичну марлеву тампонаду порожнини носа.

**Результати.** На фоні проведення антитромботичної терапії кровотечі з передніх відділів порожнини носа відмічено у 144 (92,3 %) хворих. Кровотечу з задніх відділів порожнини носа було діагностовано у 12 (7,7 %) хворих. У більшості хворих (80,1 %) носова кровотеча мала діapedезний характер різної інтенсивності та не мала певного єдиного джерела. На фоні дезагрегантної терапії носові кровотечі мали менш інтенсивний характер та схильність до рецидиву, ніж у хворих при проведенні антикоагулянтної терапії. Серед антикоагулянтної терапії більш інтенсивний рецидивуючий характер носової кровотечі відмічено у хворих, які отримували варфарин. Запропонований нами спосіб показав свою ефективність при зупинці носових кровотеч у 100 (96,1 %) хворих основної групи. В контрольній групі хворих марлева тампонада порожнини носа забезпечила стійкий гемостаз у 44 (84,6 %) хворих.

**Висновки.** Носові кровотечі на фоні проведення антитромботичної терапії найбільш часто виникають в передніх відділах порожнини носа та мають переважно діapedезний характер. На фоні дезагрегантної терапії носові кровотечі мають менш інтенсивний характер та схильність до рецидиву, ніж у хворих при проведенні антикоагулянтної терапії. Серед антокоагулянтної терапії більш інтенсивний та рецидивуючий характер носових кровотеч відмічено у хворих, які отримують варфарин. Запропонований комбінований спосіб зупинки носових кровотеч більш ефективний та безпечний в порівнянні з традиційною марлевою тампонадою та може бути рекомендований у якості способу вибору зупинки носових кровотеч на фоні проведення антитромботичної терапії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** носова кровотеча, антитромботична терапія, дезагрегантна терапія, гідротампон

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

**Бичкова Наталя Сергіївна**, асистент кафедри ЛОР-хвороб медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: bichkova18ns@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7624-072X>

### Для цитування:

**Бичкова Н. С.** НОСОВІ КРОВОТЕЧІ НА ФОНІ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧІ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44; С. 44–48. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-03

### ВСТУП

На теперішній час констатується неухильний зріст кількості пацієнтів з патологією серцево-судинної системи, які

потребують проведення антитромботичної терапії. В урбанізованих країнах більше половини всіх смертей пов'язано з хворобами, зумовленими тромбозом



магістральних венозних стовбурів, коронарних і церебральних артерій [1].

Найбільш важливими заходами, що забезпечили зниження смертності, стало широке використання дезагрегантів і антикоагулянтів для профілактики та лікування атеротромбозу в групі високого ризику його виникнення [2, 3]. На тлі прийому антикоагулянтів і дезагрегантів завжди вищий ризик розвитку геморагічних ускладнень. Антитромботична терапія підвищує ризик виникнення носових кровотеч (НК) та кількість стаціонарних хворих з НК, що знаходяться на антитромботичній терапії, становить від 29 % до 48 % [4, 5]. Особливості клінічної картини та місцевих гемостатичних заходів при НК на фоні антитромботичної терапії мало вивчені та є поодинокі повідомлення про ефективність різних методів зупинки НК у цієї категорії хворих [6–8].

Механічні способи зупинки НК є найнадійнішими, але з огляду на анатомічні особливості порожнини носа найпоширенішим є метод тампонування, ефективність якого становить 80–90 %. Основними вимогами, що пред'являються до носових тампонів на сучасному етапі, є: легкість установки та видалення, відсутність або незначна виразність больових відчуттів, адаптивність до індивідуальних анатомічних особливостей, рівномірність тиску на слизову оболонку порожнини носа, збереження можливості носового дихання та нюху, досягнення гемостазу в мінімальній термін, запобігання рецидиву кровотечі, відсутність токсичності та гіпоалергенності, стійкість до дислокації після встановлення, доступна ціна, стабільність властивостей протягом тривалого часу [9].

## **МЕТА**

Вивчення особливостей клінічної картини та вдосконалення способів зупинки НК на фоні проведення антитромботичної терапії.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

У дослідження включено 156 хворих з НК, які розвинулись на тлі проведення антитромботичної терапії. Середній вік хворих становив  $66,7 \pm 11,8$  років, 73 (46,8 %) жінки і 83 (53,2 %) чоловіки.

На антикоагулянтній терапії знаходилося 37 (23,7 %) хворих та 119 (76,3 %) хворих отримували дезагрегантну терапію. Антикоагулянтна терапія проводилася рівароксабаном (26 хворих) та варфарином (11 хворих). Для проведення дезагрегантної терапії використовувалися інгібітори ферменту ЦОГ-1 (88 хворих) та препарати групи тіеноперидинів (31 хворий).

З метою визначення локалізації НК та оцінки стану слизової оболонки порожнини носа хворим проводили передню риноскопію та ендоскопію порожнини носа. Відеоендоскопія проводилася риноскопами фірми «Karl Storz» з оптичним кутом огляду 0 і 30, довжиною – 180 мм і діаметром – 4 мм.

Для забезпечення гемостазу у 104 хворих (основна група) використовували комбінований спосіб, що включає введення в порожнину носа двокамерного гідротампона власної конструкції в поєднанні з гелем «Нозохем» і термічним впливом. Перед тампонуванням проводили попереднє введення в порожнину носа гелю «Нозохем», потім гідротампон з обережністю вводиться вздовж дна порожнини носа на всю довжину до упору в склепіння носоглотки за допомогою носового дзеркала та штокоподібного пінцету. Задній балон гідротампона заповнюється нагрітим до  $45\text{--}48^\circ\text{C}$  фізіологічним розчином (селективна гіпертермія), передній балон гідротампону – охолодженим фізіологічним розчином до  $4\text{--}8^\circ\text{C}$  (селективна гіпотермія). У 52 хворих (контрольна група) для зупинки НК використовували класичну марлеву тампонаду порожнини носа. Тривалість тампонади порожнини носа у двох групах хворих становила 48–72 години.

Формування рівноцінних груп хворих за статтю та віком, локалізацією НК та тяжкістю крововтрати, показанням, характером, структурі та термінам тривалості проведення антитромботичної терапії, наявності супутньої патології створило реальні можливості їх зіставлення.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 10.0. Значимість відмінностей кількісних ознак, що підпорядковуються нормальному розподілу, оцінювалися з допомогою t-тесту Стьюдента. Для аналізу якісних

значень використовувався односторонній точний критерій Фішера для незв'язаних груп. Відмінності вважалися достовірними у разі  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТИ ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Привертає увагу значне переважання хворих похилого та старечого віку, питома вага яких становить 73,1 %. Переважання хворих саме цієї вікової групи пояснюється тим, що дана категорія частіше потребує проведення антитромботичної терапії, ніж особи молодого та середнього віку.

При зборі анамнезу було з'ясовано, що НК у досліджуваних хворих найчастіше виникали непередбачувано, без провісників при нормальних цифрах артеріального тиску. Тільки у 8 (5,1 %) хворих НК виникла на тлі гіпертонічного кризу. Однією з особливостей НК на фоні проведення антитромботичної терапії, виявлених нами, став поступовий розвиток кровотечі протягом декількох діб. У 110 (70,5 %) хворих НК починалась з незначних геморагічних виділень з порожнини носа, яким хворі не надавали особливого значення та за медичною допомогою не звертались.

При аналізі анамнестичних даних виявлено, що серед хворих з НК на фоні антикоагулянтної терапії значно частіше (в 1,7 разів) рецидиви кровотечі спостерігалися при прийомі варфарину, ніж у хворих, які лікувались ривароксабаном.

Серед 119 хворих з НК на тлі дезагрегантної терапії епізоди кровотеч в анамнезі відзначені у 46 (38,7 %) хворих, з яких у 35 (76,1 %) хворих НК зупинилась самостійно і у 11 (23,9 %) зупинка кровотечі виконана тампонуванням.

Серед хворих, які отримували дезагрегантну терапію, частка хворих (76,5 %) з легким ступенем крововтрати була в 1,7 разів більша ніж при антикоагулянтній терапії. Співвідношення питомої ваги хворих з крововтратою середнім і тяжким ступенем між хворими, що отримували дезагрегантну та антикоагулянтну терапії, склало 1:2,3.

При проведенні антитромботичної терапії НК із передніх відділів порожнини носа, коли джерело розташовувалося в зоні Кіссельбаха, відзначено у 144 (92,3 %) хворих. НК із задніх відділів носа було

діагностовано у 12 (7,7 %) хворих. Однобічна НК спостерігалась у 150 (96,1 %) та двобічна – у 6 (3,9 %) хворих.

Привертає увагу те, що тільки в 31 (19,9 %) хворого візуалізувалась кровоточива судина з підтіканням свіжої крові. В інших хворих (80,1 %) НК мала діapedезний характер різної інтенсивності без визначеного єдиного джерела. Діapedезна НК характеризувалась наявністю множинних рівноцінних джерел геморагії, розосереджених по всій слизовій оболонці порожнини носа, переважно у зоні Кіссельбаха. При цьому риноскопично візуалізувалися множинні крововиливи та геморагічні просочування слизової оболонки порожнини носа.

Запропонований нами метод показав свою ефективність при зупинці НК у 100 (96,1 %) хворих основної групи. При цьому відзначалась зручність та малотравматичність при введенні гідротампону. Гемостатичний ефект (час повної зупинки кровотечі) наставав через  $5,9 \pm 0,9$  хвилин після тампонади. У період тампонування до видалення гідротампону поодинокі епізоди НК мали місце у 3 (2,9 %) хворих. У всіх випадках кровотечі були обумовлені недостатнім роздуванням переднього балона гідротампона. Для ліквідації НК у цих випадках були вжиті такі дії: видалення гідротампона з порожнини носа, видалення згустків крові з порожнини носа за допомогою електровідсмоктування та повторне тампонування порожнини носа до повної зупинки НК.

В одного (0,9 %) хворого основної групи спостерігався рецидив НК на 3-ю добу після видалення гідротампону. Кровотеча була незначною і не вимагала повторної тампонади порожнини носа. Гемостаз у хворого було досягнуто введенням у порожнину носа гелю «Нозохем». Таким чином, загальна кількість рецидивів НК зафіксована у 4 (3,8 %) хворих основної групи.

Однією з переваг гідротампона є відсутність прилипання тампона до слизової оболонки і просочування його кров'ю і рановим відокремлюванням, що дозволяє за необхідності продовжити термін тампонади. Наявність факторів згортання у складі гелю Нозохем підвищує гемостатичний ефект запропонованого

способу та забезпечує гемостаз навіть при зниженні компресійного навантаження гідротампону. Перевагами запропонованого гідротампону є наявність носового дихання (основною тампона є інтубаційна трубка), відсутність травмування слизової оболонки (що зменшує ризик рецидиву НК), відсутність больових відчуттів при введенні та видаленні тампона.

У контрольній групі марлева тампонада порожнини носа забезпечила стійкий гемостаз у 44 (84,6 %) хворих. Час повної зупинки кровотечі після тампонади становив  $11,2 \pm 1,2$  хвилини, що статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) більше за аналогічний показник основної групи. У період тампонади до видалення марлевого тампона із порожнини носа у 5 (9,6 %) хворих зафіксовано рецидив НК. У 2-х хворих кровотеча була незначною і не заважала перетампонаді, так як зупинилась самостійно. У 3-х хворих НК була інтенсивною, що вимагало заміни марлевого тампона на гідротампонаду порожнини носа за стандартною запропонованою методикою. Тривалість тампонади у цих хворих становила дві доби, рецидивів НК не спостерігалось.

У 3-х (5,8 %) хворих контрольної групи після видалення марлевого тампона спостерігався рецидив НК. З них, у 2-х хворих кровотеча розвинулась через добу після розтампонування та у одного хворого – через 3-и доби. У 2-х хворих гемостатичні заходи полягали у введенні в порожнину носа гелю «Нозокем» і одному

хворому у зв'язку з високою інтенсивністю кровотечі виконана гідротампонада порожнини носа за стандартною запропонованою методикою. У всіх трьох випадках був досягнутий стійкий гемостатичний ефект.

Загальна кількість рецидивів у контрольній групі спостерігалась у 8 (15,4 %) хворих, що значно перевищує аналогічний показник основної групи (4 (3,8 %) хворих). Відмінності між групами даного критерію ефективності тампонади статистично достовірні (однобічний точний критерій Фішера  $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. НК на тлі проведення антитромботичної терапії найчастіше виникають у передніх відділах порожнини носа та мають переважно діapedезний характер.

2. На тлі дезагрегантної терапії НК мають менш інтенсивний характер і схильність до рецидивування, ніж у хворих при проведенні антикоагулянтної терапії. Серед антикоагулянтної терапії більш інтенсивний та рецидивуючий характер НК відзначений у хворих, які отримували варфарин.

3. Запропонований комбінований спосіб зупинки НК більш ефективний і безпечний у порівнянні з традиційною марлевою тампонадою і може бути рекомендований як спосіб вибору зупинки НК на фоні проведення антитромботичної терапії.

## REFERENCES

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016; 41 (1): 3–14. DOI: <https://doi:10.1007/s11239-015-1311-6>.
2. Buchberger AMS, Baumann A, Johnson F et al. The role of oral anticoagulants in epistaxis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2018; 275 (8): 2035–2043. DOI: <https://doi:10.1007/s00405-018-5043-z>.
3. Sauter TC, Hegazy K, Hautz WE et al. Epistaxis in anticoagulated patients: Fewer hospital admissions and shorter hospital stays on rivaroxaban compared to phenprocoumon. *Clin. Otolaryngol*. 2018; 43 (1): 103–108. DOI: <https://doi:10.1111/coa.12904>.
4. Stadler RR, Kindler R, Holzmann D et al. The long-term fate of epistaxis patients with exposure to antithrombotic medication. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2016; 273: 2561–2567. DOI: <https://doi:10.1007/s00405-016-3913-9>.
5. Yaniv D, Zavdy O, Sapir E et al. The Impact of Traditional Anticoagulants, Novel Anticoagulants, and Antiplatelets on Epistaxis. *The Laryngoscope*. 2021; 131 (9): 1946–1951. DOI: <https://doi:10.1002/lary.29417>.
6. Bola S, Marsh R, Braggins S et al. Does the continuation of warfarin change management outcomes in epistaxis patients? *J. Laryngol. Otol*. 2016; 130 (3): 256–260. DOI: <https://doi:10.1017/S0022215115003424>.

7. Smith J, Hanson J, Chowdhury R et al. Community-based management of epistaxis: Who bloody knows? *Can. Pharm. J. (Ott)*. 2019; 152 (3): 164–176. DOI: [https://doi: 10.1177/1715163519840380](https://doi.org/10.1177/1715163519840380).
8. Glikson E, Chavkin U, Madgar O et al. Epistaxis in the setting of antithrombotic therapy: A comparison between factor Xa inhibitors, warfarin, and antiplatelet agents. *Laryngoscope*. 2019; 129 (1): 119–123. DOI: [https://doi:10.1002/lary.27400](https://doi.org/10.1002/lary.27400).
9. Tunkel DE, Anne S, Payne SC et al. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2020; 162 (1): 1–38. DOI: [https://doi:10.1177/0194599819890327](https://doi.org/10.1177/0194599819890327).

## **NOSE BLEEDING ON THE BACKGROUND OF ANTITHROMBOTIC THERAPY: FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE AND STOPPING OF BLEEDING**

***Bychkova N.***

---

**Introduction.** At present, an increase in the number of patients with pathology of the cardiovascular system in need of antithrombotic therapy is stated. Features of the clinical picture of nosebleeds against the background of antithrombotic therapy are little studied and there are isolated reports on the effectiveness of various methods of stopping bleeding in this category of patients.

**Objective.** Study of the features of the clinical picture and improvement of methods for stopping nosebleeds during antithrombotic therapy.

**Materials and methods.** A study was made of the features of the clinical picture and the effectiveness of various methods of stopping bleeding in 156 patients with epistaxis, which developed against the background of antithrombotic therapy. All patients were divided into two groups: the main group (104 patients), in which nasal bleeding was stopped by a combined method, including the use of a two-chamber hydrotampon of our own design in combination with Nozochem gel and thermal exposure, and a control group (52 patients) where classical gauze tamponade of the nasal cavity was used.

**Results.** Against the background of antithrombotic therapy, bleeding from the anterior parts of the nasal cavity was noted in 144 (92.3 %) patients. Bleeding from the posterior parts of the nasal cavity was diagnosed in 12 (7.7 %) patients. In the majority of patients (80.1 %), epistaxis had a diapedetic character of varying intensity. Against the background of antiplatelet therapy, epistaxis had a less intense character and a tendency to recurrence than in patients receiving anticoagulant therapy. Among anticoagulant therapy, a more intense and recurrent nature of epistaxis was noted in patients treated with warfarin. The method proposed by us showed its effectiveness in stopping nosebleeds in 100 (96.1 %) patients of the main group. In the control group of patients, gauze tamponade of the nasal cavity provided stable hemostasis in 44 (84.6 %) patients.

**Conclusions.** Nosebleeds during antithrombotic therapy most often occur in the anterior parts of the nasal cavity and are predominantly diapedetic in nature. Against the background of antiplatelet therapy, nosebleeds are less intense and prone to recurrence than in patients undergoing anticoagulant therapy. The combined method proposed by us for stopping nosebleeds is more effective and safe in comparison with traditional gauze tamponade and can be recommended as a choice for stopping nosebleeds during antithrombotic therapy.

**KEY WORDS:** nosebleeds, antithrombotic therapy, disaggregating therapy, anticoagulant therapy, hydrotampon

### **INFORMATION ABOUT AUTHOR**

**Bychkova Nataliia**, Assistant of the Department of ENT Diseases, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: [bichkova18ns@gmail.com](mailto:bichkova18ns@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7624-072X>

### **For citation:**

**Bychkova N.** NOSE BLEEDING ON THE BACKGROUND OF ANTITHROMBOTIC THERAPY: FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE AND STOPPING OF BLEEDING *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2022; 44; P. 44–48. DOI: **10.26565/2313-6693-2022-44-03**

---

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

*Отримано: 14.02.2022*

*Прийнято до друку: 20.04.2022*

*Received: 02.14.2022*

*Accepted: 04.20.2022*

## ВИЗНАЧЕННЯ ВЕСТИБУЛЯРНОЇ ФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ

*Лозова Ю. В.*

**Мета дослідження** – оцінка вестибулярної функції дітей з гострим гнійним середнім отитом методом комп'ютерної статичної стабілометрії порівняно з типово-розвиненими однолітками.

**Матеріали та методи.** Обстежено 52 дитини віком від 4 до 7 років, 22 дитини з гнійним середнім отитом та 30 практично здорових однолітків методом статичної стабілометрії на пристрої «МПФІ стабілограф 1» (Харків, Україна). До уваги бралися показники варіації та форми розподілу центру тиску, спектрально-кореляційні показники стабілограм, а також інтегральні показники стабільності (довжина, швидкість та кут постуральних коливань) та якості функції рівноваги за двох сенсорних станів (відкриті та закриті очі) розраховані у програмному забезпеченні StabiliS.

**Результати.** Гнійний середній отит викликає постеріорне зміщення абсолютних координат центру тиску. У стані з закритими очима діти з гнійним отитом відрізняються від своїх здорових однолітків за 14 з 24 стабілометричних параметрів, у тому числі за довжиною стабілограм, швидкістю, кутом та амплітудою коливань, поступаючи їм у стійкості рівноваги. Діти з гнійним середнім отитом більш чутливі до зорового каналу постурального контролю, ніж їх однолітки. Залучення зорової аферентації до постурального контролю істотно покращує підтримання балансу у дітей з гнійним отитом за рахунок зменшення девіацій, постуральних коливань, що знаходиться відображення у вірогідних змінах 9 з 24 стабілометричних параметрів порівняно з контролем.

**Висновок.** У дошкільному віці гнійний середній отит призводить до прихованої вестибулярної дисфункції, яка виявляється порушенням стійкості вертикальної пози у стані з закритими очима та компенсується за рахунок зорово-вестибуло-пропріоцептивної інтеграції в процесі постурального контролю.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гнійний середній отит, постурографія, рівновага, вестибулярна функція, дошкільний вік

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Лозова Юлія Вікторівна, аспірант кафедри отоларингології та дитячої отоларингології, Харківська академія післядипломної освіти, вулиця Амосова, 58, Харків, Україна, 61176. Завідувач дитячим отоларингологічним дитячим відділенням Харківської міської клінічної лікарні № 30, вулиця Гуданова 5/7, Харків, Україна, e-mail: uklor@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-7086>

*Для цитування:*

Лозова Ю. В. ВИЗНАЧЕННЯ ВЕСТИБУЛЯРНОЇ ФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022: 44; С. 49–64. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-04

### ВСТУП

Периферичні вестибулярні розлади складно диференціювати через не специфічність симптомів, нечіткість формулювання скарг пацієнтів, багатофакторну природу запаморочення та нестійкості пози й нестачу надійних скринінгових методів [1]. Усі тести периферичної нервової системи, що сьогодні використовуються в клінічній практиці, засновані на вимірюванні олігосинаптичних рефлексів стовбура головного мозку [2]. Не винятком є й стабілометрія, заснована на

оцінці рівноваги людини, що дозволяє виявити вестибуло-спінальні розлади [3].

Рівновага являє собою здатність підтримувати центр тиску тіла з мінімальним розхитуванням [4], а її контроль забезпечується комбінацією центральних та периферичних нервових компонентів, включаючи спинномозкові рефлексії, супраспінальні команди та інтеграцію аферентних та/або еферентних сигналів зорової, вестибулярної та сомато-сенсорної модальності. Стратегії постурального контролю включають або компенсуючі коригування пози після її непередбаченого порушення, або

випереджувальні коригування пози, які протидіють будь-яким прогнозованим порушенням пози [5]. Постуральний контроль тісно пов'язаний з гармонійним розвитком сенсорно-моторної інтеграції та моторним, когнітивним і соціальним розвитком дитини [6].

Стабілометрія також відома як стабілографія або постурографія та являє собою тест, в якому силова платформа використовується для об'єктивної загальної оцінки балансу та отримання кількісної апроксимації коливань центру маси людини шляхом реєстрації центру тиску на платформі [3, 5]. Розрізняються статичну та динамічну стабілометрію.

Статична стабілометрія відноситься до вимірювання постурального коливання центру тиску тіла під час спокійного стояння на нерухомій опорній поверхні. Статична постурографія дозволяє об'єктивно оцінювати пасивний контроль пози [5, 7], який включає реакцію на гравітацію та ефекти щодо невеликих, самостійно ініційованих коригувальних рухів [7]. Динамічна постурографія включає використання індукованого порушення балансу, наприклад зсув опорної поверхні з використанням нестабільної опорної поверхні, переміщення візуального оточення, застосування стимулів до верхньої частини тіла або довільне зміщення центру мас [5]. Моделювання різних сенсорних станів дозволяє оцінити різні механізми поступального контролю. Так, нейтральне положення на стабільній твердій поверхні обличчям вперед з відкритими очима дозволяє оцінити інтегративну взаємодію зорової, соматосенсорної та вестибулярної системи у підтримці рівноваги [8], тоді як закривання очей у цьому ж положенні дозволяють оцінити ефекти соматосенсорної та вестибулярної систем [8], а заміна нерухої платформи на рухому при закритих очах дозволяє оцінити переважно вестибулярні функції, а твердої поверхні на податливу – переважно соматосенсорну функцію [2].

Попередніми дослідженнями продемонстровано ефективність використання постуральних тестів у виявленні субклінічних вестибулярних дисфункцій навіть у пацієнтів без запаморочень в

анамнезі, особливо, за моделювання сенсорного середовища [8].

У спеціальній літературі вестибулярній функції у дітей мало приділяється уваги, ймовірно, внаслідок невисокої поширеності вестибулярних розладів у популяції дітей з нормальним онтогенетичним розвитком. У той же слухова система тісно пов'язана з вестибулярною системою з погляду ембріологічного розвитку, іннервації та кровопостачання [9]. Також відомий зв'язок захворювань середнього вуха з вестибулярними периферичними розладами [10, 11]. Так, у дітей 10–12 років із тимпаностомічними трубками в анамнезі та/або з трьома або більше інфекційними захворюваннями вуха, перенесеними до п'яти років, постуральна стабільність знижувалася за даними комп'ютеризованого тесту динамічної постурографії для оцінки стабільності (SET) і дитячої шкали балансу (PBS) [12].

Одним з найпоширеніших захворювань середнього вуха у дитячому віці є гострий середній отит, у тому числі й гнійний. Попередніми дослідженнями показано, що 50 % дітей хворіють на гострий гнійний середній отит у віці до 1 року, а майже 80 % – до 3 років [13].

За результатами нашого ретроспективного дослідження діти з гострим середнім гнійним отитом скаржилися на слабкість, головний біль, запаморочення, нудоту, інколи блювання, а отоневрологічний огляд виявив дрібно-розмашистий горизонтальний ністагм, хиткість у позі Ромберга, «промазування» при виконанні координаторних проб. Зазначене дозволяє дійти висновку щодо обумовленості скарг хворих не лише процесами інтоксикації, а й порушеннями вестибулярної функції [14].

Переважає більшість досліджень останнього десятиліття присвячення вивченню вестибулярної функції у дітей з секреторним середнім отитом. Зокрема, показано, що 50 % дітей з серозним отитом можуть мати деякі порушення рівноваги [15].

У дітей 3–6 років з середнім секреторним отитом середня швидкість коливань тіла за даними комп'ютерної стабілометрії порушена як до так і після операції через 3 місяці, що розглядається

авторами як ознака прихованої вестибулярної дисфункції [16]. При дослідженні дітей 4–7 років з випотом у середньому вусі не знайдено відмінностей з контролем у тестах Барані, але виявлено недостовірно вищу швидкість розкачування за даними постурографії [17].

При дослідженні координації, балансу, окорухової функції та ністагму у дітей 4–8 років з середнім отитом з випотом виявлено істотне збільшення окорухових аномалій порівняно з контролем [18]. Дослідження 4–15-річних дітей з середнім отитом з випотом і запамороченнями методом відеоімпульсний вестибуло-окулярний тест (vНІТ) не виявило істотних змін середніх значень приросту vНІТ чи їх асиметрії, однак, виявило збільшену частоту прихованих саккад (57%), що розглядалося авторами як ознака легкого вестибулярного розладу [19]. У іншому дослідженні такої ж категорії пацієнтів тим же методом частота прихованих саккад (у вертикальних площинах каналу) становила 32% та не залежала від стадії гострого секреторного отиту з випотом. Істотне зниження приросту vНІТ виявлено тільки в площині переднього каналу на ураженій стороні порівняно зі здоровим вухом [20]. Постурографічне дослідження дітей 4–14 років з двобічним гострим отитом з випотом виявило порушення рівноваги (збільшення більшості стабілометричних показників) як до дренування, так і після 4 тижнів з моменту дренування [21]. Постурографічне дослідження у комплексі з електроністагмографією (ENG) дітей 7–15 років з середнім отитом з випотом виявили підвищені значення стабілометричних параметрів як з відкритими, так і закритими очима, спонтанний (40,9%) і позиційний (63,6%) ністагм [22]. У дітей із середнім отитом з випотом бали за арабським опитувальником запаморочення та деякі результати приліжкових тестів були значно відхилені від норми, у 73% викликані повітрям вестибуло-викликані міогенні потенціали (oVEMP) мали значну затримку латентного періоду. У той же час, кісткові вестибуло-викликані міогенні потенціали (cVEMP) не відрізнялися від контролю [15].

Як бачимо, результати оцінки вестибулярної функції у дітей з гострим

середнім отитом різними інструментальними методами є досить суперечливими, на що вказувалося й у нещодавньому систематичному огляді [11], а дослідження вестибулярної функції у дітей з гострим гнійним середнім отитом практично відсутні.

Враховуючи зазначене вище та простоту й відтворюваність результатів статичної стабілометрії у виявленні вестибулярної дисфункції у дітей, **мета нашого дослідження** полягала в оцінці стану вестибулярної функції у дітей з гострим гнійним середнім отитом методом комп'ютерної статичної стабілометрії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 52 дитини у віці 4–7 років, яких розподілено на 2 групи: основна група (n = 22, вік –  $5,58 \pm 0,24$  роки) з гнійним гострим середнім отитом та контрольна група – практично здорові діти (n = 30, вік –  $5,91 \pm 0,21$  роки).

Критеріями включення до контрольної групи була відсутність гострої та хронічної патології з боку нервової, вестибулярної, слухової, зорової та опорно-рухової систем.

Критеріями виключення з основної групи були: наявність патології опорно-рухової та/або зорової, нервової систем.

Дослідження вегетативно-спінальних рефлексів і функції рівноваги проводилися у перші 2 доби надходження дитини до стаціонару за методом комп'ютерної статичної стабілометрії на пристрої «МПФІ стабілограф 1» (ТОВ «АСТЕР АЙТІ», Харків, Україна). Надійність стабілометричної оцінки у дітей є доведеною [23].

У процесі дослідження дитина знаходилася на тензометричній платформі (300 × 300 мм) у вертикальному положенні у європейській стійці (п'ятки разом, носки нарізно). Тривалість дослідження згідно рекомендацій [24] становила по 1 хв у двох сенсорних станах – закриті та відкриті очі. Реєстрація переміщення центру тиску на площу платформи здійснювалася з частотою дискретизації 13,128 Гц.

На підставі зареєстрованих даних у пакеті програмного забезпечення StabiliS розраховувалися наступні стабілометричні показники: *Length, мм* – довжина



траєкторії коливань центру тиску; *AvgSpeed*, мм/с – середня швидкість переміщення центру тиску; *Angle*, ° – усереднений кут коливань центру тиску; *Pup2Sigma*, % – відносна кількість точок стабілограми, що лежать у межах подвоєного стандартного відхилення; *PirsonXY* – коефіцієнт лінійної кореляції між коливаннями в фронтальній і сагітальній площинах; *wAvgFXY*, Гц – середньозважена частота крос-спектра коливань центру тиску у фронтальній і сагітальній площинах; *KFR*, % – якість функції рівноваги. Окремо для фронтальної (*X*) і сагітальної (*Y*) площин розраховувалися наступні показники: *RangeX* та *RangeY*, мм – розмах коливань центру тиску; *LengthXiLengthY*, мм – довжина траєкторії коливань центру тиску; *MeanX* та *MeanY*, мм – середнє положення центру тиску; *StdDevX* та *StdDevY*, мм – стандартне відхилення коливань центру тиску; *SkewX* та *SkewY*, мм – асиметрія коливань центру тиску; *KurtosisXiKurtosisY*, мм – ексцес коливань центру тиску; *wAvgFX* та *wAvgFY*, Гц – середньозважена частота спектра коливань центру тиску; *CCOX* і *CCOY*, с – зсув автокореляційної функції до отримання значення коефіцієнта кореляції менше за нуль.

Усі дані статистично оброблено у середовищі спеціалізованого прикладного програмного забезпечення STATISTICA v12.5 (StatSoftInc, USA). Для перевірки нормальності розподілу використано критерій Шапіро-Уїлка. Через невідповідність закону нормального розподілу більшості досліджуваних стабілометричних показників дані представлено у вигляді медіани та інтерквантильного розкиду. Для порівняльного аналізу основної та контрольної груп використано U-критерій Манна-Уїтні, а для порівняння різних сенсорних станів – T-критерій Вілкоксона. Достовірними вважалися відмінності при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

За відсутності зорової аферентації у дітей з гнійним отитом спостерігалось

істотне ( $p \leq 0,001$ ) зміщення центру тиску порівняно з контрольною групою. Так, у контрольній групі центр тиску був практично центрованим відносно середньої лінії у фронтальній площині та дещо зміщеним назад, тоді як за гнійного отиту спостерігалось більш виражене зміщення вправо та назад відносно середньої лінії (рис. 1).

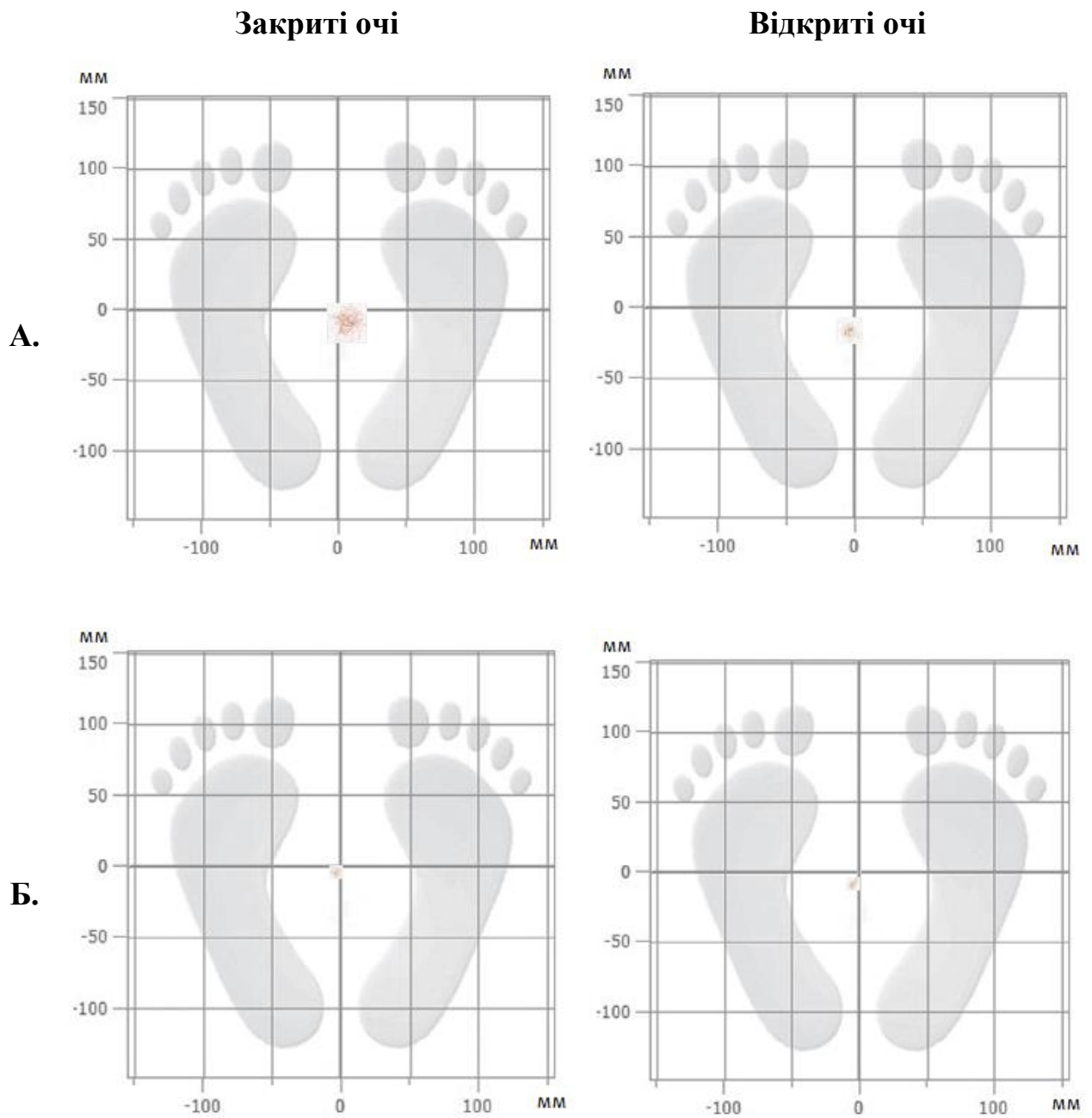
За відкритих очей істотні зміни у локалізації центру тиску у дітей з гнійним отитом, порівняно з контролем, спостерігалися тільки у сагітальній площині ( $p \leq 0,05$ ), залишаючись зміщеними назад відносно середньої лінії (табл. 1).

Залучення зорового каналу до постурографічного контролю в обох групах призводило до значного зміщення центру тиску вліво від середньої лінії ( $p \leq 0,05$ ) за гнійного отиту, тоді як в контролі спостерігалась лише тенденція ( $p = 0,090$ ).

За результатами нашого дослідження усереднена фігура проекції центру тиску у пробі з закритими очима (рис. 2А) фактично представлена окружністю за гнійного середнього отиту (співвідношення осей  $Y/X = 0,94$  [0,80; 1,11]), а в контрольній групі – еліпсом (співвідношення осей  $Y/X = 1,12$  [1,02; 1,17]). Зазначене вказує на відсутність домінування гомілковостопної стратегії підтримки пози, що регулює стійкість у постеріо-антеріорному напрямку та є типовою для контролю за гнійного отиту (рис. 2А) в умовах відсутності зорового контролю.

Координати положення та характеристики форми розподілу коливань центру тиску у дітей з гнійним середнім отитом за різних сенсорних станів наведені в таблиці 1.

Медіанні значення коефіцієнтів асиметрії (*SkewX*, *SkewY*) за модулем в обох групах не перевищували 0,25, що вказувало на відносно симетричне положення центру тиску в обох площинах (табл. 1). За різних сенсорних станів діти з гнійним середнім отитом статистично значимо не відрізнялися від контролю за симетричністю основної стійки ( $p > 0,05$ )



**Рис. 1. Приклад положення центра тиску в системі координат Європейського стандарту у дітей з гнійним середнім отитом (А) і в контролі (Б) за різних сенсорних умов**

Fig. 1. Example of the position of the pressure center in the coordinate system of the European standard in children with purulent otitis media (A) and in the control (B) under different sensory conditions

Таблиця 1  
Table 1Координати положення та характеристики форми розподілу коливань  
центру тиску у дітей з гнійним середнім отитом при різних сенсорних станахCoordinates of the position and characteristics of the shape of the distribution of pressure center  
oscillations in children with purulent otitis media in different sensory states

Показники	Стан	Гнійний отит (n = 22)			Контроль (n = 30)			p
		Медіана	25 %	75 %	Медіана	25 %	75 %	
MeanX, мм середнє положення центру тиску	ЗО	<b>7,04</b>	<b>3,30</b>	<b>16,16</b>	<b>-0,37</b>	<b>-3,13</b>	<b>3,90</b>	<b>0,000</b>
	ВО	-0,72*	-5,72	4,47	-2,22	-5,70	2,29	0,213
MeanY, мм середнє положення центру тиску	ЗО	<b>-13,72</b>	<b>-25,17</b>	<b>-10,30</b>	<b>-4,12</b>	<b>-7,07</b>	<b>0,78</b>	<b>0,000</b>
	ВО	<b>-16,35</b>	<b>-23,25</b>	<b>-15,05</b>	<b>-3,22</b>	<b>-9,12</b>	<b>1,73</b>	<b>0,019</b>
SkewX асиметрія коливань центру тиску	ЗО	-0,03	-0,26	0,10	-0,01	-0,12	0,15	0,920
	ВО	0,04	-0,21	0,23	0,04*	-0,08	0,21	0,547
SkewY асиметрія коливань центру тиску	ЗО	0,10	-0,06	0,36	0,03	-0,09	0,17	0,227
	ВО	-0,03	-0,04	0,09	0,04*	-0,15	0,10	0,466
KurtosisX ексцес коливань центру тиску	ЗО	<b>2,74</b>	<b>2,45</b>	<b>2,92</b>	<b>2,39</b>	<b>2,21</b>	<b>2,71</b>	<b>0,001</b>
	ВО	2,42*	2,29	2,82	2,55	2,33	2,65	0,403
KurtosisY ексцес коливань центру тиску	ЗО	2,58	2,25	2,82	2,42	2,32	2,55	0,060
	ВО	2,57	2,55	2,61	2,37	2,21	2,65	0,547
Length, мм довжина траєкторії коливань центру тиску	ЗО	<b>1445,70</b>	<b>1160,7</b>	<b>1543,0</b>	<b>932,80</b>	<b>769,20</b>	<b>1205,5</b>	<b>0,000</b>
	ВО	875,4*	789,7	987,4	805,70*	699,20	933,60	0,343
AvgSpeed, мм/с середня швидкість переміщення центру тиску	ЗО	<b>19,20</b>	<b>12,76</b>	<b>21,20</b>	<b>12,04</b>	<b>10,55</b>	<b>16,09</b>	<b>0,001</b>
	ВО	10,69*	7,9	11,3	10,97*	9,15	12,69	0,343
Angle, усереднений кут коливань центру тиску	ЗО	<b>6,01</b>	<b>4,49</b>	<b>10,30</b>	<b>-1,33</b>	<b>-6,59</b>	<b>4,40</b>	<b>0,001</b>
	ВО	-0,70	-7,46	8,59	-4,88	-9,51	4,09	0,538
Pup2Sigma, % відносна кількість точок стабілограми, що лежать у межах подвоеного стан- дартного відхилення	ЗО	91,60	90,00	92,70	92,00	90,20	95,10	0,163
	ВО	<b>90,90</b>	<b>90,00</b>	<b>92,7</b>	<b>92,45</b>	<b>91,30</b>	<b>93,80</b>	<b>0,046</b>
RangeX, мм розмах коливань центру тиску	ЗО	27,12	21,72	39,31	25,34	17,88	27,84	0,090
	ВО	<b>19,85*</b>	<b>17,92</b>	<b>25,45</b>	<b>25,83</b>	<b>23,60</b>	<b>29,30</b>	<b>0,001</b>
RangeY, мм розмах коливань центру тиску	ЗО	25,49	23,10	29,05	25,72	21,80	31,65	0,693
	ВО	<b>21,83*</b>	<b>17,9</b>	<b>31,52</b>	<b>27,32</b>	<b>23,62</b>	<b>31,94</b>	<b>0,029</b>
StdDevX, мм стандартне відхилення коливань центру тиску	ЗО	5,00	4,49	7,23	5,10	3,75	6,03	0,563
	ВО	<b>4,31*</b>	<b>3,49</b>	<b>5,63</b>	<b>5,36</b>	<b>4,66</b>	<b>6,14</b>	<b>0,017</b>
StdDevY, мм стандартне відхилення коливань центру тиску	ЗО	4,95	4,88	7,40	5,50	4,68	6,44	0,666
	ВО	4,77*	3,8	6,59	5,65	5,13	6,36	0,083

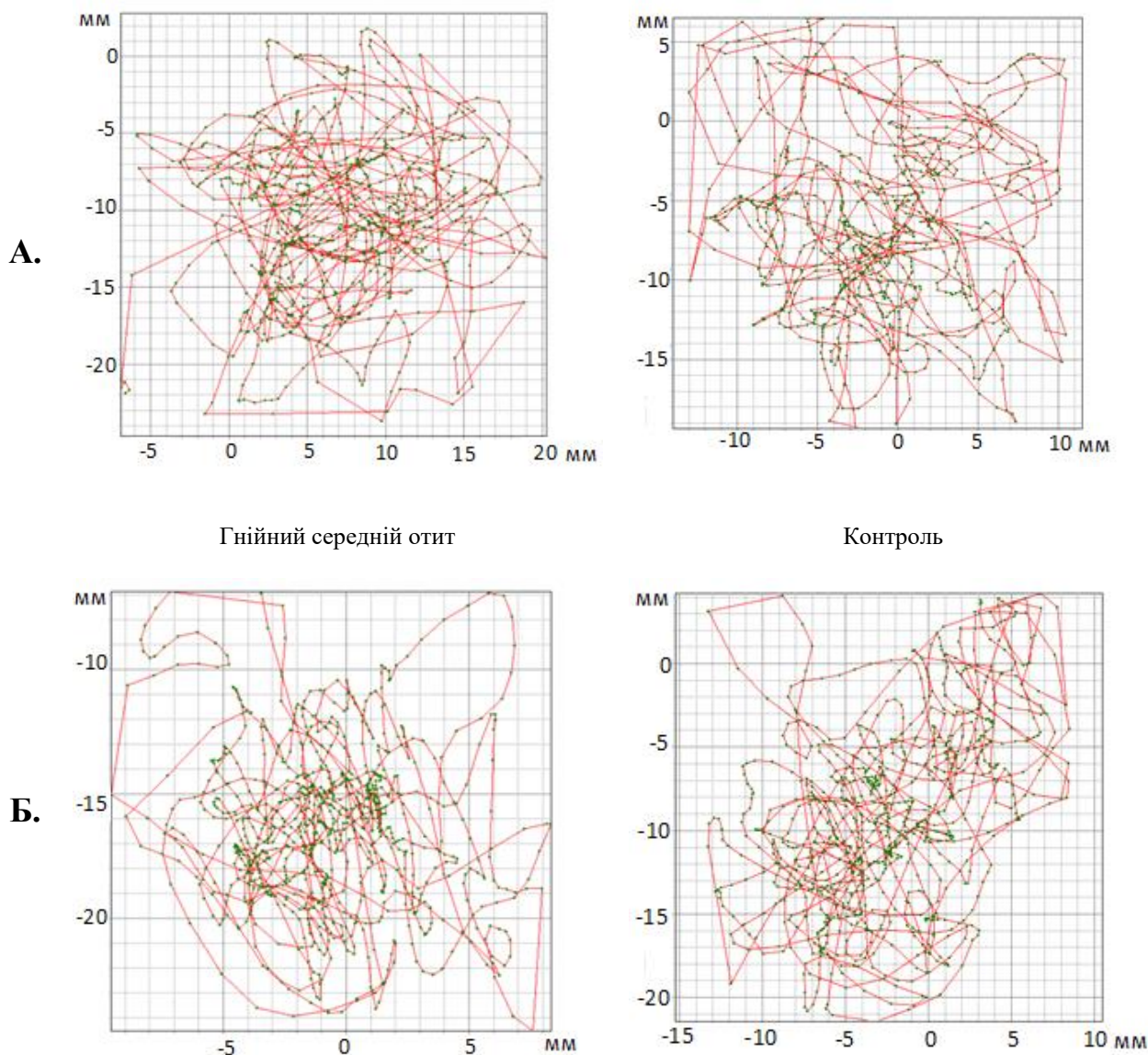
**Примітки:** ЗО – стан з закритими очима, ВО – стан з відкритими очима, \* – достовірні відмінності з значеннями показників у стані з закритими очима,  $p \leq 0,001$

У той же час, за наявності зорового контролю усереднена фігура проекції центру тиску демонструвала тенденцію до видовження за фронтальною віссю усередненої фігури проекції центру тиску

за гнійного отиту (співвідношення осей  $Y/X = 0,99 [0,93; 1,59]$ ) (рис. 2). Оскільки постуральні рухи навколо фронтальної осі переважно контролюються антигравітаційними моментами, що створюються

тильним / підошовним згинанням гомілковостопних суглобів, то можемо припускати, що за наявності зорового

контролю у дітей з гнійним отитом у забезпеченні основної стійки починає переважати гомілковостопна стратегія.



**Рис. 2.** Приклади стабілограмм дітей з гнійним середнім отитом та контролю із закритими (А) та відкритими (Б) очима

**Fig. 2.** Examples of stabilograms of children with purulent otitis media and control with closed (A) and open (B) eyes

Аналіз дев'яти точок стабілограми дозволив оцінити стабільність основної стійки (табл. 1). У стані з закритими очима статистично вірогідних відмінностей між дітьми з гнійним середнім отитом і контролем за величиною дев'ятих постуральних коливань як у фронтальній ( $RangeX$ ,  $StdDevX$ ), так і у сагітальній ( $RangeY$ ,  $StdDevY$ ) площині не виявлено, хоча й спостерігалася тенденція ( $p = 0.09$ ) до збільшення амплітуди коливань у фронтальній площині за гнійного отиту.

Утім залучення зорової аферентації до постурографічного контролю призводило до статистично значимого зменшення дев'ятих постуральних коливань тільки серед дітей з гнійним отитом як у фронтальній ( $p \leq 0.01$ ), так і у сагітальній ( $p \leq 0.05$ ) площинах. Як наслідок, діти з гнійним отитом у стані з відкритими очима характеризувалися вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) нижчою амплітудою та варіативністю коливань центру тиску, порівняно з контролем, в обох площинах.

У стані з закритими очима дітям з гнійним отитом, порівняно з контролем, властиві достовірно ( $p \leq 0,001$ ) вищі значення ексцесу у фронтальній площині (*KurtosisX*) та тенденція ( $p = 0,06$ ) до вищих значень у сагітальній площині (*KurtosisY*) на фоні однакових значень *Pup2Sigma* ( $p > 0,05$ ), що свідчить про більше стійке розхитування тіла з меншою кількістю великих коливань, ніж в контролі. Відкриття очей призвело до суттєвого ( $p \leq 0,01$ ) зниження ексцесу у фронтальній площині у дітей з гнійним отитом, чого не спостерігалось в контролі. Як результат у стані з відкритими очима, виявлено вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) нижчі значення *Pup2Sigma* за гнійного отиту порівняно з контролем, що свідчить про збільшення кількості великих коливань.

Поширеним індикатором стійкості основної пози у стабілометричних дослідженнях є кут коливань центру тиску, який у дітей в нормі не перевищує 12,5, що узгоджується з результатами нашого дослідження. Установлено, що кут коливань центру тиску (табл. 1) у дітей з гнійним отитом є суттєво більшим ( $p \leq 0,001$ ), ніж в контролі, за відсутності

зорового контролю, тоді як включення зорової аферентації до постурального контролю нівелювало ці відмінності ( $p > 0,05$ ).

Установлено, що діти з гнійним отитом, порівняно з контролем, характеризувалися вірогідно швидшим затуханням автокореляційної функції (табл. 2) як у фронтальній ( $p \leq 0,001$ ), так і у сагітальній ( $p \leq 0,001$ ) площинах у стані з закритими очима, тоді як в стані з відкритими очима більш швидке затухання спостерігалось тільки у фронтальній площині ( $p \leq 0,01$ ). Зазначене свідчить про меншу регулярність та передбачуваність коливальних рухів у дітей з гнійним отитом порівняно з контролем, тобто стабілізуючі коливання були більш раптовими та/або більш вираженими, та, імовірно, пов'язані з вищим рівнем централізації механізмів постурального контролю. Останнє узгоджується з виявленою вищою середньою швидкістю переміщення центру тиску ( $p \leq 0,001$ ) та більшою загальною довжиною статокінезіограми ( $p \leq 0,001$ ) у дітей з гнійним отитом, порівняно з контролем, у стані з закритими очима.

Таблиця 2  
Table 2

Спектрально-кореляційні показники стабілограми дітей з гнійним середнім отитом за різних сенсорних станів

Spectral-correlation indicators of the stabilogram of children with purulent otitis media in different sensory states

Показники	Стан	Гнійний отит (n = 22)			Контроль (n = 30)			p
		Медіана	25 %	75 %	Медіана	25 %	75 %	
CCOX, с зсув автокореляційної функції	ЗО	<b>3,31</b>	<b>1,57</b>	<b>5,91</b>	<b>6,85</b>	<b>4,17</b>	<b>18,19</b>	<b>0,000</b>
	ВО	<b>3,70*</b>	<b>2,76</b>	<b>7,32</b>	<b>4,80*</b>	<b>3,78</b>	<b>5,28</b>	<b>0,006</b>
CCOY, с зсув автокореляційної функції	ЗО	<b>4,00</b>	<b>2,76</b>	<b>7,32</b>	<b>10,43</b>	<b>6,85</b>	<b>18,90</b>	<b>0,000</b>
	ВО	4,41	4,09	6,85	8,63	5,91	14,33	0,185
wAvgFX, Гц, середньозважена частота спектра коливань центру тиску	ЗО	<b>0,32</b>	<b>0,27</b>	<b>0,44</b>	<b>0,29</b>	<b>0,24</b>	<b>0,31</b>	<b>0,001</b>
	ВО	<b>0,24*</b>	<b>0,24</b>	<b>0,29</b>	<b>0,23*</b>	<b>0,21</b>	<b>0,28</b>	<b>0,000</b>
wAvgFY, Гц, середньозважена частота спектра коливань центру тиску	ЗО	0,34	0,29	0,37	0,31	0,29	0,37	0,720
	ВО	<b>0,26*</b>	<b>0,24</b>	<b>0,28</b>	<b>0,28*</b>	<b>0,25</b>	<b>0,32</b>	<b>0,001</b>
PirsonXY, коефіцієнт лінійної кореляції між коливаннями в фронтальній і сагітальній площинах	ЗО	<b>0,11</b>	<b>0,07</b>	<b>0,15</b>	<b>-0,02</b>	<b>-0,11</b>	<b>0,07</b>	<b>0,001</b>
	ВО	-0,02	-0,13	0,17	-0,08	-0,12	0,09	0,178
wAvgFXY, Гц середньозважена частота спектра коливань центру тиску	ЗО	<b>0,31</b>	<b>0,28</b>	<b>0,33</b>	<b>0,30</b>	<b>0,27</b>	<b>0,34</b>	<b>0,038</b>
	ВО	0,24*	0,24	0,26	0,26	0,23	0,28	0,848

**Примітки:** ЗО – стан з закритими очима, ВО – стан з відкритими очима, \* – достовірні відмінності з значеннями показників у стані з закритими очима,  $p \leq 0,001$

Середньозважена частота спектру коливань центру тиску в фронтальній і сагітальній площинах та крос-спектру за обох сенсорних станів знаходилася у низькочастотному діапазоні (близько 0,3 Гц). Зазначена частота відображає процес утримання центру тяжіння тіла в межах проекції площі його опори та компенсаторне відновлення втраченої рівноваги тіла як результат установчих позних рефлексів. У стані з закритими очима діти з гнійним отитом характеризувалися значно вищими значеннями середньозваженої частоти спектру коливань центру тиску в фронтальній площині ( $p \leq 0,001$ ) та його крос-спектру ( $p \leq 0,05$ ), порівняно з контролем. Такий зсув у бік вищої частоти може бути ознакою мінімальної периферичної вестибулярної дисфункції у дітей з гнійним отитом. У той же час, за підтримання вертикальної пози під зоровим контролем діти з гнійним отитом мали вірогідні нижчі значення середньозваженої частоти у сагітальній площині ( $p \leq 0,001$ ), але вищі значення у фронтальній площині ( $p \leq 0,001$ ). Зазначене може вказувати на збереження ознак мінімальної периферичної вестибулярної дисфункції у регулюванні підтриманні рівноваги у медіолатеральному напрямі у дітей з гнійним отитом поряд з більш ефективною зорово-вестибулярною інтеграцією під час позного контролю у антеріо-постеріорному напрямі за умов доступності зорової аферентації.

Колівальні рухи у фронтальній і сагітальній площинах виявилися незалежними в обох досліджуваних групах (табл. 2), хоча ступінь їх коваріації був істотно вищим за гнійного отиту ( $p \leq 0,001$ ) у стані з закритими очима. Зазначене свідчить про домінування механізмів саморегуляції основної стійки у дітей дошкільного віку, утім напруженість цих механізмів є вищою за гнійного середнього отиту.

Цікавими виявилися результати оцінки інтегрального показника поступального контролю – коефіцієнту функції рівноваги (рис. 3). У стані з закритими очима, діти з гнійним отитом суттєво ( $p \leq 0,001$ ) поступалися контрольній групі у підтриманні рівноваги в основній стійці.

Між дітьми з різними формами середнього отиту не виявлено статистично значимих ( $p > 0,05$ ) відмінності за інтегральним показником постурального контролю. Однак, спостерігалася незначна тенденція до нижчих значень коефіцієнту якості рівноваги за гнійного отиту порівняно з негнійним отитом, особливо, за відсутності зорового контролю.

З метою оцінки співвідношення між зоровою та пропріоцептивною системами у контролі балансу в основній стійці розраховано коефіцієнти Ромберга у дітей з гнійним отитом (рис. 3). Значення коефіцієнта Ромберга наближені до 100 % свідчать про рівність впливу двох систем підтримки рівноваги. У здорових людей показники коефіцієнта Ромберга за площею статокінезіограми варіюють у межах 150–300 %.

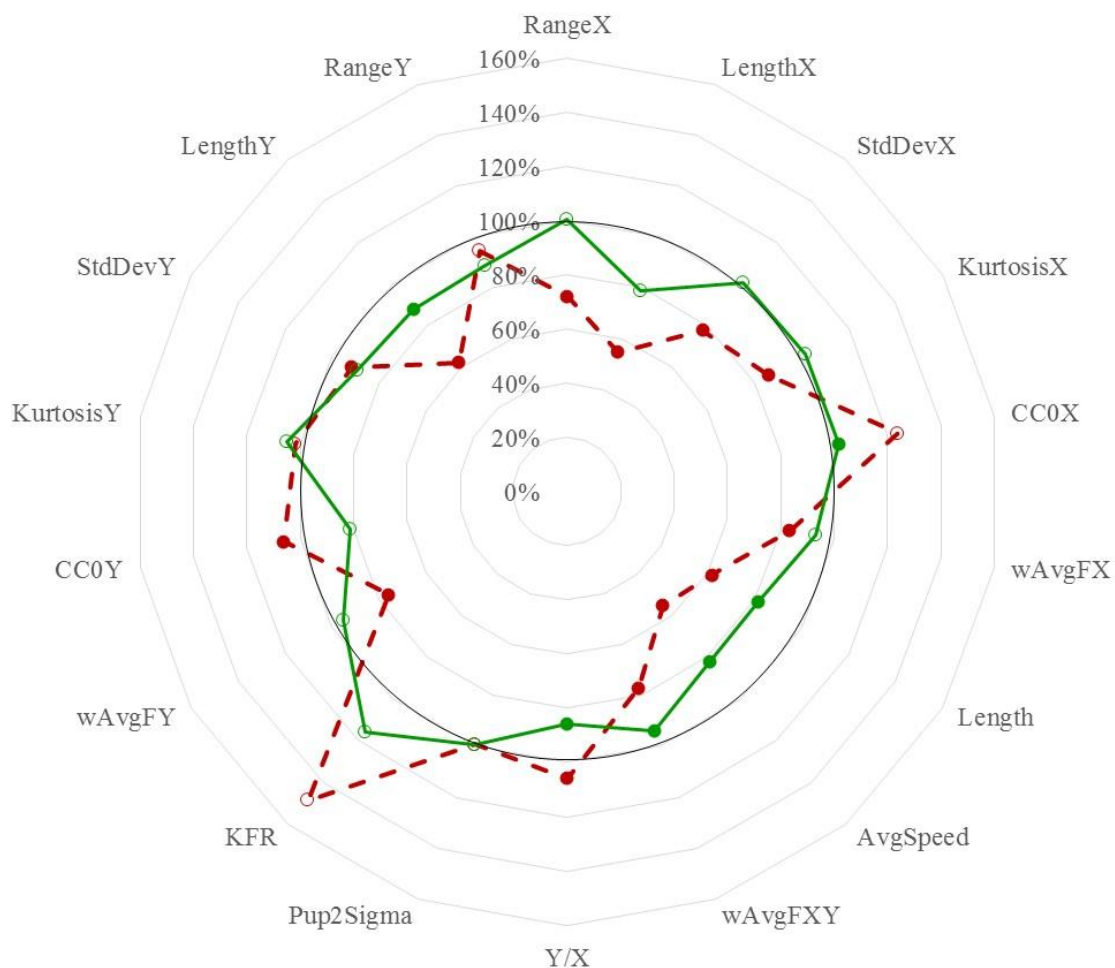
З'ясовано, що стабілометричні показники дітей з гнійним отитом є більш реактивними до зміни потоку зорової аферентації, порівняно з контролем: достовірні зміни спостерігалися за 67 % досліджуваними показниками, тоді як в контролі – тільки за 29 %. Амплітуда змін стабілометричних показників також була вищою за гнійного отиту. Спільною рисою в обох групах було збільшення стабільності основної стійки (зниження значень Length і AvgSpeed,  $p \leq 0,05$ ) у стані з відкритими очима за рахунок посилення механізмів саморегуляції внаслідок інтеграції аферентних впливів з боку трьох ключових систем: вестибулярної, зорової та соматосенсорної (зниження значень  $wAvgFX$ ,  $wAvgFY$ ,  $p \leq 0,05$ ).

У контролі у пробі з відкритими очима спостерігався правосторонній зсув амплітуди коливань в обох площинах (збільшення значень), однак істотне зниження передбачуваності та регулярності колівальних рухів спостерігалось у фронтальній площині. Натомість у дітей з гнійним отитом у пробі з відкриванням очей спостерігалось істотне ( $p \leq 0,05$ ) збільшення якості підтримання рівноваги (збільшення KFR) за рахунок зниження девіацій коливань (RangeX, RangeY, StdDevX, StdDevY) в обох площинах та підвищення регулярності й передбачуваності коливань у фронтальній площині. Імовірно, що зоровий контроль за гнійного



середнього отиту сприяв посиленню механізмів контролю постуральних рухів навколо сагітальної осі, що зробило їх більш регулярними та передбачуваними й змістило координати центру тиску ближче

до абсолютного центру у медіо-латеральному напрямку, створюючи передумови для ефективнішої реалізації гомілковостопної стратегії підтримання пози.



**Рис. 3.** Значення усереднених коефіцієнтів Ромберга (відкриті очі / закриті очі) у дітей з гнійним отитом

*Примітки:* - -o- -o- - gнійний отит, -o-o- - контроль; кружечки з заливкою (•, ●) позначають достовірні (p ≤ 0,05) зміни значень показника у пробі з відкриванням очей; значення вищі за 100% вказують на збільшення значень показника, а менші за 100% – на зниження значень показника у пробі з відкриванням очей.

**Fig. 3.** The value of the average Romberg coefficients (open eyes/closed eyes) in children with purulent otitis:

Note: --o-- o-- •• – purulent otitis, --o-- o-- •• – control; circles with filling ( --o-- o-- ••, --o-- o-- ••) denote significant (p ≤ 0.05) changes in the values of the indicator in the sample with the eyes open; values higher than 100 % indicate an increase in the values of the indicator, and less than 100 % – a decrease in the values of the indicator in the sample with the open eyes.

### **ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Гострий середній отити є досить поширеним патологічним процесом середнього вуха серед дітей дошкільного

віку [13, 14]. Попередніми дослідженнями виявлено симптоми прихованої вестибулярної патології у дітей з секреторним середнім отитом [14, 18, 19, 21]. Утім тільки незначна кількість цих



досліджень зосереджена на вузькому віковому діапазоні – дошкільному віці [16, 17]. Нами також не знайдено робіт за останнє десятиріччя, які б висвітлювали стан вестибулярної функції у дітей з гнійним середнім отитом. Привертає увагу й різноманітність методів оцінки вестибулярної функції, використаних у цитованих дослідженнях: від клінічних шкал моторного розвитку та оцінки рівноваги до інструментальних методів дослідження (відеоімпульсний вестибуло-окулярний тест (vHIT), електронистагмографія (ENG), вестибуловоклікані міогенні потенціали (oVEMP), стабілометрія).

Враховуючи недостатню розробленість проблеми, особливості дошкільного віку та доцільність використання відносно простих об'єктивних методів оцінки вестибулярної функції у скринінгових дослідженнях ми зосередили свою увагу на порівняльній оцінці вестибулярної функції у дітей 4–7 років з гнійним середнім отитом за даними комп'ютерної статичної стабілометрії.

Основним результатом нашого дослідження є виявлення факту статистично значимого зниження стабільності вертикальної стійки у європейській позиції з закритими очима, як за показниками золотого стандарту у постурографії – довжина шляху, кут і швидкість коливань, так і за параметрами девіацій амплітуди коливань центру тиску тіла людини на стабілометричній платформі. Порушення механізмів підтримання постурального балансу за відсутності зорового контролю у дітей з гнійним середнім отитом також підтверджено інтегративним показником – коефіцієнтом якості функції рівноваги та коефіцієнтами автокореляційної функції. На відміну від інших відомих досліджень, нами також знайдено статистично вищі середньозважені значення частоти спектру коливань у фронтальній та сагітальній площинах при гнійному середньому отиті порівняно з контролем, що може бути додатковою ознакою прихованої вестибулярної дисфункції та напруження механізмів позного контролю.

Достеменно патогенетичний механізм порушення вестибулярної функції у дітей з середнім отитом невідомий. У ранніх дослідженнях висловлювалася гіпотеза

про те, що зміни гідростатичного тиску у середньому вусі передаються через вікно і в подальшому призводять до вторинних змін всередині рідини внутрішнього вуха [21]. Також не можна виключати, що токсини та/або медіатори запалення з середнього вуха можуть проникати у внутрішнє вухо через природні перетинчасті бар'єри та спричинювати запалення волоскових клітин [25] та/або пошкодження гемато-перилімфного бар'єру [26], змінюючи градієнт щільності між перилімфою та ендолімфою [27]. Зокрема у роботі, показано морфологічні зміни вестибулярного нейроепітелію за середнього отиту [28]. Не виключено, що змінений хімічний склад перилімфи та ендолімфи може впливати на іонні канали кіноцилей та стереоцилей, змінюючи пороги їх чутливості. Утім привертає також увагу більш низька частота залучення у патологічний процес вестибулярних рецепторів з серйозними клінічними проявами вестибулярної дисфункції, порівняно зі слуховими, за середнього отиту, що на думку Halmágyi GM та співавторів [2] може бути обумовлено низькою чутливістю вестибулярного нейроепітелію до токсинів, що проникають у перилімфатичний простір з середнього вуха.

Оскільки підтримання балансу тіла є результатом взаємодії пропріоцептивної, вестибулярної та зорової систем, то у стабілометричних дослідженнях для ідентифікації ролі кожної з цих систем використовують модифікації сенсорного середовища [8]. У нашому дослідженні ми використали маніпуляцію з відкриванням / закриттям очей для відокремлення внеску зорової аферентації та вестибуло-пропріоцептивної аферентації у постуральний контроль дітей з гнійним отитом.

Одним із несподіваних результатів нашого дослідження виявився факт істотно вищої якості функції рівноваги в основній стойці у дітей з гнійним отитом порівняно з контролем у пробі з відкриванням очей, що досягалося за рахунок зменшення амплітуди постуральних коливань, особливо у сагітальній площині. Значимо, що за результатами спектрального аналізу, скоріше за все це зумовлено достовірним

підвищенням ефективності вестибуло-зорово-пропріоцептивної інтеграції у дітей гнійним отитом в регуляції постуральних коливань у постеріо-антеріорному напрямі на фоні ознак периферичної вестибулярної дисфункції у механізмах підтримання рівноваги у медіально-латеральному напрямі.

Беручи до уваги, що у дітей 3–7 років зір мало впливає на параметри стійкості, а до 12–15 років діти не здатні здійснювати повну вестибулярно-зорову інтеграцію задля збереження стійкості пози [6, 29], ми схильні розглядати виявлений феномен кращої стійкості вертикальної пози у дітей з гнійним середнім отитом за зорового контролю, як компенсаторний механізм збереження балансу на фоні прихованої вестибулярної дисфункції.

## **ВИСНОВКИ**

Гнійний середній отит у дітей дошкільного віку може призводити до прихованої вестибулярної дисфункції, яка методами статичної стабілометрії краще виявляється у стані з закритими очима.

Дітям 4–7 років з гнійним отитом властива вища реактивність стабілометричних показників на вплив зорової аферентації та краща зорово-вестибуло-пропріоцептивна інтеграція при утриманні балансу порівняно з типово розвиненими дітьми, що може вважатись компенсаторним механізмом у відповідь на ураження вестибулярного аналізатору.

Метод комп'ютерної статичної стабілометрії може бути рекомендований у якості скринінгового методу виявлення прихованої вестибулярної дисфункції у дітей дошкільного віку, у т. ч. з середніми отитами.

## **ПОДЯКА**

Автори дослідження висловлюють подяку дітям, які взяли участь у дослідженні, та їх батькам.

## **ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ**

Дослідження проведено без будь-якої підтримки державних чи недержавних установ.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Cohen HS, Mulavara AP, Stitz J, Sangi-Haghpeykar H, Williams SP, Peters BT, Bloomberg JJ. Screening for Vestibular Disorders Using the Modified Clinical Test of Sensory Interaction and Balance and Tandem Walking With Eyes Closed. *Otol Neurotol.* 2019 Jun; 40(5): 658–665. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002173>.
2. Halmágyi GM, Curthoys IS. Vestibular contributions to the Romberg test: Testing semicircular canal and otolith function. *European journal of neurology.* 2021; 28 (9): 3211–3219. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14942>.
3. Nishino LK, Rocha GD, Souza T, Ribeiro F, Cósér PL. Protocolo para posturografia estática com provas dinâmicas em indivíduos sem queixas vestibulares utilizando o sistema Horus. *CoDAS.* 2021; 33 (3): e20190270. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20202019270>.
4. Inojosa H, Schriefer D, Klöditz A, Trentzsch K, Ziemssen T. Balance Testing in Multiple Sclerosis-Improving Neurological Assessment With Static Posturography? *Frontiers in neurology.* 2020; 11: 135. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00135>.
5. Prosperini L, Castelli L. Spotlight on postural control in patients with multiple sclerosis. *Degenerative neurological and neuromuscular disease.* 2018; 8: 25–34. DOI: <https://doi.org/10.2147/DNND.S135755>.
6. Orendorz-Frażczkowska K, Kubacka M. The development of postural control in 6–17 old years healthy children. Part I Postural control evaluation in modified Clinical Test for The Sensory Interaction on Balance in 6–17 old year children (mctsisb). *Otolaryngol Pol.* 2019 Jul 18; 74 (1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.2965>.
7. Howcroft J, Lemaire ED, Kofman J, McIlroy WE. Elderly fall risk prediction using static posturography. *PloS one.* 2017; 12 (2): e0172398. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172398>.
8. Gorski LP, Silva A, Cusin FS, Cesaroni S, Ganança MM, Caovilla HH. Body balance at static posturography in vestibular migraine. *Brazilian journal of otorhinolaryngology.* 2019; 85 (2): 183–192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.12.001>.
9. Nair S, Gupta A, Nilakantan A, Mittal R, Dahiya R, Saini S, Prasad R, Vajpayee D. Impaired Vestibular Function After Cochlear Implantation in Children: Role of Static Posturography. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India.* 2017; 69 (2): 252–258. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-017-1124-3>.

10. Janky Kristen L, Givens Diane. Vestibular, Visual Acuity, and Balance Outcomes in Children With Cochlear Implants. *Ear and Hearing*: 2015; 36 (6): e364-e372. DOI: <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000194>.
11. Da Costa Monsanto R, Kasemodel A, Tomaz A, Paparella MM, Penido NO. Current evidence of peripheral vestibular symptoms secondary to otitis media. *Annals of Medicine*. 2018; 50 (5): 391–401. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1470665>.
12. Ohud AS, Eric GJ, Ammar EH, Rhonda NN, Mitali H, Isha S, Noha SD. Chronic Effects of Pediatric Ear Infections on Postural Stability. *International Journal of Pediatrics*. 2021; ID6688991: 6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6688991>.
13. Xie CY, Chen D, Liu FX. Factors Related to Tympanic Membrane Perforation in Children with Acute Suppurative Otitis Media. *Acta Academiae Medicinae Sinica*. 2021; 43 (4): 531–535. DOI: <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.13273>.
14. Гарюк ГІ, Почуєва ТВ, Кулікова ОО, Лозова ЮВ. Основні питання захворюваності дітей на гострий середній отит і перспективи їх вирішення. *Міжнародний медичний журнал*. 2021; 27 (1): 73–76. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-13>.
15. Kolkaila EA, Emara AA, Gabr TA. Vestibular evaluation in children with otitis media with effusion. *The Journal of laryngology and otology*. 2015; 129 (4): 326–336. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022215115000535>.
16. Bista R, Datta R, Nilakantan A, Gupta A, Singh A. Vestibular Dysfunction in Children Suffering from Otitis Media with Effusion: Does Grommet Help? An Observational Study Using Computerized Static Posturography. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery*. 2019; 71 (4): 537–541. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01720-z>.
17. Cohen MS, Mandel EM, Furman JM, Sparto PJ, Casselbrant ML. Tympanostomy tube placement and vestibular function in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Oct; 145 (4): 666–72. DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599811412038>.
18. Rehagen SK, Valente M, Lieu J. Vestibular Screening in Pediatric Patients with Otitis Media. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2020; 31 (3): 209–216. DOI: <https://doi.org/10.3766/jaaa.18101>.
19. Tozar M, Cömert E, Şencan Z, Şimşek G, Muluk NB, Kılıç R. Video head impulse test in children with otitis media with effusion and dizziness. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2020; 129: 109783. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109783>.
20. Cömert E, Şencan Z, Koçak FM, Şimşek G, Muluk NB. Clinical evaluation of the vestibular impairment using video head impulse test In children with acute otitis media. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2021; 141: 110568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110568>.
21. Pazdro-Zastawny K, Zatoński T. The effect of middle ear effusion on the inner ear condition in children. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2020; 29 (3): 325–330. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/112601>.
22. Pazdro-Zastawny K, Pośpiech L, Zatońsk, T. Long-term evaluation of the effect of middle ear effusion on the vestibular system in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2018; 109: 13–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.03.015>.
23. Barozzi S, Socci M, Soi D, Di Berardino F, Fabio G, Forti S, Gasbarre AM, Brambilla D, Cesarani A. Reliability of postural control measures in children and young adolescents. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology*. 2014; 271 (7): 2069–2077. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-014-2930-9>.
24. Chen B, Liu P, Xiao F, Liu Z, Wang Y. Review of the Upright Balance Assessment Based on the Force Plate. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 18 (5): 2696. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052696>.
25. Aarhus L, Tambs K, Hoffman HJ, Engdahl B. Childhood otitis media is associated with dizziness in adulthood: the HUNT cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Aug; 273 (8): 2047–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3764-9>.
26. MacArthur CJ, Pillers DA, Pang J, Kempton JB, Trune DR. Altered expression of middle and inner ear cytokines in mouse otitis media. *The Laryngoscope*. 2011; 121 (2): 365–371. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.21349>.
27. Kim CH, Lee J, Choi B, Shin JE. Nystagmus in adult patients with acute otitis media or otitis media with effusion without dizziness. *PloS one*. 2021; 16(5): e0250357. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250357>.
28. Monsanto R, Penido NO, Uchiyama M, Schachern P, Paparella MM, Cureoglu S. Quantitative assessment of cochlear and vestibular ganglion neurons in temporal bones with chronic otitis media. *European*

- archives of oto-rhino-laryngology. 2021; 278 (2): 331–338. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06094-5>.
29. Turon-Skrzypinska A, Uzdicki A, Przybylski T, Szylińska A, Marchelek-Myśliwiec M, Rył A, Rotter I. Assessment of Selected Anthropometric Parameters Influence on Balance Parameters in Children. *Medicina*. 2020; 56 (4): 176. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56040176>.

## REFERENCES

1. Cohen HS, Mulavara AP, Stitz J, Sangi-Hagheykar H, Williams SP, Peters BT, Bloomberg JJ. Screening for Vestibular Disorders Using the Modified Clinical Test of Sensory Interaction and Balance and Tandem Walking With Eyes Closed. *Otol Neurotol*. 2019 Jun; 40 (5): 658–665. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002173>.
2. Halmágyi GM, Curthoys IS. Vestibular contributions to the Romberg test: Testing semicircular canal and otolith function. *European journal of neurology*. 2021; 28 (9): 3211–3219. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14942>.
3. Nishino LK, Rocha GD, Souza T, Ribeiro F, Cósér PL. Protocolo para posturografia estática com provas dinâmicas em indivíduos sem queixas vestibulares utilizando o sistema Horus. *CoDAS*. 2021; 33 (3): e20190270. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20202019270>.
4. Inojosa H, Schriefer D, Klöditz A, Trentzsch K, Ziemssen T. Balance Testing in Multiple Sclerosis-Improving Neurological Assessment With Static Posturography? *Frontiers in neurology*. 2020; 11: 135. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00135>.
5. Prosperini L, Castelli L. Spotlight on postural control in patients with multiple sclerosis. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*. 2018; 8: 25–34. DOI: <https://doi.org/10.2147/DNND.S135755>.
6. Orendorz-Frączkowska K, Kubacka M. The development of postural control in 6–17 old years healthy children. Part I Postural control evaluation in modified Clinical Test for The Sensory Interaction on Balance in 6–17 old year children (mctsib). *Otolaryngol Pol*. 2019 Jul 18; 74 (1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.2965>.
7. Howcroft J, Lemaire ED, Kofman J, McIlroy WE. Elderly fall risk prediction using static posturography. *PloS one*. 2017; 12 (2): e0172398. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172398>.
8. Gorski LP, Silva A, Cusin FS, Cesaroni S, Ganança MM, Caovilla HH. Body balance at static posturography in vestibular migraine. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2019; 85 (2): 183–192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.12.001>.
9. Nair S, Gupta A, Nilakantan A, Mittal R, Dahiya R, Saini S, Prasad R, Vajpayee D. Impaired Vestibular Function After Cochlear Implantation in Children: Role of Static Posturography. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India*. 2017; 69 (2): 252–258. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-017-1124-3>.
10. Janky Kristen L, Givens Diane. Vestibular, Visual Acuity, and Balance Outcomes in Children With Cochlear Implants. *Ear and Hearing*: 2015; 36 (6): e364-e372. DOI: <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000194>.
11. Da Costa Monsanto R, Kasemodel A, Tomaz A, Paparella MM, Penido NO. Current evidence of peripheral vestibular symptoms secondary to otitis media. *Annals of medicine*. 2018; 50 (5): 391–401. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1470665>.
12. Ohud AS, Eric GJ, Ammar EH, Rhonda NN, Mitali H, Isha S, Noha SD. Chronic Effects of Pediatric Ear Infections on Postural Stability. *International Journal of Pediatrics*. 2021; ID6688991:6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6688991>.
13. Xie CY, Chen D, Liu FX. Factors Related to Tympanic Membrane Perforation in Children with Acute Suppurative Otitis Media. *Acta Academiae Medicinae Sinica*. 2021; 43(4):531-535. DOI: <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.13273>.
14. Garyuk HI, Pochueva TV, Kulikova OO, Lozova YuV. Main issues of children's incidence of acute otitis media and prospects to solve them. *International Medical Journal*. 2021; 27(1):73–76. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-13>.
15. Kolkaila EA, Emara AA, Gabr TA. Vestibular evaluation in children with otitis media with effusion. *The Journal of laryngology and otology*. 2015; 129 (4): 326–336. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022215115000535>.
16. Bista R, Datta R, Nilakantan A, Gupta A, Singh A. Vestibular Dysfunction in Children Suffering from Otitis Media with Effusion: Does Grommet Help? An Observational Study Using Computerized Static Posturography. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery*. 2019; 71 (4): 537–541. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01720-z>.

17. Cohen MS, Mandel EM, Furman JM, Sparto PJ, Casselbrant ML. Tympanostomy tube placement and vestibular function in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Oct; 145 (4): 666–72. DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599811412038>.
18. Rehagen SK, Valente M, Lieu J. Vestibular Screening in Pediatric Patients with Otitis Media. *Journal of the American Academy of Audiology.* 2020; 31 (3): 209–216. DOI: <https://doi.org/10.3766/jaaa.18101>.
19. Tozar M, Cömert E, Şencan Z, Şimşek G, Muluk NB, Kılıç R. Video head impulse test in children with otitis media with effusion and dizziness. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2020; 129: 109783. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109783>.
20. Cömert E, Şencan Z, Koçak FM, Şimşek G, Muluk NB. Clinical evaluation of the vestibular impairment using video head impulse test In children with acute otitis media. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2021; 141: 110568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110568>.
21. Pazdro-Zastawny K, Zatoński T. The effect of middle ear effusion on the inner ear condition in children. *Advances in clinical and experimental medicine.* 2020; 29 (3): 325–330. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/112601>.
22. Pazdro-Zastawny K, Pośpiech L, Zatońsk, T. Long-term evaluation of the effect of middle ear effusion on the vestibular system in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2018; 109: 13–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.03.015>.
23. Barozzi S, Socci M, Soi D, Di Berardino F, Fabio G, Forti S, Gasbarre AM, Brambilla D, Cesarani A. Reliability of postural control measures in children and young adolescents. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology.* 2014; 271 (7): 2069–2077. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-014-2930-9>.
24. Chen B, Liu P, Xiao F, Liu Z, Wang Y. Review of the Upright Balance Assessment Based on the Force Plate. *International journal of environmental research and public health.* 2021; 18 (5): 2696. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052696>.
25. Aarhus L, Tambs K, Hoffman HJ, Engdahl B. Childhood otitis media is associated with dizziness in adulthood: the HUNT cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Aug; 273 (8): 2047–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3764-9>.
26. MacArthur CJ, Pillers DA, Pang J, Kempton JB, Trune DR. Altered expression of middle and inner ear cytokines in mouse otitis media. *The Laryngoscope.* 2011; 121 (2): 365–371. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.21349>.
27. Kim CH, Lee J, Choi B, Shin JE. Nystagmus in adult patients with acute otitis media or otitis media with effusion without dizziness. *PloS one.* 2021; 16 (5): e0250357. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250357>.
28. Monsanto R, Penido NO, Uchiyama M, Schachern P, Paparella MM, Cureoglu S. Quantitative assessment of cochlear and vestibular ganglion neurons in temporal bones with chronic otitis media. *European archives of oto-rhino-laryngology.* 2021; 278 (2): 331–338. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06094-5>.
29. Turon-Skrzypinska A, Uzdicki A, Przybylski T, Szylińska A, Marchelek-Myśliwiec M, Rył A, Rotter I. Assessment of Selected Anthropometric Parameters Influence on Balance Parameters in Children. *Medicina.* 2020; 56 (4): 176. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56040176>.

## DETERMINATION OF VESTIBULAR FUNCTION IN CHILDREN WITH PURULENT OTITIS MEDIA

*Lozova Iu.*

---

**The aim of the study is** to assess the vestibular function of children with acute purulent otitis media by computer static stabilometry compared with typically developed peers.

**Materials and methods.** In the course of the study 52 children aged 4 to 7 were examined by static stabilometry on the device «MPFI Stabilograph 1» (Kharkiv, Ukraine). 22 of them were diagnosed with purulent otitis media and their 30 peers were found to be practically healthy. Indicators of variations and forms of pressure center distribution, spectral-correlation indicators of stabilograms, as well as integral indicators of stability (length, velocity and angle of postural oscillations) and quality of equilibrium function in two sensory states (open and closed eyes) calculated in StabiliS software were taken into account.

**Results.** Purulent otitis media causes posterior displacement of absolute coordinates of the pressure center. In the state with closed eyes, children with purulent otitis differ from their healthy peers in 14 of 24 stabilometric parameters, including stabilogram length, speed, angle and amplitude of oscillations, inferior to them in the balance. Children with purulent otitis media are more sensitive to the visual canal of postural

control than their peers. Involvement of visual afferents in postural control significantly improves balance in children with purulent otitis by reducing deviations, postural fluctuations, which is reflected in the probable changes of 9 out of 24 stabilometric parameters compared to control.

**Conclusion.** In preschool age, purulent otitis media leads to latent vestibular dysfunction, which is manifested by a violation of the stability of the vertical posture with the closed eyes and is compensated by visual-vestibular-proprioceptive integration in postural control.

**KEY WORDS:** purulent otitis media, posturography, balance, vestibular function, preschool age

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Iuliia Lozova**, postgraduate student of the Department of Otorhinolaryngology and Pediatric Otolaryngology, Kharkiv Academy of Postgraduate Education, 58, Amosova street, Kharkiv. Head of the children's department of the Kharkiv city hospital № 30, Gudanova street 5/7, e-mail: ukrlor@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-7086>

#### **For citation:**

**Lozova Iu.** DETERMINATION OF VESTIBULAR FUNCTION IN CHILDREN WITH PURULENT OTITIS MEDIA The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022: 44; P. 49–64 . DOI: **10.26565/2313-6693-2022-44-04**

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Отримано: 11.02.2022*

*Прийнято до друку: 12.05.2022*

*Received: 02.11.2022*

*Accepted: 05.12.2022*

## КОРЕКЦІЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ ЗА ДОПОМОГОЮ НЕПРЯМОЇ ЕЛЕКТРОХІМІЧНОЇ ДЕТОКСИКАЦІЇ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА ФОНІ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІСЛЯ МУЛЬТИОРГАННИХ ОПЕРАЦІЙ

Павлюченко О. С.<sup>A,C,D</sup>, Крутько Є. М.<sup>A,C,F</sup>, Матвєєнко М. С.<sup>C,E</sup>, Пилипенко С. О.<sup>B</sup>,  
Подрез Е. В.<sup>B</sup>, Шульга М. В.<sup>B</sup>, Шульга Е. В.<sup>B</sup>

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

**Актуальність.** Синдром ентеральної недостатності супроводжує розвиток багатьох гострих захворювань органів черевної порожнини. Згідно зі статистичними даними, у результаті розширених та мультиорганних оперативних втручань в онкохірургії за 2019–2020 рр., ентеральна недостатність стала ускладненням у 39 усіх випадків, незалежно від анатомо-фізіологічної ділянки, а ускладнення у вигляді гепаторенального синдрому – у 50–80 % випадків.

**Мета роботи** – вивчити ефективність корекції гепаторенального синдрому на тлі ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій з використанням непрямой електрохімічної детоксикації за допомогою розчину гіпохлориту натрію.

**Матеріали і методи.** Було обстежено 71 пацієнта з онкопатологією, яким виконані мультиорганні оперативні втручання на різних анатомофізіологічних ділянках. Хворі були розподілені на дві групи: основна група (n = 36), в якій проводилась непрямая електрохімічна детоксикація за допомогою розчину гіпохлориту натрію у концентрації 0,03 %, група порівняння (n = 35) – проведено лікування за стандартними схемами. Групи були порівняні за віком та анатомо-фізіологічними ділянками, які оперувались (оперативне втручання проведено на органах грудної клітини і середостінні та на органах черевної порожнини).

**Результати та їх обговорення.** Для лікування хворих з ентеральною недостатністю використовували методику електрохімічної детоксикації за допомогою гіпохлориту натрію, що знижує показники, які відображають токсичність крові та ступінь інтоксикації. Про це свідчило зниження концентрації білірубину на 23,1 %, сечовини на 20,6 %, креатиніну на 23,4 %, АЛТ на 57,2 % ЛФ на 69,5 %. При застосуванні цього методу вже на третю добу вдалося отримати детоксикаційний ефект.

**Висновки.** За результатами комплексного дослідження онкологічних хворих після мультиорганних операцій з розвитком гепаторенального синдрому показана доцільність включення натрію гіпохлориту до складу комплексної післяопераційної терапії на тлі ентеральної недостатності. Встановлено, що використання інфузій 0,03 % розчину NaClO проявляє детоксикаційний ефект: достовірно знижує підвищені концентрації білірубину на 23,1 %, креатиніну на 20,6 %, сечовини на 23,4 %, покращує реологічні властивості крові. Тому, з огляду на досить невелику ефективність консервативного та недостатньо широку доступність хірургічного лікування поряд з високою летальністю, профілактика розвитку гепаторенального синдрому у пацієнтів з ентеральною недостатністю методом непрямой електрохімічної детоксикації може значно знизити частоту його виникнення.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** синдром ентеральної недостатності, гепаторенальний синдром, електрохімічна детоксикація, онкохірургія, мультиорганні операції

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Павлюченко Олексій Сергійович**, аспірант кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», вул. Пушкінська, 82, Харків, Україна, e-mail: 0978131551a@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-2885-9805

**Крутько Євген Миколайович**, д. мед. н., доцент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», вул. Пушкінська, 82, Харків, Україна, 61024. e-mail: ekrutko00@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7291-5520

**Матвєєнко Марія Сергіївна**, к. мед. н., доцент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан



Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

**Пилипенко Сергій Олександрович**, к. мед. н., асистент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, Харків, Україна, 61022; ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», вул. Пушкінська, 82, Харків, Україна, 61024; e-mail: doctorpilipenco@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9898-8699.

**Подрез Едуард Володимирович**, лікар-анестезіолог відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», вул. Пушкінська, 82, Харків, Україна, 61024; e-mail: e.podrez@ukr.net, ORCID ID: 0000-0003-1835-6075

**Шульга Микола Вікторович**, к. мед. н., лікар-анестезіолог відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», вул. Пушкінська, 82, Харків, Україна, 61024; e-mail: kolial3skorp85@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0119-2871

**Шульга Євгенія Вікторівна**, асистент кафедри загальної та клінічної патології, медичний факультет Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: evgeniasulga@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3555-7824

#### *Для цитування:*

**Павлюченко ОС, Крутько ЄМ, Матвєєнко МС, Пилипенко СО, Подрез ЄВ, Шульга МВ, Шульга ЄВ.** КОРЕКЦІЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ ЗА ДОПОМОГОЮ НЕПРЯМОЇ ЕЛЕКТРОХІМІЧНОЇ ДЕТОКСИКАЦІЇ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА ФОНІ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІСЛЯ МУЛЬТИОРГАННИХ ОПЕРАЦІЙ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44; С. 65–75. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-05

## **ВСТУП**

В останні роки мультиорганні оперативні втручання в онкології є одним із основних пріоритетних напрямів в лікуванні хворих. Різноманітність пухлинної патології та залучення до патологічного процесу декількох органів та лімфатичних колекторів зумовлюють актуальність цього напрямку. Виконання мультиорганних оперативних втручань в онкології залишається складною і актуальною проблемою хірургії та інтенсивної терапії в зв'язку з важким ендотоксикозом, частими ускладненнями і високою летальністю [1, 2]. За сучасними уявленнями, важливим патогенетичним фактором, відповідальним за формування ендогенної інтоксикації, системної запальної відповіді та поліорганної недостатності при мультиорганних операціях є синдром ентеральної недостатності, що ускладнює післяопераційний період у 30–50 % пацієнтів, незважаючи на усунення причини його розвитку [3–5].

Останнім часом приділяється велика увага лікувальним заходам, спрямованим на якнайшвидше відновлення функціональної активності в післяопераційному періоді [6]. Пріоритетом у лікуванні синдрому ентеральної недостатності (СЕН) на сьогодні є мультимодальний підхід, що включає посиндромну мультимодальну інтенсивну терапію,

спрямовану на підтримку основних параметрів гомеостазу, корекцію водно-електролітного балансу, оптимізацію інфузійної терапії, нутритивну підтримку, адекватну анальгезію і застосування прокінетиків [7].

У ранньому післяопераційному періоді у онкохворих після мультиорганних оперативних втручань з наявністю СЕН підвищення внутрішньочеревного тиску відзначено в 30–48 % спостережень, а розвиток недостатності функцій печінки або нирок зустрічається у 28 % та 43 % цих хворих відповідно [8], а поєднане ураження розвивається у 50–80 % спостережень [9]. Летальність при розвиненій гострій недостатності печінки та нирок становить від 50 до 90 % [9, 10]. При тяжких станах та токсичному шоці ураження печінки зустрічаються набагато частіше, ніж їх діагностують [11]. При цьому дані ускладнення частіше зустрічаються у хворих у віці 68–89 років [12, 13].

Велика роль у розвитку гепаторенального синдрому відводиться порушенням мікроциркуляції з наступною гіпоксією (гіпоксичні зміни мембран та їх проникності) та патологічним накопиченням продуктів вільно радикального окиснення (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, шифові основи та ін.), що призводять до незворотної інактивації ферментів, системного підвищення

проникності клітинних мембран аж до їх повного розриву [14, 15].

Дослідження останніх років орієнтуються на підвищення ефективності детоксикації за допомогою методів екстракорпоральної гемо-, плазмо- і лімфокорекції. Однак, у клініці не відзначається істотного підвищення ефекту від проведених заходів, що певною мірою обумовлює пошук нових ефективних методів, спрямованих на зниження ендотоксикозу і відновлення природної реактивності організму [16]. Тому все більше привертає увагу метод електрохімічного окиснення біологічно активних речовин, заснований на біохімічних процесах і закономірностях, які відбуваються в живій природі. В арсеналі засобів і методів еферентної терапії поширення набув метод непрямой електрохімічної детоксикації, здійснюваний за допомогою розчину гіпохлориту натрію (NaClO). Ідея методу полягає в тому, що окиснення за допомогою активного кисню лежить в основі абсолютної більшості процесів життєдіяльності організму, пов'язаних з виведенням токсичних компонентів екзогенного або ендогенного походження. Гіпохлорит натрію має окиснювальний потенціал, практично повністю аналогічний потенціалу кисню, що дозволяє досягти стимулювання природних механізмів детоксикації та моделювати, певною мірою, детоксикаційну функцію печінки. Основою для його застосування є здатність трансформувати токсичні метаболіти, аналогічно процесу монооксигеназного окиснення в печінці на цитохромі P-450, з перетворюванням гідрофобних токсичних продуктів на гідрофільні та наступним виведенням останніх з організму. Виходячи з механізму дії, сфера застосування гіпохлориту натрію в медицині достатньо широка та охоплює практично всі критичні стани, пов'язані з гострими і хронічними токсикозами різного походження.

## **МЕТА РОБОТИ**

Мета роботи – вивчити ефективність лікування гепаторенального синдрому на тлі ентеральної недостатності

в онкологічних хворих після мультиорганних операцій з використанням непрямой електрохімічної детоксикації за допомогою розчину гіпохлориту натрію.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Основу даного дослідження склали матеріали спостережень 71 онкохворого, які проходили лікування на базі відділення онкологічної хірургії та відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії (ВАІТ) ДУ «ІМРО НАМН України» в період з 2019 по 2021 роки. Вік пацієнтів, включених у дослідження, коливався від 18 до 90 років; середній вік пацієнтів склав  $54,2 \pm 2,8$  р. Жінок було 40 (54,6 %), чоловіків – 31 (45,4 %). У дослідженій вибірці налічувалося 35 (48,9 %) хворих похилого віку, лікування яких в післяопераційному періоді було найбільш складним, що пов'язано з закономірними біологічними, віковими змінами, супутньою патологією.

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Усі дослідження проводилися в атестованих підрозділах ДУ «ІМРО НАМН України»: лабораторія клінічної діагностики, свід. про атестацію № 01-0014/2019 від 05.02.2019 року, чинне до 08.02.2022 року; клініка Державної установи «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України» пройшла акредитацію, акредитаційний сертифікат на вищу категорію № 014402, серія МЗ України, від 25.05.2019 року, чинний до 24.05.2022 року.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження було проведення їм мультиорганних операцій на органах грудної

клітки і середостінні та на органах черевної порожнини, з наявністю гепаторенального синдрому на тлі ентеральної недостатності. Критерії виключення з дослідження: вік менше 18 років, проведення операцій тільки на одній анатомо-морфологічній ділянці, небажання пацієнта брати участь у дослідженні; розвиток серцево-судинних ускладнень.

Встановлено, що детоксикуючий ефект тим вищий, чим більша концентрація NaClO. Однак цей шлях неприйнятний у клініці. Встановлено, що осмотична резистентність формених елементів крові у хворих з наявністю гепаторенального синдрому низька. На цьому фоні інфузійна терапія навіть помірно-підвищених концентрацій NaClO (0,06 %) може викликати різноманітні ускладнення, аж до мікрогемолізу. Залежно від схеми лікування хворі були розподілені на дві групи: основна група (n = 36) – проводилась непряма електрохімічна детоксикація розчином гіпохлориту натрію у концентрації 0,03 %, група порівняння (n = 35) – проводилась детоксикація за стандартною схемою. Пацієнти основної групи та групи порівняння на початку дослідження були порівняні за віком, статтю, рівнем оперативного втручання. Дослідження проводили на чотирьох етапах: I етап – до інфузії NaClO, II етап – на 1-шу добу, III етап – на 3-тю добу та IV – на 5-ту добу після інфузії NaClO. Хворим основної групи проводилась непряма електрохімічна детоксикація (НEXД) розчином гіпохлориту натрію у концентрації 0,03 % шляхом інтравенозної інфузії. Інфузію здійснювали в одну з центральних вен (підключичну, яремну, стегнову) через катетер зі швидкістю 40–60 крапель за 1 хв. Об'єм введеного розчину не перевищував 1/10 ОЦК за одну інфузію.

Досліджували показники, що відображають токсичність крові та ступінь

інтоксикації при лікуванні гепаторенального синдрому за допомогою непрямой електрохімічної детоксикації. В якості параметрів обирали специфічні показники, які характеризують розвиток гепаторенального синдрому: вміст загального, прямого та непрямого білірубіну, креатиніну, сечовини, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтранс-пептидази (гамма-ГТ), лужної фосфатази (ЛФ), сечової кислоти, загального білка та альбуміну. Токсемія в наслідок розвитку гепаторенального синдрому при СЕН може брати участь у розвитку коагулопатії, тому ми дослідили показники гемостазу: тромбоцити, протромбіновий час (ПЧ), антитромбін III, фібриноген та розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмних продуктів STATISTICA 13.3 EN та Microsoft Excel 2016. Для опису і порівняння масивів даних використовували середнє арифметичне та його стандартну похибку ( $M \pm m$ ), t – критерій Стьюдента. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників вважали значущими при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

На першому етапі дослідження спостерігали підвищення показників, що відображають токсичність крові: загального, прямого та непрямого білірубіну, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, гамма-ГТ, ЛФ, сечової кислоти, загального білка та альбуміну в основній групі та групі порівняння.

З таблиці 1 та 2 зрозуміло, що на II та III етапах спостерігалася тенденція до нормалізації показників крові в основній групі вона більш виражена ніж у групі порівняння.

Таблиця 1

Table 1

**Динаміка досліджуваних показників крові в онкологічних хворих із гепаторенальним синдромом на тлі ентеральної недостатності в основній групі (n = 36)**

**Dynamics of the studied blood parameters in cancer patients with hepatorenal syndrome on the background of enteral insufficiency in the main group (n = 36)**

Показник	I етап	II етап	III етап	IV етап
Загальний білірубін, (мкмоль/л)	26,8 ± 0,3	23,5 ± 0,9*	19,5 ± 0,7**	18,3 ± 0,2**
Прямий білірубін, (мкмоль/л)	7,4 ± 0,3	4,1 ± 0,2*	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,1**
Непрямий білірубін, (мкмоль/л)	19,5 ± 0,2	19,1 ± 0,3	17,6 ± 0,3	15,0 ± 0,2
Креатинін, (мкмоль/л)	90,21 ± 1,4	86,15 ± 1,5*	56,11 ± 0,8**	55,12 ± 1,2*
Сечовина, (ммоль/л)	20,5 ± 0,2	8,4 ± 0,4*	7,8 ± 0,2	7,6 ± 0,1
АЛТ, (Од/л)	208,0 ± 1,2	205,3 ± 0,9	93,5 ± 0,5**	89,3 ± 0,1**
АСТ, (Од/л)	40,3 ± 0,50	35,4 ± 0,3	38,5 ± 0,8	36,4 ± 0,3
ГГТ, (Од/л)	65,7 ± 0,3	68,5 ± 0,50	58,2 ± 0,50	56,1 ± 0,4**
ЛФ, (Од/л)	355,2 ± 1,7	334,7 ± 2,1	103,8 ± 1,8	102,5 ± 1,50
Сечова кислота, (мкмоль/л)	450,1 ± 2,3	440,6 ± 1,7	369,4 ± 1,2	368,4 ± 1,4
Загальний білок, (г/л)	90,4 ± 0,6	61,2 ± 0,3*	54,2 ± 0,7	53,5 ± 0,2**
Альбумін, (г/л)	62,6 ± 0,8	59,5 ± 0,9	47,3 ± 0,7	40,7 ± 0,3

**Примітки:**

1.\* – різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 добу після інфузії NaClO ( $p < 0,05$ );

2.\*\* – різниця достовірна між показниками через 1 добу після інфузії та через 3–5 діб після інфузії NaClO ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

Table 2

**Динаміка досліджуваних показників крові в онкологічних хворих із гепаторенальним синдромом на тлі ентеральної недостатності в основній групі (n = 35)**

**Dynamics of the studied blood parameters in cancer patients with hepatorenal syndrome on the background of enteral insufficiency in the main group (n = 35)**

Показник	I етап	II етап	III етап	IV етап
Загальний білірубін, (мкмоль/л)	27,8 ± 0,3	25,5 ± 0,9	26,5 ± 0,7	22,3 ± 0,2
Прямий білірубін, (мкмоль/л)	7,4 ± 0,3	6,6 ± 0,2*	6,2 ± 0,3	5,0 ± 0,1**
Непрямий білірубін, (мкмоль/л)	20,5 ± 0,2	19,1 ± 0,3*	18,6 ± 0,3**	16,8 ± 0,2**
Креатинін, (мкмоль/л)	100,21 ± 0,05	89,15 ± 0,03*	88,11 ± 0,04	77,12 ± 0,03**
Сечовина, (ммоль/л)	11,5 ± 0,2	10,4 ± 0,4	9,8 ± 0,2**	8,6 ± 0,5**
АЛТ, (Од/л)	208,0 ± 0,3	205,3 ± 0,2	204,5 ± 0,5	106,3 ± 0,1
АСТ, (Од/л)	40,3 ± 0,50	38,9 ± 0,3*	37,5 ± 0,8	36,8 ± 0,3
ГГТ, (Од/л)	65,7 ± 0,3	68,5 ± 0,50*	66,2 ± 0,50	60,1 ± 0,4**
ЛФ, (Од/л)	355,2 ± 1,7	334,7 ± 2,1	333,8 ± 1,8	232,5 ± 1,50
Сечова кислота, (мкмоль/л)	450,1 ± 2,3	440,6 ± 1,7*	423,4 ± 1,2	378,4 ± 1,4**
Загальний білок, (г/л)	70,4 ± 0,6	69,2 ± 1,8*	67,2 ± 0,7	63,5 ± 1,4**
Альбумін, (г/л)	62,6 ± 0,8	59,5 ± 0,9*	58,3 ± 0,7	50,7 ± 0,3**

**Примітки:**

1.\* – різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 добу після інфузії NaClO ( $p < 0,05$ );

2.\*\* – різниця достовірна між показниками через 1 добу після інфузії та через 3–5 діб після інфузії NaClO ( $p < 0,05$ ).

Показники, що відображають токсичність крові та ступінь інтоксикації, найбільшою мірою змінювалися в основній групі на III етапі дослідження (на 3-тю добу після інфузії гіпохлориту). Про це свідчило достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження концентрації загального білірубину на 27 %, непрямої його фракції на 12–20 % (табл. 1). На 3-тю добу після введення NaClO в основній групі спостерігали зниження вмісту сечовини, загального білка та креатиніну по відношенню до вихідних даних на 61 %, 54 % та 65 % відповідно (табл. 1). У групі порівняння значних змін концентрацій білірубину, сечовини, загального білка та креатиніну на III етапі не спостерігали (табл. 2).

Зниження активності цитоплазматичних ферментів в основній групі відмічалось на 3-тю добу після інфузії NaClO: АЛТ з  $208,0 \pm 0,3$  до  $93,5 \pm 0,5$ ; ЛФ з  $355,2 \pm 1,7$  до  $103,8 \pm 1,8$  (табл. 1).

На 5-ту добу спостереження білірубін знижався на 35–44 % в однаковому співвідношенні між прямою та непрямою його фракціями в основній групі. Аналізуючи ефективність корекції біохімічних змін, слід зазначити, що корекція гепаторенального синдрому здійснюється значно швидше (на 3-тю добу після інфузії гіпохлориту), ніж при використанні стандартних схем лікування (група порівняння).

Токсемія внаслідок розвитку гепаторенального синдрому при СЕН може як самостійно, так і побічно, брати участь у розвитку коагулопатії, тому ми провели порівняння показників гемостазу в основній групі та групі порівняння деяких показників крові як ознаки функції печінки (табл. 3). У онкологічних хворих з розвитком гепаторенального синдрому на тлі СЕН показники коагулограми змінювалися односпрямовано. На I етапі в досліджуваних показниках коагулограми спостерігалися виражені зміни схожі з гіпокогуляційною фазою ДВЗ-синдрому. Так, в обох групах спостерігали розвиток тромбоцитопенії. В основній групі вона в середньому дорівнювала  $148,5 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$ , а в групі порівняння –  $96,3 \pm 2,7 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Цей процес супроводжувався однаковим подовженням протромбінового часу, в групі порівняння в середньому до  $22,1 \pm 3,1$  секунди, та в

основній групі – до  $19,3 \pm 2,1$  секунди ( $p < 0,05$ ). У той же час реєструвався синхронно виражений дефіцит антитромбіну III, в групі порівняння  $62,7 \pm 1,7\%$ , та в основній групі –  $69,7 \pm 2,4\%$  ( $p > 0,05$ ). На цьому тлі спостерігався дефіцит споживання фібриногену. Так, в основній групі він в середньому дорівнював  $1,9 \pm 1,2$  г/л, в групі порівняння –  $1,5 \pm 0,1$  г/л. При цьому необхідно відзначити, статистично достовірну різницю між показниками ( $p < 0,05$ ), що вказує на роль функціонального стану печінки в регуляції гемостазу при СЕН. Вище описані процеси пояснюють достовірно ідентичне ( $p > 0,05$ ) збільшення концентрації розчинних фібрिनномірних комплексів як в основній групі ( $6,1 \pm 2,8$  мг/дл), так і в групі порівняння ( $7,9 \pm 0,8$  мг/дл).

На II етапі рівень тромбоцитів складав в основній групі в  $163,8 \pm 1,7 \times 10^9/\text{л}$ , що нижче норми, а в групі порівняння –  $197,4 \pm 3,7 \times 10^9/\text{л}$ , що є нижньою межею норми. Протромбіновий час в основній групі в середньому був декілька подовженим та складав  $18,4 \pm 1,9$  с, а в групі порівняння також не відповідав нормі. Крім того у хворих обох груп спостерігалася компенсація рівня антитромбіну III, в основній групі виявлено зниження його концентрації в середньому до  $73,2 \pm 1,1\%$ , в групі порівняння –  $84,5 \pm 1,3\%$  ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів обох груп на II етапі реєструвалося підвищення концентрації фібриногену. При цьому середній рівень фібриногену був вище норми, але однаковий в досліджуваних групах ( $p > 0,05$ ), та складав: в основній групі  $4,2 \pm 1,3$  г/л, в групі порівняння –  $4,6 \pm 2,1$  г/л. Ця концентрація фібриногену в крові пов'язана як з пошкодженням кишки, так і з розвитком синдрому системної запальної відповіді, оскільки він є білком гострої фази запалення і його концентрація зберігається компенсаторною функцією печінки. Одночасно з цим виявлено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення РФМК в основній групі в середньому до  $5,1 \pm 1,1$  мг/дл, та в групі порівняння – до  $5,3 \pm 2,1$  мг/дл. Це може свідчити про збільшене споживання фібрину, пов'язаного з високим рівнем катаболізму в організмі у онкохворих з ГРС на тлі СЕН.

Показники коагулограми найбільшою мірою змінювалися в основній групі на III етапі дослідження (на 3-тю добу після інфузії гіпохлориту). Про це свідчило достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня тромбоцитів на 55 %, зниження ПТЧ на 35 % та РФМК на 15 % у порівнянні з показниками на I етапі (табл. 3).

Враховуючи гіпокоагуляційні властивості гіпохлориту натрію, який використовувався в основній групі, показники коагулограми на тлі СЕН мали позитивну динаміку вже на III етапі дослідження.

Таблиця 3.  
Table 3.

**Динаміка досліджуваних показників коагулограми в онкологічних хворих із гепаторенальним синдромом на тлі СЕН**

**Dynamics of the studied coagulogram parameters in cancer patients with hepatorenal syndrome on the background of enteral insufficiency**

Показник	Групи	I етап	II етап	III етап	IV етап
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Основна (n = 35)	148,5 $\pm$ 1,9	163,8 $\pm$ 1,7*	260,4 $\pm$ 2,1**	274,5 $\pm$ 2,3**
	Порівняння (n = 36)	96,3 $\pm$ 2,7	197,4 $\pm$ 3,7*	200,6 $\pm$ 3,3	217,5 $\pm$ 3,2**
ПТЧ, сек	Основна (n = 35)	19,3 $\pm$ 2,1	18,4 $\pm$ 1,9	16,4 $\pm$ 1,9	12,1 $\pm$ 1,5**
	Порівняння (n = 36)	22,1 $\pm$ 3,1	17,3 $\pm$ 0,3*	16,7 $\pm$ 1,5	14,7 $\pm$ 1,6**
Антитромбін III, %	Основна (n = 35)	69,7 $\pm$ 1,2	73,2 $\pm$ 1,1	118,4 $\pm$ 2,7**	66,7 $\pm$ 1,5**
	Порівняння (n = 36)	62,7 $\pm$ 1,7	84,5 $\pm$ 1,3	104,3 $\pm$ 5,3	72,3 $\pm$ 0,4**
РФМК, мг/дл	Основна (n = 35)	4,1 $\pm$ 2,8	5,2 $\pm$ 1,3	3,5 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,2
	Порівняння (n = 36)	4,9 $\pm$ 0,8	5,3 $\pm$ 2,1	4,3 $\pm$ 1,1	4,0 $\pm$ 0,1
Фібриноген, г/л	Основна (n = 35)	1,9 $\pm$ 1,2	4,2 $\pm$ 1,0*	2,2 $\pm$ 1,2	2,0 $\pm$ 0,7
	Порівняння (n = 36)	1,5 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 1,0*	4,0 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,5
МНВ	Основна (n = 35)	1,9 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,1**	1,0 $\pm$ 0,1
	Порівняння (n = 36)	2,0 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,2

**Примітки:**

- 1.\* – різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 добу після інфузії NaClO ( $p < 0,05$ );
- 2.\*\* – різниця достовірна між показниками через 1 добу після

На IV етапі спостереження показник протромбінового часу в обох групах знаходився в межах норми і був статистично ідентичним ( $p > 0,05$ ). Рівень антитромбіну III також в обох групах в середньому знаходився в межах норми. Так, в групі порівняння він дорівнював  $118,4 \pm 2,7$  %, а в основній –  $104,3 \pm 5,3$  %. Концентрація фібриногену і продуктів його розпаду у пацієнтів обох груп на IV етапі були в нормі.

Очевидно, що застосування NaClO з метою детоксикації в зазначеній концентрації вже на 3 добу спостереження викликає гіпокоагуляцію та поліпшення біохімічних показників крові.

Запропонована схема дозволила попередити прогресування, швидко знизити явища печінкової та ниркової недостатності, скоротити терміни перебування пацієнтів у стаціонарі, знизити кількість ускладнень та летальність. Таким

чином, оцінка клініко-біохімічних параметрів дозволяють виявити маркери, що вказують на розвиток гепаторенального синдрому. Динамічна оцінка стану печінки та нирок дає можливість визначити показання до детоксикації NaClO на тлі комплексної патогенетичної терапії у більш ранньому післяопераційному періоді при тяжкому ендотоксикозі. Застосування для профілактики та лікування методів екстракорпоральної детоксикації сприяє запобіганню прогресування печінково-ниркової недостатності та зниженню летальності.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

Загально визначено, що застосування екстракорпоральних методів детоксикації, як і інших методів комплементарної медицини, при лікуванні ряду етапів, зокрема гепаторенального синдрому, відіграє значну допоміжну та підсилюючу роль. Навіть незначне видалення надлишку токсинів і ксенобіотиків з організму може сприяти відновленню діяльності власних детоксикаційних систем і має позитивний вплив на заключний саногенез. Використання різноманітних методів детоксикації: гемодіаліз, лімфосорбція, гемодіафільтрація, гемосорбція, плазмаферез при лікуванні ендотоксикозів не проявляє швидкого детоксикаційного ефекту, технічно більш складні та потребують спеціального обладнання, що проводить до зростання вартості. [17].

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Фаллер АП, Шуркалин БК, Горский ВА, и др. Интраабдоминальные инфекционные осложнения в неотложной хирургии. *Инфекции в хирургии*. 2009; 7 (2): 36–40.
2. Thrift AP, Nguyen TH. Gastric Cancer Epidemiology. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021 Jul; 31 (3): 425–439. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.03.001>. PMID: 34053631.
3. Матвийчук БО, Бочар ВТ, Матвийчук ОБ. Критерии синдрома энтеральной недостаточности у стомированных пациентов в ургентной абдоминальной хирургии. *Украинский хирургический журнал*. 2013; 2: 21–26.
4. Алиев СА, Алиев ЭС. Синдром энтеральной недостаточности: современные положения о терминологии, патогенезе и лечении (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2020; 179 (6): 101–106. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-6-101-106>.
5. Тропская НС. Механизмы послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция [диссертация]. Москва: ГБУЗ «НИИ СП имени Н. В. Склифосовского ДЗМ»; 2009. 42 с.
6. Волков ВЕ, Волков СВ. Осложнения в абдоминальной хирургии [монография]. Чебоксары: ЧГУ имени И. Н. Ульянова; 2020. 404 с. ISBN 978-5-7677-3201-2.

Наприклад при плазмсорбції на колонці зв'язується не тільки токсична речовина, а й частина білка та метаболітів із форменими елементами. Рівень білка крові пацієнта має відповідний зв'язок з глибиною токсикозу. При лімфосорбції разом з токсичними продуктами віддаляються цінні для організму речовини: жири, електроліти, ферменти, лімфоцити. Включення гіпохлориту натрію в терапію хворих з гепаторенальним синдромом на тлі ентеральної недостатності дозволяє отримати швидкий детоксикаційний ефект та знизити кількість ускладнень.

## **ВИСНОВКИ**

За результатами комплексного дослідження онкологічних хворих після мультиорганних операцій з розвитком гепаторенального синдрому показана доцільність включення натрію гіпохлориту в комплексну післяопераційну терапію при синдромі ентеральної недостатності. Доведено, що використання інфузій 0,03 % розчину NaClO проявляє детоксикаційний ефект: достовірно знижує підвищені концентрації білірубину на 23,1 %, креатиніну на 20,6 %, сечовини на 22,4 %, покращує реологічні властивості крові. Тому, з огляду на досить невелику ефективність консервативного та недостатньо широку доступність хірургічного лікування поряд з високою летальністю, профілактика розвитку ГРС у пацієнтів з СЕН методом НЕХД може значно знизити частоту його виникнення.

7. Grainger JT, Maeda Y, Donnelly SC, Vaizey CJ. Assessment and management of patients with intestinal failure: a multidisciplinary approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 Jun 12; 11: 233–241. DOI: <https://doi.org/10.2147/CEG.S122868>. PMID: 29928141; PMCID: PMC6003282.
8. Красносельський М, Крутько Є, Павлюченко О. Особливості інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій. Урож [інтернет]. 25, Березень 2020 [цит. за 25, січня 2022]; 28 (1): 34–9. Доступний у: <https://ukroj.com/index.php/journal/article/view/6>; DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2020.34-39>.
9. Khan R, Koppe S. Modern Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018 Jun; 47 (2): 313–326. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.01.005>. PMID: 29735026.
10. Gliem N, Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, Neesse A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion*. 2021; 102 (4): 503–507. DOI: <https://doi.org/10.1159/000506830>.
11. Antonescu I, Haines KL, & Agarwal S. Role of Nutrition in the Elderly Surgical Patient – Review of the Literature and Current Recommendations. *Curr Geri Rep*. 2021; 10: 187–195. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13670-021-00367-5>.
12. Vaz Rodríguez JA, Díaz Estrella A, González Pérez MA, Romero Moreno FJ. Administración de nutrición enteral. Uso de bombas de infusión [administration of enteral nutrition. Use of infusion pumps]. *Rev Enferm*. 2015 Sep; 38 (9): 23–8. Spanish. Erratum in: *Rev Enferm*. 2015 Nov; 38 (11): 76. PMID: 26738229.
13. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020 Jan; 158 (1): 67–75.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479658.
14. Алиев СА, Алиев ЭС, Садыкзаде ТБ, Керимов ММ, Тагиев ЭГ. Синдром интраабдоминальной гипертензии: патофизиологические аспекты и хирургические проблемы. КН [інтернет]. 26, Травень 2020 [цит. за 25, січня 2022]; 87 (1–2): 86–1. Доступний у: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/792>. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.1-2.86>.
15. Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, Hollenberg SM, Peppard WJ, Singbartl K, et al. Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations. *Crit Care Med*. 2020 Mar; 48 (3): e173-e191. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004192>. PMID: 32058387.
16. Lidoriki I, Schizas D, Frountzas M, Machairas N, Prodromidou A, Kapelouzou A, et al. GNRI as a Prognostic Factor for Outcomes in Cancer Patients: A Systematic Review of the Literature. *Nutr Cancer*. 2021; 73 (3): 391–403. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1756350>. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32321298.
17. Коновчук ВМ, Акентьев СО, Власик ЛІ, Акентьева МС, та ін. Застосування сорбційних методів екстракорпоральної детоксикації при екзогенних отруєннях (досвід роботи). Медицина неотложных состояний. 2014; 2: 117–119. Доступний у: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38468>

## REFERENCES

1. Faller AP, Shurkalyn BK, Horskyi VA, y dr Yntraabdomynalnye ynfektsyonnye oslozhneniya v neotlozhnoi khyrurhyu. Ynfektsyy v khyrurhyu. 2009; 7 (2): 36–40. [in Russian].
2. Thrift AP, Nguyen TH. Gastric Cancer Epidemiology. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021 Jul; 31 (3): 425–439. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.03.001>. PMID: 34053631.
3. Matvyichuk BO, Bochar VT, Matvyichuk OB. Kryteryu syndroma enteralnoi nedostatochnosti u stomirovannykh patsyentov v urhentnoi abdomynalnoi khyrurhyu. *Ukraynskyi khyrurhycheskyi zhurnal*. 2013; 2: 21–26. [in Russian].
4. Alyev SA, Alyev ES. Syndrom enteralnoi nedostatochnosti: sovremennye polozheniya o terminologyy, patogeneze y lechenyy (obzor lyteratury). *Vestnyk khyrurhyu umeny Y. Y. Hrekova*. 2020; 179 (6): 101–106. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-6-101-106>. [in Russian].
5. Tropkaia NS. Mekhanyzmy posleoperatsyonnykh narushenyi motorno-эвакуаторnoi funktsyy zheludka y tonkoi kyshky y ykh farmakologhycheskaia korrektsiya [dysertatsiya]. Moskva: HBUZ «NYY SP ym. N.V. Sklyfosovskoho DZM»; 2009. 42 p. [in Russian].
6. Volkov VE, Volkov SV. Oslozhneniya v abdomynalnoi khyrurhyu [monografii]. Cheboksary: ChHU ym. Y. N. Ulianova; 2020. 404 p. ISBN 978-5-7677-3201-2. [in Russian].
7. Grainger JT, Maeda Y, Donnelly SC, Vaizey CJ. Assessment and management of patients with intestinal failure: a multidisciplinary approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 Jun 12; 11: 233–241. DOI: <https://doi.org/10.2147/CEG.S122868>. PMID: 29928141; PMCID: PMC6003282.



8. Krasnoselskyi M, Krutko Ye, Pavliuchenko O. Osoblyvosti intensyvnoi terapii syndromu enteralnoi nedostatnosti u onkologichnykh pislia multyorhannykh operatsii. Urozh [internet]. 25, Berezen 2020 [cited 25, Jan. 2022]; 28 (1): 34–9. Available from: <https://ukrojj.com/index.php/journal/article/view/6>; DOI: <https://doi.org/10.46879/ukrojj.1.2020.34–9>. [in Ukraine].
9. Khan R, Koppe S. Modern Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018 Jun;47 (2): 313–326. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.01.005>. PMID: 29735026.
10. Gliem N, Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, Neesse A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion*. 2021; 102 (4): 503–507. DOI: <https://doi.org/10.1159/000506830>.
11. Antonescu I, Haines KL, & Agarwal S. Role of Nutrition in the Elderly Surgical Patient – Review of the Literature and Current Recommendations. *Curr Geri Rep*. 2021; 10: 187–195. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13670-021-00367-5>.
12. Vaz Rodríguez JA, Díaz Estrella A, González Pérez MA, Romero Moreno FJ. Administración de nutrición enteral. Uso de bombas de infusión [administration of enteral nutrition. Use of infusion pumps]. *Rev Enferm*. 2015 Sep; 38 (9): 23–8. Spanish. Erratum in: *Rev Enferm*. 2015 Nov; 38 (11): 76. PMID: 26738229.
13. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158 (1): 67–75.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479658.
14. Alyev SA, Alyev ƏS, Sadıyızade TB, Kerymov MM, Tahyev ƏH. Syndrom ynterabdomynalnoi hipertenzyy: patofyziolohycheskye aspekty y khyrurhycheskye problemy. KH [internet]. 26, May 2020 [cited 25, Jan. 2022]; 87 (1–2): 86–1. Available from: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/792>. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.1-2.86>. [in Russian].
15. Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, Hollenberg SM, Peppard WJ, Singbartl K, et al. Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations. *Crit Care Med*. 2020 Mar; 48 (3): e173-e191. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004192>. PMID: 32058387.
16. Lidoriki I, Schizas D, Frountzas M, Machairas N, Prodromidou A, Kapelouzou A, et al. GNRI as a Prognostic Factor for Outcomes in Cancer Patients: A Systematic Review of the Literature. *Nutr Cancer*. 2021; 73 (3): 391–403. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1756350>. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32321298.
17. Konovchuk VM, Akentiev SO, Vlasyk LI, Akentieva MS, et al. Zastosuvannya sorbttsiinykh metodiv ekstrakorporalnoi detoksykatsii pry ekzohennykh otruienniakh (dosvid roboty). *Medytsyna neotlozhnykh sostoianyi*. 2014; 2: 117–119. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38468>. [in Ukraine].

#### **CORRECTION OF HEPATORENAL SYNDROME WITH THE USE METHOD OF INDIRECT ELECTROCHEMICAL DETOXIFICATION IN ONCOLOGICAL PATIENTS ON THE BACKGROUND OF ENTERAL INSUFFICIENCY AFTER MULTI-ORGANIC SURGERIES**

*Pavliuchenko O. S., Krutko Ye. M., Matvieienko M. S., Pilipenko S. O., Podrez E. V., Shulga M. V., Shulga Y. Ve.*

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

---

**Introduction.** Enteral insufficiency syndrome accompanies the development of many acute diseases of the abdominal cavity. According to statistics, as a result of advanced and multi-organ surgery in oncosurgery for 2019–2020, enteral insufficiency was a complication in 39 % of all cases, regardless of anatomical and physiological area, and complications such as hepatorenal syndrome – in 50–80 % cases.

**The aim of the work** is to study the effectiveness of correction of hepatorenal syndrome on the background of enteral insufficiency in cancer patients after multiorgan surgery. To do this, we used the method of indirect electrochemical detoxification with a solution of sodium hypochlorite.

**Materials and methods.** 71 patients with oncopathology who underwent multiorgan surgery in different anatomical and physiological areas were examined. Patients were divided into two groups: the main group (n = 36), in which indirect electrochemical detoxification was performed with sodium hypochlorite solution at a concentration of 0.03 ; the comparison group (n = 35) – treatment was carried out according to standard schemes. The groups were compared by age and anatomical and physiological areas that were operated on (surgery was performed on the chest and mediastinum and abdominal organs).

**Results and discussion.** For the treatment of patients with enteral insufficiency used the method of electrochemical detoxification with sodium hypochlorite, which reduces the indicators that reflect blood

toxicity and the degree of intoxication. This was evidenced by a decrease in the concentration of bilirubin by 23.1 %, urea by 20.6 %, creatinine by 23.4 %, ALT by 57.2 % alkaline phosphatase by 69.5 %. When using this method for the third day managed to get a detoxifying effect.

**Conclusions.** The expediency of including sodium hypochlorite in the complex postoperative therapy is shown. This is proved by the results of a comprehensive study of cancer patients after multiorgan surgery with the development of hepatorenal syndrome on the background of enteral insufficiency. It was found that the use of infusions of 0.03 % NaClO solution has a detoxifying effect: significantly reduces elevated concentrations of bilirubin by 23.1 %, creatinine by 20.6 %, urea by 23.4 %, improves the rheological properties of the blood. Therefore, given the relatively low effectiveness of conservative and insufficient availability of surgical treatment along with high mortality, prevention of hepatorenal syndrome in patients with enteral insufficiency by indirect electrochemical detoxification can significantly reduce its incidence.

**KEY WORDS:** enteric insufficiency syndrome, hepatorenal syndrome, electrochemical detoxification, oncosurgery, multiorgan surgery

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Pavliuchenko Oleksii**, MD, PhD-student, the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: 0978131551a@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-2885-9805

**Krutko Yevhen**, MD, D. Sc., Associate Professor of Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: ekrutko00@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7291-5520

**Matvieienko Mariia**, MD, PhD, Associate Professor of Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

**Pilipenko Sergey**, MD, PhD, Assistant of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care Kharkiv National Medical University, 4 Nauki Avenue, Kharkiv, Ukraine; SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: doctorpilipenco@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9898-8699

**Podrez Eduard**, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: e.podrez@ukr.net, ORCID ID: 0000-0003-1835-6075

**Shulga Mykola**, MD, PhD, anesthesiologist of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine of the SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: kolia13skorp85@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0119-2871>

**Shulga Yevheniia**, assistant of the Department of General and Clinical Pathology of the School of Medicine of the V. N. Karazin Kharkiv National University, 4, Svoboda square Kharkiv, Ukraine, 61077; e-mail: evgeniasulga@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3555-7824>

#### **For citation:**

**Pavliuchenko OS, Krutko YeM, Matvieienko MS, Pilipenko SO, Podrez EV, Shulga MV, Shulga YVe** CORRECTION OF HEPATORENAL SYNDROME WITH THE USE METHOD OF INDIRECT ELECTROCHEMICAL DETOXIFICATION IN ONCOLOGICAL PATIENTS ON THE BACKGROUND OF ENTERAL INSUFFICIENCY AFTER MULTI-ORGANIC SURGERIES The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022; 44; P. 65–75. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-05

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Отримано: 22.03.2022*

*Прийнято до друку: 15.05.2022*

*Received: 03.22.2022*

*Accepted: 05.15.2022*

## ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ СТАРШОКЛАСНИКІВ В УМОВАХ ВПРОВАДЖЕННЯ РІЗНИХ ОСВІТНІХ ПРОГРАМ

**Сотнікова-Мелешкіна Ж. В.**<sup>A,C,D,E,F</sup>, **Дудник І. В.**<sup>B,C,D,E</sup>, **Реброва Ю. В.**<sup>B,C,D</sup>,  
**Аржанніков І. С.**<sup>B,C</sup>

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

**Вступ.** Зростання інформаційного навантаження в умовах впровадження новітніх освітніх програм висуває підвищені вимоги до психофізіологічних можливостей організму школярів, створює серйозні емоційні, когнітивні та фізичні проблеми. Розумова працездатність розглядається як характеристика здатності індивідуума до виконання навчальної діяльності та прогностичний критерій розвитку втими.

**Мета.** Визначити динамічні особливості показників розумової працездатності в умовах впровадження традиційної та меритократичної освітньої програми.

**Матеріали та методи.** У дослідженні прийняли участь 56 учнів 9-го року навчання, розподілених на 2 групи у залежності від освітньої програми. Рівень розумової працездатності оцінювався за допомогою коректурних проб В. Анфімова упродовж циклу вивчення предметів різного рівня важкості та освітніх галузей із одночасною оцінкою учбового розкладу. При статистичній обробці даних використано однофакторний дисперсійний аналіз та t-тест у програмному пакеті IBM SPSS Statistics 20.

**Результати.** Аналіз розумової працездатності учнів різних статевих груп виявив більш високий її рівень у дівчат за кількісним ( $437,75 \pm 5,14$  зн.), якісним ( $7,20 \pm 0,24$  пом.) та комплексним показником ( $38,23 \pm 0,53$  ум. од.;  $p < 0,01$ ). Визначено ступінь впливу освітньої програми на точність та продуктивність; виду предмету – на кількість простежених знаків та помилок, коефіцієнт продуктивності розумової праці; дню тижня – на вихідний та кінцевий рівень обсягу і точності виконання проби ( $p < 0,001$ ). Встановлено, що найбільш продуктивними є уроки з 2-го по 4-й, день – понеділок, предмети – українська та англійська мови. Найменшу продуктивність розумової праці виявлено на уроках геометрії та інформатики, найкритичнішим визначався 7-й урок та дні з максимальним учбовим навантаженням. За умов меритократичної системи реєструвався нижчий рівень точності незалежно від освітньої галузі та важкості предмету ( $p < 0,01$ ) і продуктивності праці із її істотним спаданням за освітніми галузями «Мови і літератури» та «Природознавство» і зростанням на 10 % після уроків математичного профілю.

**Висновки.** Встановлено статеві особливості розумової працездатності, а також вплив освітньої програми, типу предмету за освітньою галуззю та важкістю, місця уроку у денному і тижневому розкладі на якість та продуктивність виконання роботи. За умов впровадження меритократичної системи був сформований більш сприятливий розклад навчальних занять, що забезпечує ефективніше засвоєння учбового матеріалу.

Вмотивованість учнів та обґрунтований підхід до їх відбору для навчання за певною освітньою програмою з означеною перспективою щодо набуття базових знань для опанування майбутньої професії забезпечує зростання інтенсивності та продуктивності розумової праці школярів на етапі переходу до профільного навчання

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** учні, розумова працездатність, меритократична система

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Сотнікова-Мелешкіна Жанна Владиславівна**, д. мед. н., доцент, завідувач кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5534-8264>

**Дудник Ірина Володимирівна**, асистент кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: irina.v.dudnik@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8722-3108>

**Реброва Юлія Володимирівна**, асистент кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: yuliyarebrova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6755-5930>

**Аржанніков Іван Сергійович**, асистент кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: ivanarzhannikov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4622-7425>

*Для цитування:*

**Сотнікова-Мелешкіна ЖВ, Дудник ІВ, Реброва ЮВ, Аржанніков ІС.** ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ СТАРШОКЛАСНИКІВ В УМОВАХ ВПРОВАДЖЕННЯ РІЗНИХ ОСВІТНІХ ПРОГРАМ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022: 44; С. 76–89. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-06

## **ВСТУП**

Освіта спрямована на всебічний розвиток особистості та має бути адаптованою до рівня розвитку учнів. Зростання інформаційного навантаження спричинене впровадженням новітніх технологій та освітніх програм, вибором професії та стилем викладання, висуває підвищені вимоги до рівня розумового розвитку і психофізіологічних можливостей організму школярів, створює серйозні емоційні, когнітивні та фізичні проблеми, погіршує якість сну [1–9]. Надмірне навчання, що виявляється у кількості запропонованих предметів з індексом високої складності, перешкоджає швидкості виконання завдань, утримання уваги, розуміння та запам'ятовування інформації, здатності вчитися, знижує ефективність та якість роботи, що впливає на академічний результат учнівської молоді [1, 6–8, 10, 11].

Процеси навчання та запам'ятовування тісно пов'язані зі здатністю вибірково концентруватися на дискретному аспекті інформації, ігноруючи при цьому іншу інформацію, що сприймається [12]. Складні завдання вимагають значної уваги та потребують включення кількох виконавчих функцій вищого порядку, що залежать від префронтальної кори (робоча пам'ять, когнітивна гнучкість або планування) [4].

Найкраще розуміння того, як мозок розподіляє розумові ресурси в залежності від складності завдання, має вирішальне значення для підвищення продуктивності людини. Вимірювання розумового навантаження є складним, оскільки воно є взаємодією між вимогами навколишнього середовища (вхідне навантаження), людськими характеристиками (здібностями) та виконанням завдання (результатом). Таким чином, облік лише характеристик задачі вже не дозволяє судити про рівень розумового навантаження у людини [4].

Розумова втома є поєднанням як психологічного, так і біологічного стану зниження продуктивності через тривалий час виконання важкого когнітивного завдання або недовготривалого, якщо воно вимагає постійних зусиль [13]. Розумова втома є психобіологічним станом з суб'єктивними (посилення почуття втоми), поведінковими (зниження мотивації або збільшення часу реакції) та фізіологічними (зміни сигналу електроенцефалограми) похідними у людей. Цей стан супроводжується відповідною роллю емоційних (наприклад, тривога чи стрес) та когнітивних (наприклад, робоча пам'ять або когнітивна гнучкість) аспектів [14].

На розумову втому впливають кілька супутніх змінних: складність завдання, залученість, тривалість та ін. [14]. Загалом, за винятком депривації, є декілька факторів, які можуть викликати розумову втому, один з них – виснаження обмежених ресурсів з часом і нездатність їх розподілити, що фізіологічно проявляється зменшенням мозкового кровотоку після виконання когнітивного завдання [15–18]. Другим фактором розвитку розумової втоми постає мотивація, за наявності якої не виникає ефекту розумової втоми, відновлюється продуктивність до вихідного рівня, а за відсутності – зникає бажання виконувати конкретне завдання, людина більше і легше відволікається при його виконанні [13, 19].

Розумова працездатність розглядається як характеристика здатності індивідуума до виконання конкретної розумової діяльності і використовується у наукових дослідженнях як прогностичний критерій розвитку втоми [1–3, 6, 20, 21]. У вітчизняних дослідженнях у якості головного інструменту досліджень щодо визначення ознак розумової втоми використовують коректурні проби В. Я. Анфімова із подальшим аналізом обсягу, точності та продуктивності роботи [1–3, 20, 22, 23].

Проте до сьогодні залишається невирішеним питання визначення впливу чинників навчального процесу на формування втомі у школярів за умов здобуття середньої освіти за різними навчальними проєктами. Саме це і обумовило мету дослідження: визначити динамічні особливості показників розумової працездатності в умовах впровадження традиційної та меритократичної освітньої програми.

## **МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ**

У дослідженні прийняли участь 56 учнів 9-го року навчання за наявності інформаційних згод батьків, із додержанням вимог Гельсінської декларації та прав біоетики. У залежності від системи навчання школярів було розподілено на 2 групи: ТО – група дітей, що здобувала середню освіту за традиційною системою, МО – за меритократичною освітньою програмою.

Рівень розумової працездатності оцінювався за допомогою коректурних проб В. Я. Анфімова за кількісним (обсяг переглянутих знаків), якісним (точність виконаної роботи за кількістю помилок на 500 переглянутих знаків) та комплексним показником (коефіцієнт продуктивності) в умовах різних форм освітнього процесу [23, 24]. Дослідження проведено упродовж циклу вивчення 11-ти предметів різного рівня важкості (від 4 до 10 балів) за ранговою шкалою та 5-ти освітніх галузей («Мови і літератури», «Суспільствознавство», «Математика», «Природознавство», «Технології») з визначенням денної та тижневої динаміки. Розклад навчальних занять оцінено за динамікою сумарного денного та тижневого навчального навантаження підлітків у годинах та у балах із побудовою відповідних кривих на основі стандартної шкали важкості предметів [25]. При статистичній обробці даних використано однофакторний дисперсійний аналіз та t-тест у

програмному пакеті IBM SPSS Statistics 20.

## **РЕЗУЛЬТАТИ**

Аналіз розумової працездатності учнів різних статевих груп виявив більш високий її рівень у дівчат за кількісним, якісним та комплексним показником ( $437,75 \pm 5,14$  знаків,  $7,20 \pm 0,24$  помилок,  $38,23 \pm 0,53$  ум.од. на початку уроку і  $433,64 \pm 5,21$  знаків,  $7,58 \pm 0,25$  помилок та  $37,65 \pm 0,54$  ум.од. – наприкінці заняття;  $p < 0,01$ ).

За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу було визначено ступінь впливу чинників навчального процесу на кількісний, якісний та комплексні показники розумової працездатності учнів. Встановлено, що тип освітньої програми впливав на точність та продуктивність розумової працездатності на початку (відповідно  $F = 222,4$  та  $F = 18,0$ ;  $p < 0,001$ ) та після уроку (відповідно  $F = 218,9$  та  $F = 24,5$ ;  $p < 0,001$ ), а також показник адаптивності школярів ( $F = 8,03$ ;  $p = 0,004$ ). Так, при традиційній системі навчання визначалась більш висока та стабільна точність виконання коректурних проб ( $5,68$ – $5,86$  помилок на 500 простежених знаків), а також продуктивність розумової працездатності ( $35,29$ – $35,72$  ум. од.;  $p < 0,01$ ).

Визначено вплив виду предмету на кількість простежених знаків ( $F = 3,1$ ;  $p < 0,001$ ), кількість помилок ( $F = 3,9$ ;  $p < 0,001$ ) та коефіцієнт продуктивності розумової працездатності наприкінці уроку ( $F = 2,5$ ;  $p = 0,004$ ). Як показано на рис. 1–2, максимальний обсяг простежених знаків визначався після уроків хімії та англійської мови (відповідно  $422,85 \pm 16,86$  та  $428,55 \pm 9,04$  знаків) у поєднанні з низькою якістю виконання роботи (відповідно  $9,96 \pm 0,90$  та  $9,39 \pm 0,46$  помилок;  $p < 0,001$ ), але високою продуктивністю ( $36,04 \pm 0,93$  та  $35,27 \pm 1,70$  ум.од.;  $p = 0,004$ ).

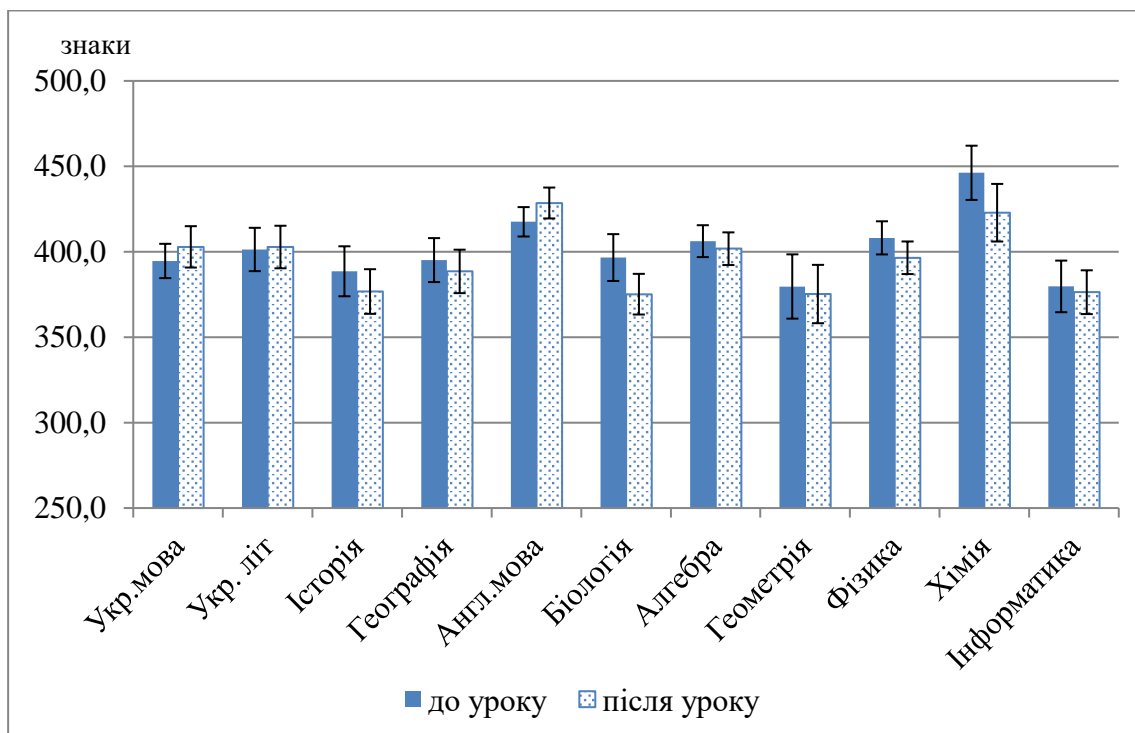


Рис. 1. Кількісна характеристика розумової працездатності при вивченні предметів за різним напрямом (за кількістю простежених знаків)

Fig. 1. Quantitative characteristics of mental capacity in the study of subjects in different directions (by the number of traced signs)

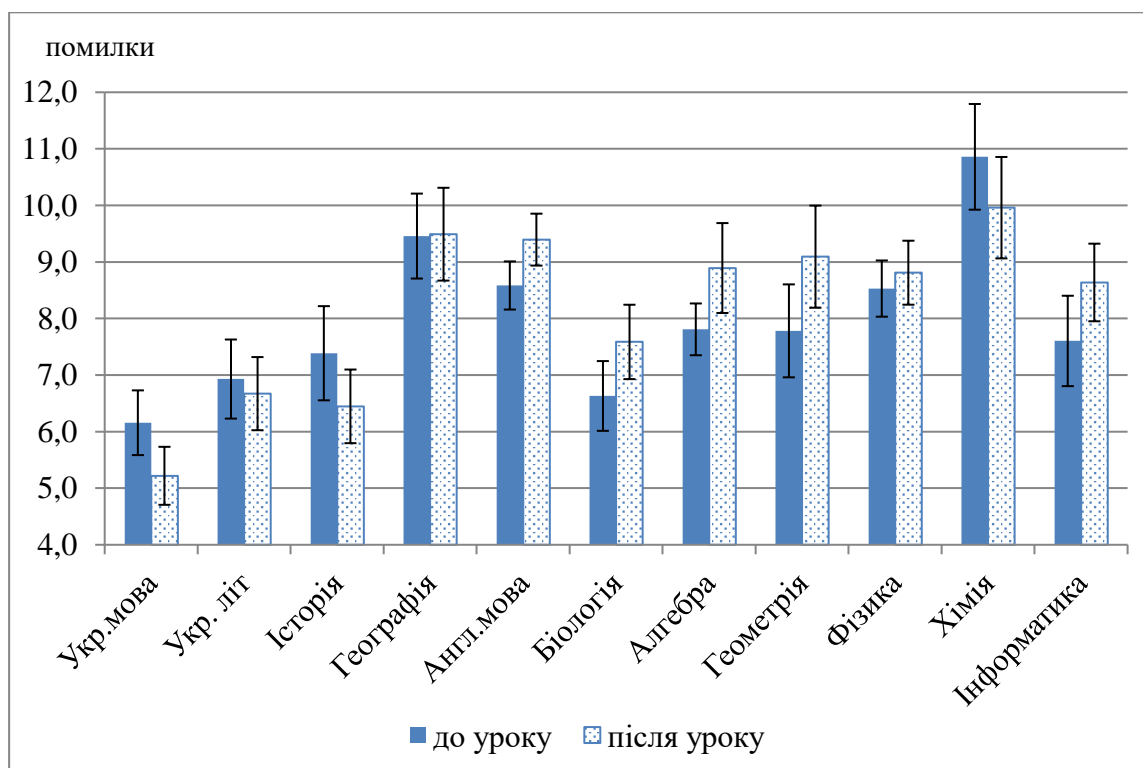


Рис. 2. Якісна характеристика розумової працездатності при вивченні предметів за різним напрямом (за кількістю помилок)

Fig. 2. Qualitative characteristics of mental capacity in the study of subjects in different directions (by number of errors)

Експертиза розкладу занять випускників базової школи встановила перевищення допустимої сумарної кількості навчальних занять на 2 години на тиждень незалежно від освітньої програми, а також більшу кількість предметів високої складності (алгебра, геометрія та англійська мова) при меритократичній системі навчання та низької важкості (Основи здоров'я, фізичне виховання) – при традиційній програмі. Але саме за умов впровадження меритократичної системи був сформований більш сприятливий розклад навчальних занять, що відповідає фізіологічній динаміці розумової працездатності. Крім того заняття з алгебри, геометрії та англійської мови у

групі ТО дуже часто відбувались на першому та шостому-сьомому уроках, у тому числі спарені, тоді як при МО вони проводились на другому-п'ятому уроках у період найвищої активності розумової діяльності, що у поєднанні із правильним чергуванням предметів різних освітніх галузей забезпечувало найменші психофізичні затрати організму.

Комплексна характеристика тижневої динаміки розумової працездатності (рис. 3) свідчила про максимальний рівень продуктивності розумової праці у понеділок як до (КП0 –  $37,65 \pm 0,65$  ум. од.), так і після уроку (КП1 –  $35,40 \pm 0,66$  ум. од.;  $p < 0,05$ ), який забезпечувався за рахунок високого обсягу виконаної роботи на тлі найнижчої точності.

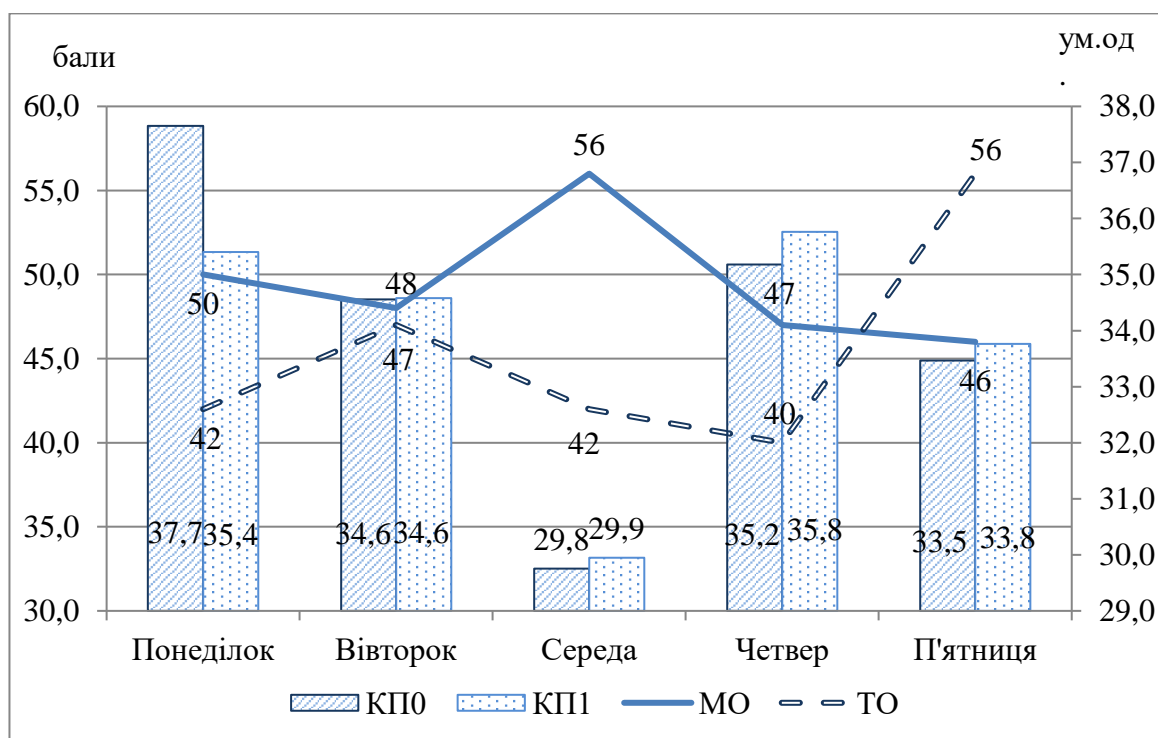


Рис. 3. Тижнева динаміка навчального навантаження та продуктивності розумової праці.

Fig. 3. Weekly dynamics of study load and mental productivity.

Встановлено вплив дня тижня на всі показники розумової працездатності: вихідний та кінцевий рівень обсягу роботи (відповідно  $F = 24,2$  та  $F = 11,2$ ;  $p < 0,001$ ), точності виконання проби (відповідно  $F = 13,0$  та  $F = 16,4$ ;  $p < 0,001$ ). При цьому найбільш продуктивним днем за коефіцієнтом розумової працездатності визначався понеділок ( $37,65 \pm 0,65$  ум. од.) за рахунок якісного показника, а

найнижчий рівень розумової працездатності реєструвався у середу ( $29,76 \pm 0,78$  ум. од.;  $F = 16,6$ ;  $p < 0,001$ ). Оскільки згідно з Санітарним регламентом для закладів загальної середньої освіти [26] висуваються певні вимоги щодо розподілу навантаження упродовж тижня нами було проаналізовано цю характеристику організації освітнього процесу у залежності від системи освіти.

Встановлено, що у дні з максимальним навчальним навантаженням за шкалою важкості предметів [25] реєструвалася нижча продуктивність праці як на початку, так і після уроку: у середу – для учнів, що навчалися за умов меритократичної системи, та у п'ятницю – за традиційною програмою.

Важливим критерієм оцінки розкладу занять є відповідність місця уроків, що вимагають значного розумового напруження, часу із найбільш високою продуктивністю розумової праці упродовж дня. Тому нами було оцінено динаміку розумової працездатності упродовж навчального дня, а також рівень впливу на її показники місця уроку. Встановлено залежність точності виконання коректурної проби та продуктивності розумової праці від цього критерію на початку (відповідно  $F = 4,1$ ;  $p = 0,001$  та  $F = 2,3$ ;  $p = 0,035$ ) та після уроку (відповідно  $F = 4,3$ ;  $p < 0,001$  та  $F = 3,7$ ;  $p = 0,003$ ). При цьому найвища кількість простежених знаків реєструвалась на початку 2–4 уроків, точність – упродовж першого уроку, а продуктивність – на першому та третьому уроках.

Найбільшій увазі заслуговує сьомий урок, ще перед початком якого у школярів

визначалася найнижча точність ( $9,74 \pm 0,80$  пом.;  $p < 0,01$ ), упродовж його відбувалось істотне зниження усіх показників розумової працездатності і, як наслідок – найкритичніші значення наприкінці уроку обсягу роботи ( $375,79 \pm 17,04$  зн.), кількості помилок ( $13,78 \pm 1,14$  пом.;  $p < 0,05$ ) та коефіцієнту продуктивності ( $29,10 \pm 1,74$  ум. од.;  $p < 0,01$ ). Проте саме на цьому уроці мали місце проведення алгебри, геометрії та англійської мови, які згідно з ранговою шкалою предметів є найбільш важкими (відповідно 10, 10 та 8 балів), що, відповідно, і спровокувало негативні зміни показників розумової працездатності. Низький вихідний рівень обсягу та продуктивності розумової роботи реєструвався також перед п'ятим уроком (відповідно  $380,92 \pm 8,54$  зн. та  $32,23 \pm 0,87$  ум. од.;  $p < 0,01$ ), проте упродовж його відбувалось незначне покращення цих показників із подальшим поступовим відновленням до вихідного рівня.

З метою визначення можливих причин щодо особливостей показників розумової працездатності учнів за умов різних систем освіти було проведено поглиблений аналіз за групами предметів з різних освітніх галузей та за їх важкістю (табл. 1).

Таблиця 1

Table 1

## Характеристика розумової працездатності у залежності від освітньої галузі

## Characteristics of mental capacity depending on the field of education

Показник	Освітня галузь	Меритократична система		Традиційна система	
		До уроку	Після уроку	До уроку	Після уроку
Кількість простежених знаків	Мови і літератури (n = 468)	419,38 ± 11,72	403,41 ± 13,16	400,97 ± 6,19	415,3 ± 6,14
	Математика (n = 320)	379,07 ± 15,57*	413,1 ± 15,05	415,25 ± 8,26	380,72 ± 8,66#
	Природознавство (n = 519)	430,64 ± 11,66**	391,65 ± 11,16#	390,26 ± 6,07	395,41 ± 6,22
Кількість помилок	Мови і літератури (n = 468)	10,84 ± 0,50**	12,52 ± 0,60#	5,78 ± 0,33 **	5,39 ± 0,32
	Математика (n=320)	10,76 ± 0,64**	11,85 ± 0,75	5,38 ± 0,41 **	6,58 ± 0,44
	Природознавство (n=519)	12,23 ± 0,55**	13,07 ± 0,59	5,81 ± 0,32 **	5,49 ± 0,31
Коефіцієнт продуктивності, ум.од.	Мови і літератури (n = 468)	34,15 ± 1,18	31,96 ± 1,32**	35,6 ± 0,65	37,27 ± 0,64
	Математика (n = 320)	30,50 ± 1,51**	33,47 ± 1,49	37,35 ± 0,91	33,16 ± 0,93 ##
	Природознавство (n = 519)	34,57 ± 1,15	30,68 ± 1,10**#	34,55 ± 0,66	35,30 ± 0,69

**Примітка:** при порівнянні з традиційною системою навчання (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ); у динаміці уроку (# –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ )



Для учнів, що навчаються за умов меритократичної системи був характерний вищий рівень кількісного показнику на початку предметів природознавчої освітньої галузі з високим рівнем складності (хімія та фізика), нижчий рівень точності виконання роботи незалежно від освітньої галузі та важкості предмету ( $p < 0,01$ ) та продуктивності праці із її істотним спаданням за освітніми галузями «Мови і літератури» та «Природознавство» і зростанням продуктивності на 10 % після уроків математичного профілю. Проте саме за умов традиційної освіти відмічалась негативна динаміка кількісного ( $p < 0,05$ ) та комплексного показників ( $p < 0,01$ ) упродовж уроків математичного профілю, що характеризуються максимальним рівнем складності – 10 балів за ранговою шкалою.

## **ОБГОВОРЕННЯ**

Надмірні розумові або фізичні навантаження можуть виступати причиною розвитку втоми. На відміну від фізичної втоми, яка викликає порушення традиційних фізіологічних критеріїв (наприклад, частоти серцевих скорочень, лактату в крові або поглинання кисню) і, відповідно, може бути легко зареєстрована за допомогою стандартних методик, розумова втома не пов'язана з цими порушеннями, що потребує іншого підходу до її вивчення [14].

Конструкція розумового навантаження передбачає, що перцептивна, когнітивна та/або сенсомоторна діяльність мозку, пов'язана із завданням, споживає певну кількість розумових ресурсів пропорційно до складності завдання [4]. Для їх вимірювання пропонується використовувати кількісну оцінку споживання енергії на кількох клітинних рівнях мозку, неінвазивні методи функціональної візуалізації головного мозку, точне вимірювання нейроваскулярного зв'язку за допомогою fNIRS (функціональної ближньо-інфрачервоної спектроскопії) як нейрофізіологічного маркера для кількісної оцінки змін активності мозку у певних областях [4].

Díaz-García J. та співавтори (2022) настійно рекомендують використовувати комбінацію кількох похідних (суб'єктивних, поведінкових та фізіологічних)

розумової втоми як найкращий підхід до виявлення її наявності, оскільки, наприклад, когнітивна діяльність не обов'язково знижується при розумовій втомі через дію системи компенсаторних зусиль. Отже, використання різних показників розумової втоми може виявити її причини або пояснити чому вона погіршує працездатність [14].

Для визначення рівня втоми у дослідженні Kimura T. (2020) запропоновано використання методики суб'єктивної оцінки розумового навантаження одночасно з оцінкою робочої пам'яті, електроенцефалограми, варіабельності серцевого ритму, рівню провідності шкіри та температури барабанної перетинки під час виконання завдання [27], Giorgi A. (2021) – за допомогою сигналів електрошколографії, електродермальної активності та фотоплетизмографії [24], Herlambang M. V. та співавтори (2019) – за фізіологічними показниками (варіабельність серцевого ритму, діаметр зіниці, миготіння, рухи очей з відеодистрактором) та суб'єктивні показники втоми та розумової напруги [13]. Аналіз біометричних даних (головний мозок, серце, провідність шкіри) сигналів довели свою ефективність у розпізнанні різних стадій розумової втоми за допомогою вимірювання біометричних даних – електроенцефалографії, частоти серцевих скорочень, варіабельності серцевого ритму, фотоплетизмографії та електрошкіряної активності [28]. Але найбільша кількість науково-дослідницьких робіт базуються на відстеження змін нервової активності за допомогою електроенцефалографії, яка вважається золотим стандартом оцінки розумової втоми [28].

За результатами вивчення найбільш репрезентативних електронних баз даних PubMed, WOS, Scopus, SPORTDiscus та PsycINFO щодо аналізу наявних інструментів для аналізу розумового навантаження та втоми групою дослідників [14] встановлено найчастіше використання суб'єктивних шкал для кількісної оцінки розумового навантаження та втоми з невеликою присутністю поведінкових та об'єктивних методів.

На наш погляд для повної та якісної оцінки втоми слід виокремлювати 2 групи методик: ті, що безпосередньо

використовуються для провокування втоми та способи реєстрації її ознак. Згідно із дослідницькими протоколами до тестів, що викликають стомлення може бути включено 50-хвилинні експерименти з короткостроковою пам'яттю, 1-годинні завдання на слухову пильність, 90-хвилинне моделювання водіння, 2-годинні арифметичні завдання [28], паперово-олівцеві тести з тривимірними прямокутними фігурами з 10 блоків [29], теплінг-тести [11, 20, 30, 31], батарея шкал сонливості Стенфорда, цифрового декодування, короткочасної пам'яті, критичної частоти злиття мерехтіння [32], комплексне виконання 3-х завдань: N-back, що імітує офісну діяльність із навантаженням на робочу пам'ять (впізнання літер на екрані пристрою), Doctor Game (на розвиток дрібної моторики), Webcall (для відтворення випадку дистанційної роботи) [24, 28]. Kimura T. пропонує використовувати читання кількох текстів з веб-новин, книг та звітів уряду Японії розміром по 1600–1800 знаків, розділених на 8 слайдів, та збирати відповіді на питання, пов'язані з цими текстами [27]. Серед молодих пілотів-курсантів з національної школи цивільної авіації у Франції була застосована Кембриджська батарея нейропсихологічних автоматизованих тестів, що включали тести для оцінки здатності підтримувати та оновлювати просторову інформацію у робочій пам'яті [4].

Для оцінки розумового навантаження використовується індекс навантаження, шкала суб'єктивного розумового навантаження, а серед критеріїв, що характеризують рівень розумової працездатності та втоми виокремлюють показники інтенсивності та точності роботи, зворотний показник ефективності та індекс продуктивності [1, 14, 23–25]. У нашому дослідженні рівень розумового навантаження, що провокує розвиток втоми, було оцінено шляхом аналізу учбового розкладу із визначенням денної та тижневої динаміки на основі стандартної шкали важкості предметів [25], а для групової оцінки розумової працездатності навчальних колективів обрано двохвилинну коректурну пробу В. Я. Анфімова, яка на відміну від вище зазначених методик характеризується

простотою у виконанні, швидкістю у обробці бази даних та можливістю визначати групу критеріїв, що характеризують не тільки працездатність, а й її складову та динамічні зміни.

Вітчизняними дослідниками встановлено високу продуктивність розумової праці в учнів у 1-й половині дня на початку навчального тижня [22], у вчителів відрізнялась у залежності від фахового спрямування, рівня професіоналізму та віку [23]. Нами встановлено не тільки найвищий рівень цього показника на початку тижня, а ще залежність тижневої динаміки від розподілу начального навантаження із її спадом у дні з максимальним навчальним навантаженням за шкалою важкості предметів у середу у групі МО та у п'ятницю – у групі ТО.

У наукових роботах представлено результати визначення статево-вікових особливостей пізнавальних психічних процесів та ефективності розумової роботи за різних погодних умов [11]. За нашими результатами вищий рівень розумової працездатності реєструвався у дівчат за всіма показниками, що співпадає з результатами попередніх досліджень, а також даними Zayed K., Jansen P. (2019), які встановили кращі результати тестів на робочу пам'ять серед дівчат під час оцінки організації навчального процесу на уроках математики, природознавства та арабської мови [33, 34]. Натомість у дослідженні van Tetering M. та співавторів (2019), що стосувалось виявлення гендерних особливостей при виконанні тривимірного обертання з метою оцінки навичок ментальної трансформації у віковій групі 7–12 років з цим завданням краще впоралися хлопці, а у дівчаток була більша кількість помилок, тоді як у старшому віці істотного переважання якості виконання завдання серед хлопців не визначалось [29]. Ці дослідники наголошували і на важливості поліпшення результатів у математичних досягненнях та у дисциплінах, пов'язаних зі STEM-освітою, яка позиціонується при меритократичній освіті як провідний тренд модернізації українських національних освітніх систем для безперервної підготовки фахівців у галузі converging NBIC-технологій. Концепція STEM полягає у розвитку інтересу школярів до предметів

природничої, математичної освітньої галузі, англійської мови, формуванні винахідницьких навичок [29, 35].

Нами встановлено, що підвищений рівень навчального навантаження, характерний для меритократичної освітньої програми супроводжувався нижчою точністю та продуктивністю розумової праці, але й одночасно позитивною динамікою розумової працездатності за кількісною та комплексною характеристикою під час вивчення найбільш складних предметів математичної освітньої галузі, що могло свідчити про достатній рівень мотивації під час занять з профільних предметів. В свою чергу датські дослідники встановили, що такі когнітивні функції, як робоча та епізодична пам'ять, стійка увага та швидкість обробки асоціюються з кращими показниками математики та читання [36]. Результати показують, що симпатія до математики передбачає вибір складніших (а не легких) математичних задач, а також потужний вплив інтересу як на готовність докладати більше зусиль, так і на відчуття меншої втоми, відновлення продуктивності до вихідного рівня за наявності мотивації [13, 19, 37].

Таким чином учні, що пройшли спеціальний відбір ще на початку навчання (у нашому дослідженні – це відбір дітей для навчання за меритократичною системою освіти) та мають достатній рівень мотивації у навчанні

спроможні виконувати більш складні завдання з вищим рівнем розумової працездатності за умов відповідного профілю предмету. Надійні інструменти оцінки розумової втоми та розумової працездатності дозволяють покращити успішність, психічне здоров'я та безпеку учнів.

## **ВИСНОВКИ**

1. Встановлено статеві особливості розумової працездатності, а також вплив освітньої програми, типу предмету за освітньою галуззю та важкістю, місця уроку у денному і тижневому розкладі занять на якість та продуктивність виконання роботи.

2. За умов впровадження меритократичної системи був сформований більш сприятливий розклад навчальних занять, що відповідає фізіологічній динаміці розумової працездатності та забезпечує найменші психофізичні затрати організму, а також ефективніше засвоєння учбового матеріалу.

3. Вмотивованість учнів та обґрунтований підхід до їх відбору для навчання за певною освітньою програмою з означеною перспективою щодо набуття базових знань для опанування майбутньої професії забезпечує зростання інтенсивності та продуктивності розумової праці школярів на етапі переходу до профільного навчання.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Польша НС, редактор. Розумова працездатність, навчальне навантаження та спосіб життя сучасних школярів: гігієнічні аспекти: монографія. НАМН України, ДУ «Ін-т громад. здоров'я ім. О.М. Марзєєва». Київ: Медінформ; 2018. 214 с.
2. Гозак СВ, Єлізарова ОТ, Шумак ОВ, Філоненко ОО. Залежність розумової працездатності учнів середнього шкільного віку від організації режиму дня. Молодий вчений. 2016; 9.1 (36.1): 50–4.
3. Мізюк МІ, Суслик ЗБ, Єремчук ЯО. Особливості розумової працездатності та успішності учнів старших класів, які розпочали навчання з шести та семирічного віку. Environment & Health. 2018; (1): 73–6. DOI: <https://doi.org/10.32402/dovkil2018.01.073>.
4. Causse M, Chua Z, Peysakhovich V, Del Campo N, Matton N. Mental workload and neural efficiency quantified in the prefrontal cortex using fNIRS. Sci Rep. 2017; (7): 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05378-x>.
5. Jansen EC, Peterson KE, O'Brien L, Hershner Sh, Boolani A. Associations between mental workload and sleep quality in a sample of young adults recruited from a US College Town. Behavioral Sleep Medicine. 2020; 18 (4): 513–522. DOI: <https://doi.org/10.1080/15402002.2019.1626728>.
6. Kurata YB, Lou RM, Bano P, Matias AC. Effects of workload on academic performance among working students in an undergraduate engineering program. Procedia Manufacturing. 2015;(3):3360-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2015.07.497>.

7. Okeke NU, Anene NA, Agu NA. Assessment of over-schooling and social skills as determinants of academic achievement among selected private owned secondary schools in Anambra State-Nigeria. *Academic Journal of Current Research*. 2022; 9 (3): 19–27. Available from: <https://cirdjournal.com/index.php/ajcr/article/view/654/607>
8. Ogba FN. Managing relationship between over schooling and students achievement in curriculum content of junior secondary education. *African Journal of Education Management, Teaching and Entrepreneurship Studies*. 2020; 1 (1): 99–112. Available from: <https://ajemates.org/index.php/ajemates/article/view/16/15>
9. Осьмак М. Біоритмологічна організація розумової працездатності школярів. Безпека життєдіяльності, екологія і охорона здоров'я дітей і молоді XXI сторіччя: сучасний стан, проблеми та перспективи: зб. матеріалів Міжнарод. наук. практ. інтернет-конф.; 2016 вер. 29–30; Переяслав-Хмельницький, Україна; 2016. с. 167–171.
10. Omede J, Jimba DN. Perception of parents about the consequence of over-schooling on the cognitive and psychosocial development of the Nigerian child at the private pre- primary schools. *Academic Research Journal of Psychology and Counseling*. 2019; 7 (2): 6–13.
11. Вадзюк СН, Ратинська ОМ. Розумова працездатність у старшокласників при різних погодних умовах. *Фізіологічний журнал*. 2020; 66 (1): 55–62.
12. Ko LW, Komarov O, Hairston WD, Jung TP, Lin CT. Sustained attention in real classroom settings: An EEG study. *Front. Hum. Neurosci*. 2017; (11): 1–10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00388>.
13. Herlambang MB, Taatgen NA, Cnossen F. The role of motivation as a factor in mental fatigue. *Hum Factors*. 2019; 61 (7): 1171–1185. DOI: <https://doi.org/10.1177/0018720819828569>.
14. Díaz-García J, González-Ponce I, Ponce-Bordón JC, López-Gajardo MÁ, Ramírez-Bravo I, Rubio-Morales A, García-Calvo T. Mental load and fatigue assessment instruments: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; (19): 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19010419>.
15. Gergelyfi M, Jacob B, Olivier E, Zenon A. Dissociation between mental fatigue and motivational state during prolonged mental activity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015; (9): 1–15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00176>.
16. Grillon C, Quispe-Escudero D, Mathur A, Ernst M. Mental fatigue impairs emotion regulation. *Emotion*. 2015; (15): 383–389. DOI: <https://doi.org/10.1037/emo0000058>.
17. Helton WS, Russell PN. Rest is best: The role of rest and task interruptions on vigilance. *Cognition*. 2015; (134): 165–173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2014.10.001>.
18. Helton WS, Russell PN. Rest is still best: The role of qualitative and quantitative load of interruptions on vigilance. *Human Factors*. 2017; 59 (1): 91–100. DOI: <https://doi.org/10.1177/0018720816683509>.
19. Hopstaken JF, van der Linden D, Bakker AB, Kompier MAJ. The window of my eyes: Task disengagement and mental fatigue covary with pupil dynamics. *Biological Psychology*. 2015; (110): 100–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.06.013>.
20. Podrigalo L, Iermakov S, Rovnaya O, Zukov W, Nosko M. Peculiar features between the studied indicators of the dynamic and interconnections of mental workability of students. *Journal of Physical Education and Sport*. 2016;16(4):1211-8. DOI: <https://doi.org/10.7752/jpes.2016.04193>.
21. Volanen S-M, Lassander M, Hankonen N, Santalahti P, Hintsanen M, Simonsen N, Raevuori A, Mullola S, Vahlberg T, But A, Suominen S. Healthy Learning Mind – a school-based mindfulness and relaxation program: a study protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Psychol*. 2016; 4 (1): 35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40359-016-0142-3>.
22. Комісова ТС, Мамотенко АВ, Коваленко ЛП. Динаміка розумової працездатності підлітків впродовж навчального тижня. Валеологія: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку : тези доповідей XIV міжнародної наук.-практ. конф.; 2016 квіт. 14–16; Харків – Дрогобич, Україна; Харків : ХНУ, 2016. С. 183–185.
23. Латіна ГО, Калиниченко ДО. Оцінка розумової працездатності вчителів різних педагогічних категорій та фахових груп. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021;6(33):401-7. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs06.05.401>.
24. Giorgi A, Ronca V, Vozzi A, Sciaraffa N, di Florio A, Tamborra L, Simonetti I, Aricò P, Di Flumeri G, Rossi D, Borghini G. Wearable technologies for mental workload, stress, and emotional state assessment during working-like tasks: a comparison with laboratory technologies. *Sensors*. 2021; (21): 2332. DOI: <https://doi.org/10.3390/s21072332>.
25. Полька НС, редактор. *Методики гігієнічної оцінки організації навчального процесу у загальноосвітніх навчальних закладах : методичні рекомендації*. Київ: ДУ «Інститут гігієни та медичної екології імені О. М. Марзєєва НАМН України; 2015. 38 с.
26. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 2205 від 25.09.2020. Про затвердження Санітарного регламенту для закладів загальної середньої освіти. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1111-20#Text>.

27. Kimura T, Takemura N, Nakashima Y, Kobori H, Nagahara H, Numao M and Shinohara K. Warmer environments increase implicit mental workload even if learning efficiency is enhanced. *Front. Psychol.* 2020; (11): 568. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00568>.
28. Ramírez-Moreno MA, Carrillo-Tijerina P, Candela-Leal MO, Alanis-Espinosa M, Tudón-Martínez JC, Roman-Flores A, Ramírez-Mendoza RA, Lozoya-Santos JdJ. Evaluation of a fast test based on biometric signals to assess mental fatigue at the workplace – a pilot study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; (18): 11891. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182211891>.
29. van Tetering M, van der Donk M, de Groot RHM and Jolles J. Sex differences in the performance of 7–12 year olds on a mental rotation task and the relation with arithmetic performance. *Front. Psychol.* 2019;(10):107. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00107>.
30. Aydın L, Kiziltan E, Gundogan NU. Polyphasic temporal behavior of finger-tapping performance: A measure of motor skills and fatigue. *J Mot Behav.* 2016; 48 (1): 72–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/00222895.2015.1040111>.
31. Lancia S, Cofini V, Carrieri M, Ferrari M, Quaresima V. Are ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortices involved in the computerized Corsi block-tapping test execution? An fNIRS study. *Neurophotonics.* 2018;5(1):011019. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.NPh.5.1.011019>.
32. Duan T, Zhang N, Li K, Hou X, Pei J. Study on the preferred application-oriented index for mental fatigue detection. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15 (11): 2555. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15112555>.
33. Zayed K, Jansen P. Gender differences and the relationship of motor, cognitive and academic achievement in Omani primary school-aged children. *Front Psychol.* 2018; (9): 2477. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02477>.
34. Даниленко ГМ, Сотнікова-Мелешкіна ЖВ. Вплив організації освітнього процесу на розумову працездатність учнів базової школи. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2020; 24 (3): 431–441. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(3\)-15](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-15).
35. Гавриш ІВ, Ткачов АС. Теоретико-методологічні основи реалізації компетентісно орієнтованої освіти обдарованих учнів у межах науково-педагогічного проекту «Інтелект України». *Педагогіка формування творчої особистості у вищій і загальноосвітній школах.* 2017;( 55): 133–141.
36. Geertsens SS, Thomas R, Larsen MN, Dahn IM, Andersen JN, Krause-Jensen M, Korup V, Nielsen CM, Wienecke J, Ritz C, Krusturup P, Lundbye-Jensen J. Motor skills and exercise capacity are associated with objective measures of cognitive functions and academic performance in preadolescent children. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0161960. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161960>.
37. Milyavskaya M, Galla BM, Inzlicht M and Duckworth AL. More effort, less fatigue: the role of interest in increasing effort and reducing mental fatigue. *Front. Psychol.* 2021; (12): 755858. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.755858>.

## REFERENCES

1. Pol'ka NS, redaktor. Rozumova pratsezdattnist', navchal'ne navantazhennia ta sposib zhyttia suchasnykh shkoliariv: hihienichni aspekty: monohrafiia. NAMN Ukrainy, DU «In-t hromad. zdorov'ia im. O.M. Marzieieva». Kyiv: Medinform; 2018. 214 p. [in Ukrainian].
2. Hozak SV, Yelizarova OT, Shumak OV, Filonenko OO. Zalezhnist' rozumovoi pratsezdattnosti uchniv seredn'oho shkil'noho viku vid orhanizatsii rezhymu dnia. *Molodyj vchenyj.* 2016; 9.1 (36.1): 50–4. [in Ukrainian].
3. Miziuk MI, Suslyk ZB, Yeremchuk YaO. Osoblyvosti rozumovoi pratsezdattnosti ta uspishnosti uchniv starshykh klasiv, iaki rozpochaly navchannia z shesty ta seymyrychnoho viku. *Environment & Health.* 2018; (1): 73–6. DOI: <https://doi.org/10.32402/dovkil2018.01.073>. [in Ukrainian].
4. Causse M, Chua Z, Peysakhovich V, Del Campo N, Matton N. Mental workload and neural efficiency quantified in the prefrontal cortex using fNIRS. *Sci Rep.* 2017; (7): 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05378-x>.
5. Jansen EC, Peterson KE, O'Brien L, Hershner Sh, Boolani A. Associations between mental workload and sleep quality in a sample of young adults recruited from a US College Town. *Behavioral Sleep Medicine.* 2020; 18 (4): 513–522. DOI: <https://doi.org/10.1080/15402002.2019.1626728>.
6. Kurata YB, Lou RM, Bano P, Matias AC. Effects of workload on academic performance among working students in an undergraduate engineering program. *Procedia Manufacturing.* 2015;(3):3360-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2015.07.497>.
7. Okeke NU, Anene NA, Agu NA. Assessment of over-schooling and social skills as determinants of academic achievement among selected private owned secondary schools in Anambra

- State-Nigeria. *Academic Journal of Current Research*. 2022; 9 (3): 19–27. Available from: <https://cirdjournal.com/index.php/ajcr/article/view/654/607>.
8. Ogba FN. Managing relationship between over schooling and students achievement in curriculum content of junior secondary education. *African Journal of Education Management, Teaching and Entrepreneurship Studies*. 2020; 1 (1): 99–112. Available from: <https://ajemates.org/index.php/ajemates/article/view/16/15>.
  9. Os'mak M. Biorytmolohichna orhanizatsiia rozumovoi pratsezdatsnosti shkoliariv. Bezpeka zhyttiediiial'nosti, ekolohiia i okhorona zdorov'ia ditej i molodi KhKhI storichchia: suchasnyj stan, problemy ta perspektyvy: zb. materialiv Mizhnarod. nauk. prakt. internet-konf.; 2016 ver. 29–30; Pereiaslav-Khmel'nyts'kyj, Ukraina; 2016. c. 167–171.
  10. Omede J, Jimba DN. Perception of parents about the consequence of over-schooling on the cognitive and psychosocial development of the Nigerian child at the private pre- primary schools. *Academic Research Journal of Psychology and Counseling*. 2019; 7 (2): 6–13.
  11. Vadziuk SN, Ratyns'ka OM. Rozumova pratsezdatsnist' u starshoklasnykiv pry riznykh pohodnykh umovakh. *Fiziolohichnyj zhurnal*. 2020; 66 (1): 55–62. [in Ukrainian].
  12. Ko LW, Komarov O, Hairston WD, Jung TP, Lin CT. Sustained attention in real classroom settings: An EEG study. *Front. Hum. Neurosci*. 2017; (11): 1–10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00388>.
  13. Herlambang MB, Taatgen NA, Cnossen F. The role of motivation as a factor in mental fatigue. *Hum Factors*. 2019; 61 (7): 1171–1185. DOI: <https://doi.org/10.1177/0018720819828569>.
  14. Díaz-García J, González-Ponce I, Ponce-Bordón JC, López-Gajardo MÁ, Ramírez-Bravo I, Rubio-Morales A, García-Calvo T. Mental load and fatigue assessment instruments: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; (19): 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19010419>.
  15. Gergelyfi M, Jacob B, Olivier E, Zenon A. Dissociation between mental fatigue and motivational state during prolonged mental activity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015; (9): 1–15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00176>.
  16. Grillon C, Quispe-Escudero D, Mathur A, Ernst M. Mental fatigue impairs emotion regulation. *Emotion*. 2015; (15): 383–389. DOI: <https://doi.org/10.1037/emo0000058>.
  17. Helton WS, Russell PN. Rest is best: The role of rest and task interruptions on vigilance. *Cognition*. 2015; (134): 165–173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2014.10.001>.
  18. Helton WS, Russell PN. Rest is still best: The role of qualitative and quantitative load of interruptions on vigilance. *Human Factors*. 2017; 59 (1):91–100. DOI: <https://doi.org/10.1177/0018720816683509>.
  19. Hopstaken JF, van der Linden D, Bakker AB, Kompier MAJ. The window of my eyes: Task disengagement and mental fatigue covary with pupil dynamics. *Biological Psychology*. 2015; (110): 100–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.06.013>.
  20. Podrigalo L, Iermakov S, Rovnaya O, Zukov W, Nosko M. Peculiar features between the studied indicators of the dynamic and interconnections of mental workability of students. *Journal of Physical Education and Sport*. 2016; 16 (4): 1211–8. DOI: <https://doi.org/10.7752/jpes.2016.04193>.
  21. Volanen S-M, Lassander M, Hankonen N, Santalahti P, Hintsanen M, Simonsen N, Raevuori A, Mulla S, Vahlberg T, But A, Suominen S. Healthy Learning Mind – a school-based mindfulness and relaxation program: a study protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Psychol*. 2016; 4 (1): 35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40359-016-0142-3>.
  22. Komisova TYe, Mamotenko AV, Kovalenko LP. Dynamika rozumovoi pratsezdatsnosti pidlitkiv vprodovzh navchal'noho tyzhnia. Valeolohiia: suchasnyj stan, napriamky ta perspektyvy rozvytku : tezy dopovidej KhIV mizhnarodnoi nauk.-prakt. konf.; 2016 kvit. 14–16; Kharkiv – Drohobych, Ukraina; Kharkiv : KhNU,2016. C. 183–185. [in Ukrainian].
  23. Latina HO, Kalynychenko DO. Otsinka rozumovoi pratsezdatsnosti vchyteliv riznykh pedahohichnykh katehorij ta fakhovykh hrup. *Ukrains'kyj zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*. 2021;6(33):401-7. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs06.05.401>. [in Ukrainian].
  24. Giorgi A, Ronca V, Vozzi A, Sciaraffa N, di Florio A, Tamborra L, Simonetti I, Aricò P, Di Flumeri G, Rossi D, Borghini G. Wearable technologies for mental workload, stress, and emotional state assessment during working-like tasks: a comparison with laboratory technologies. *Sensors*. 2021; (21): 2332. DOI: <https://doi.org/10.3390/s21072332>.
  25. Pol'ka NS, redaktor. *Metodyky hihienichnoi otsinky orhanizatsii navchal'noho protsesu u zahal'noosvitnikh navchal'nykh zakladakh : metodychni rekomendatsii*. Kyiv: DU «Instytut hihieny ta medychnoi ekolohii im. O.M. Marzieieva NAMN Ukrainy; 2015. 38 p. [in Ukrainian].
  26. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy 2205 vid 25.09.2020 Pro zatverdzhennia Sanitarnoho rehlamentu dlia zakladiv zahal'noi seredn'oi osvity. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1111-20#Text>. [in Ukrainian].

27. Kimura T, Takemura N, Nakashima Y, Kobori H, Nagahara H, Numao M and Shinohara K. Warmer environments increase implicit mental workload even if learning efficiency is enhanced. *Front. Psychol.* 2020; (11): 568. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00568>.
28. Ramírez-Moreno MA, Carrillo-Tijerina P, Candela-Leal MO, Alanis-Espinosa M, Tudón-Martínez JC, Roman-Flores A, Ramírez-Mendoza RA, Lozoya-Santos JdJ. Evaluation of a fast test based on biometric signals to assess mental fatigue at the workplace—a pilot study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; (18): 11891. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182211891>.
29. van Tetering M, van der Donk M, de Groot RHM and Jolles J. Sex differences in the performance of 7–12 year olds on a mental rotation task and the relation with arithmetic performance. *Front. Psychol.* 2019; (10): 107. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00107>.
30. Aydın L, Kiziltan E, Gundogan NU. Polyphasic temporal behavior of finger-tapping performance: A measure of motor skills and fatigue. *J Mot Behav.* 2016; 48 (1): 72–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/00222895.2015.1040111>.
31. Lancia S, Cofini V, Carrieri M, Ferrari M, Quaresima V. Are ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortices involved in the computerized Corsi block-tapping test execution? An fNIRS study. *Neurophotronics.* 2018; 5 (1): 011019. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.NPh.5.1.011019>.
32. Duan T, Zhang N, Li K, Hou X, Pei J. Study on the preferred application-oriented index for mental fatigue detection. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15 (11): 2555. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15112555>.
33. Zayed K, Jansen P. Gender differences and the relationship of motor, cognitive and academic achievement in Omani primary school-aged children. *Front Psychol.* 2018; (9): 2477. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02477>.
34. Danylenko HM, Sotnikova-Meleshkina ZhV. Vplyv orhanizatsii osvitynoho protsesu na rozumovu pratsездatnist' uchniv bazovoi shkoly. *Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu.* 2020; 24 (3): 431–441. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(3\)-5](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-5). [in Ukrainian].
35. Havrysh IV, Tkachov AS. Teoretyko-metodolohichni osnovy realizatsii kompetentnisno orientovanoi osvity obdarovanykh uchniv u mezhakh naukovo-pedahohichnoho proektu «Intelekt Ukrainy». *Pedahohika formuvannia tvorchoi osobystosti u vyschij i zahal'noosvitnij shkolakh.* 2017; (55): 133–141. [in Ukrainian].
36. Geertsen SS, Thomas R, Larsen MN, Dahn IM, Andersen JN, Krause-Jensen M, Korup V, Nielsen CM, Wienecke J, Ritz C, Krusturup P, Lundbye-Jensen J. Motor skills and exercise capacity are associated with objective measures of cognitive functions and academic performance in preadolescent children. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0161960. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161960>.
37. Milyavskaya M, Galla BM, Inzlicht M and Duckworth AL. More effort, less fatigue: the role of interest in increasing effort and reducing mental fatigue. *Front. Psychol.* 2021; (12): 755858. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.755858>.

#### **CHARACTERISTICS OF MENTAL CAPACITY OF SECONDARY SCHOOLCHILDREN IN THE CONDITIONS OF IMPLEMENTATION OF VARIOUS EDUCATIONAL PROGRAMS**

*Sotnikova-Meleshkina Zhanna*<sup>A,C,D,E,F</sup>, *Dudnyk Iryna*<sup>B,C,D,E</sup>, *Rebrova Yuliia*<sup>B,C,D</sup>, *Arzhannikov Ivan*<sup>B,C</sup>

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

**Introduction.** The growth of information load in the context of the introduction of the latest educational programs puts forward increased demands on the psychophysiological capabilities of the organism of schoolchildren, creates serious emotional, cognitive and physical problems. Mental capacity is considered as a characteristic of an individual's ability to perform educational activities and a prognostic criterion for the development of fatigue.

**Purpose:** to determine the dynamic features of mental capacity indicators in the implementation of traditional and meritocratic educational program.

**Materials and methods.** The research involved 56 students of the 9th year of study, divided into 2 groups depending on the educational program. The level of mental capacity was assessed with the help of V. Anfimov's proofreading samples throughout the cycle of studying subjects of different levels of severity and educational industries with a simultaneous assessment of the study schedule. One-factor analysis of variance and t-test in the IBM SPSS Statistics 20 software package were used for statistical data processing.

**Results.** An analysis of the mental capacity of students of different gender groups revealed a higher level of it in girls in terms of quantitative ( $437.75 \pm 5.14$  signs), qualitative ( $7.20 \pm 0.24$  errors) and complex indicator ( $38.23 \pm 0.53$  units;  $p < 0.01$ ). The degree of influence of the educational program on accuracy and

performance was determined; type of subject – the number of traced signs and errors, the coefficient of productivity of mental work; day of the week – on the initial and final level of the volume and accuracy of the test ( $p < 0.001$ ). It was found that the most productive lessons are from the 2nd to the 4th, the day is Monday, the subjects are Ukrainian Language and English. The lowest productivity of mental work was revealed in the lessons of Geometry and Computer Science, the 7th lesson and days with the maximum study load were determined to be the most critical. Under the meritocratic system, a lower level of accuracy was recorded regardless of the educational field and the severity of the subject ( $p < 0.01$ ) and work productivity with its significant decrease in the educational fields «Languages and Literature» and «Natural Science» and an increase of 10 % after the lessons of a mathematical profile.

**Conclusion.** The gender characteristics of mental capacity for work, as well as the influence of the educational program, the type of subject in the educational field and difficulty, the place of the lesson in the daily and weekly schedule on the quality and productivity of work have been established. With the introduction of the meritocratic system, a more favorable schedule of training sessions was formed, which ensures more effective assimilation of educational material.

The motivation of students and a reasonable approach to their selection for training in a specific educational program with a certain prospect of acquiring basic knowledge for a future profession ensures an increase in the intensity and productivity of mental work of schoolchildren at the stage of transition to specialized education.

**KEY WORDS:** schoolchildren, mental capacity, meritocratic system

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Zhanna Sotnikova-Meleshkina**, MD, PhD, Head of the Department of Hygiene and Social Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5534-8264>

**Iryna Dudnyk**, Assistant, Department of Hygiene and Social Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: irina.v.dudnik@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8722-3108>

**Yuliia Rebrova**, Assistant, Department of Hygiene and Social Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: yuliyarebrova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6755-5930>

**Ivan Arzhannikov**, Assistant, Department of Hygiene and Social Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine; 61022, e-mail: ivanarzhannikov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4622-7425>

#### **For citation:**

**Sotnikova-Meleshkina Zh, Dudnyk I, Rebrova Yu, Arzhannikov I.** CHARACTERISTICS OF MENTAL CAPACITY OF SECONDARY SCHOOLCHILDREN IN THE CONDITIONS OF IMPLEMENTATION OF VARIOUS EDUCATIONAL PROGRAMS. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022: 44; P. 76–89. DOI: [10.26565/2313-6693-2022-44-06](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-44-06)

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Отримано: 15.01.2022*

*Прийнято до друку: 02.03.2022*

*Received: 01.15.2022*

*Accepted: 03.02.2022*



## ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕТОДУ КОНТРОЛЮ РИТМУ СЕРЦЯ

*Золотарьова Т. В.<sup>B,C,D</sup>, Більченко О. В.<sup>A,F</sup>, Волков Д. Є.<sup>A</sup>, Пасюра І. М.<sup>E,F</sup>, Прилуцька К. Ю.<sup>F</sup>*

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

**Вступ.** Лише невеликі дослідження у окремих центрах вивчали вплив контролю ритму, у тому числі за допомогою катетерної абляції, на великі серцево-судинні події, смертність у пацієнтів із довготривалою існуючою фібриляцією передсердь та супутньою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та особливості фармакотерапії.

**Мета.** Вивчити особливості фармакотерапії пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутньою фібриляцією передсердь на довготривалому періоді спостереження в залежності від реалізації стратегії контролю ритму: радіочастотна абляція або фармакотерапія та їх вплив на кінцеві точки.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 194 пацієнти середнім віком  $59,3 \pm 8,5$  років із фібриляцією передсердь та супутньою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка I–III функціонального класу NYHA. Пацієнти були розподілені на 2 групи: 136 пацієнтів, яким було проведено радіочастотну абляцію, та 58 пацієнтів контрольної групи, яким не проводилось втручання та продовжувалась антиаритмічна фармакотерапія. За основними клініко-демографічними показниками пацієнти були зіставні. Була проведена оцінка особливостей фармакотерапії та різних етапах спостереження по групах та її вплив на кінцеві точки.

**Результати.** У контрольній групі прийом інших антиаритмічних препаратів (за винятком аміодарону) та оральних антикоагулянтів на етапі включення у дослідження був пов'язаний з виникненням первинної кінцевої точки. Шанс її виникнення був у 3,9 рази вищим серед пацієнтів, які приймали інші антиаритмічні препарати (відношення шансів – 3,949, 95 % довірчий інтервал 1,198–3,013) та у 1,8 разів нижчим, які приймали антикоагулянти (відношення шансів – 0,556, 95 % довірчий інтервал 0,399–0,965). У групі абляції шанс виникнення подій первинної кінцевої точки був у 3,1 рази вищим серед пацієнтів, які приймали на 2-річному етапі спостереження діуретики (відношення шансів – 3,130, 95 % довірчий інтервал 1,111–8,824), а прийом бета-блокаторів асоціювався з 3,4 рази нижчим шансом цих подій (відношення шансів – 0,296, 95 % довірчий інтервал 0,128–0,688). У групі абляції відмічено статистично значуще зниження відсотку пацієнтів, які мали потребу в діуретиках через 2 роки після включення у дослідження порівняно із 3-місячним етапом ( $p < 0,001$ ) та етапом включення ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Довготривалий прийом бета-блокаторів після втручання асоціюється зі зменшенням ризику виникнення подій первинної кінцевої точки у групі абляції. Прийом діуретиків, бета-блокаторів, інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи протягом перших 3 місяців після втручання зменшує ризик рецидиву фібриляції передсердь на довготривалому етапі спостереження у групі абляції.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** серцева недостатність, збережена фракція викиду, радіочастотна абляція, фармакотерапія, фібриляція передсердь

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Золотарьова Тетяна Володимирівна**, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61000, tatiana.zolotarova@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0001-6226-6769

**Більченко Олександр Вікторович**, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61000, bilchenko.post@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3313-2547

**Волков Дмитро Євгенович**, д.мед.н., с.н.с., завідуючий відділенням ультразвукової і клініко-інструментальної діагностики та мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України імені В. Т. Зайцева», в'їзд Балакірева, 1, Харків, Україна, 61103; zair1972@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3690-1308

**Пасюра Ігор Миколайович**, к.мед.н., медичний директор, лікар-невропатолог, Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Українська залізниця», провулок Балакірева, 5, Харків, Україна, 61103; igor.pasyura@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5732-5506

**Прилуцька Катерина Юрївна**, заступник медичного директора, лікар з функціональної діагностики, Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Українська залізниця», провулок Балакірева 5, Харків, Україна, 61103; priluckaja21031983@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4555-3245

*Для цитування:*

**Золотарьова ТВ, Більченко ОВ, Волков ДЄ, Пасюра ІМ, Прилуцька КЮ** ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕТОДУ КОНТРОЛЮ РИТМУ СЕРЦЯ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44: 90–107. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-07

Роботу виконано у рамках науково-дослідної роботи «Дослідження прогностичних чинників клінічного перебігу та аналіз лікування пацієнтів після радіочастотної абляції фібриляції, тріпотіння передсердь та їх комбінації», № державної реєстрації 0120U101507.

## **ВСТУП**

За останні 20 років багато досліджень показали, що немає статистично значущих відмінностей за ризиком інсульту чи смертності між пацієнтами стратегії контролю ритму та частоти серцевих скорочень при фібриляції передсердь (ФП) [1, 2, 3, 4]. Але пацієнти, які включались до групи контролю ритму були переважно похилого віку з мінімальною симптоматикою ФП, в яких була допустима стратегія як контролю ритму, так і частоти серцевих скорочень; середній період спостереження був менше 4 років. За останні роки рандомізовані клінічні дослідження демонстрували, що основним показанням для контролю ритму є зменшення симптомів ФП та покращення якості життя [2]. Досить тривалий час вважалося, що рутинна стратегія контролю ритму у пацієнтів з ФП та супутньою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) не має переваг перед контролем частоти серцевих скорочень за рахунок відсутності впливу на рівень смертності від серцево-судинних причин. Такий висновок був зроблений на підставі рандомізованого клінічного дослідження AF-CHF [1], проведеного у 2001–2007 роках, у яке було включено загалом 1376 пацієнтів. Проте,

критерієм включення була серцева недостатність (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ  $\leq 35\%$ ), тому його результати лімітовані для використання для пацієнтів із СН зі збереженою ФВЛШ (СН-зФВЛШ). В останні роки були отримані результати двох рандомізованих клінічних досліджень, де катетерна абляція ФП призвела до зниження смертності від усіх причин та госпіталізацій у пацієнтів із СН та зниженою ФВЛШ [4, 5, 6], хоча комбінована смертність та госпіталізація СН були основною кінцевою точкою лише у CASTLE-AF [7].

Результати нещодавнього дослідження EAST- AFNET 4 [8], яке тривало понад 5 років, продемонстрували, що стратегія контролю серцевого ритму для всіх пацієнтів з ФП, яка нещодавно виникла, та супутніми серцево-судинними захворюваннями, була пов'язана з меншим ризиком смерті від серцево-судинних причин, інсульту або госпіталізації з приводу серцевої недостатності або гострого коронарного синдрому ніж звичайне лікування. Окремо слід зазначити, що у дослідження було включено лише 28 % пацієнтів із стабільною серцевою недостатністю (I–II ФК NYHA) [8]. Лише невеликі дослідження у окремих центрах вивчали вплив контролю ритму, у тому числі за допомогою катетерної абляції, на великі серцево-судинні події, смертність у пацієнтів із довготривало існуючою ФП та супутньою СН-зФВЛШ [7, 9, 10, 11, 12], тому зробити остаточні висновки не видається можливим.

## **МЕТА**

Метою дослідження було вивчення особливостей фармакотерапії пацієнтів з СН-зФВЛШ та супутньої ФП на довготривалому періоді спостереження в залежності від реалізації стратегії контролю ритму: радіочастотна абляція (РЧА) або фармакотерапія та їх вплив на кінцеві точки.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Дослідження проводили на клінічній базі спеціалізованої медико-санітарної частини № 13 та Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця». Процедура РЧА виконувалась у відділенні ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України».

Було включено 194 пацієнти із ФП та супутньою СН-зФВЛШ I-III функціонального класу (ФК) New York Heart Association (NYHA). Діагноз СН-зФВЛШ встановлювався згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів діагностики та лікування гострої та ХСН від 2016 року [10]: ФВЛШ  $\geq 50\%$ , наявність типових симптомів та/або ознак, діастолічна дисфункція ЛШ та/або відповідні структурні хвороби серця.

Критерії виключення: вік молодше 30 та старше 80 років, ФВЛШ  $< 50\%$ , IV ФК NYHA або декомпенсація СН, кардіогенний шок, вроджені вади серця, набута вада серця середнього або важкого ступеню перебігу, протезовані клапани серця, гострий інфаркт міокарду або потреба в ревазуляризації, мозковий інсульт або тромбоемболія легеневої артерії давністю до 3 місяців, міокардит, перикардит, важкий перебіг захворювання легень, анемія, хронічна хвороба нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, печінкова недостатність, цукровий діабет 1 типу, важкий перебіг цукрового діабету 2 типу або у стадії декомпенсації, гіпо- або гіпертиреоз, онкологічні захворювання, інфекційні захворювання.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації

про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана від кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Пацієнти були розподілені на 2 групи: 136 пацієнтів, яким було проведено РЧА та 58 пацієнтів контрольної групи, яким не проводилось втручання та продовжувалась антиаритмічна фармакотерапія.

Первинною кінцевою точкою дослідження був комбінований показник – смерть від усіх причин та госпіталізація з усіх причин протягом 2 років спостереження; вторинною – рецидив ФП протягом 2 років спостереження.

Методика РЧА включала ізоляцію легеневих вен для пароксизмальної форми ФП та додатково проводилась лінійна абляція лінійних вогнищ, мітрального перешийка та трикуспідального перешийка при персистуючій ФП, при супутньому типовому тріпотінні передсердь. Втручання проводилось з помірною седацією. Після РЧА всі пацієнти отримували антиаритмічні препарати (ААП) протягом 3 місяців («сліпий період»), якщо не було протипоказань, у подальшому продовження або припинення прийому цих препаратів у групі РЧА вирішувалось індивідуально для кожного пацієнта.

Довготривалий контроль синусового ритму у фармакотерапевтичній (контрольній) групі здійснювався за рахунок призначення антиаритмічних препаратів. У якості антиаритмічної терапії використовували наступні препарати: аміодарон (III клас за класифікацією антиаритмічних препаратів), соталол (III клас із бета-блокуючими властивостями), флекаїнід та пропafenон (IC клас) [13, 14]. Препарати IC класу та соталол призначались пацієнтам без супутньої ІХС та/або наявності несприятливих побічних ефектів в анамнезі на фоні прийому аміодарону.

Для випередження ризику розвитку несприятливих подій на фоні ААП терапії проводився моніторинг електрокардіографічних показників на етапах дослідження: на етапі включення у дослідження, через день після РЧА, через 3, 6, 12, 24 міс.

Кожному з досліджуваних пацієнтів визначались показання до антикоагулянтної терапії згідно індивідуальних ризиків інсульту та системної емболії на підставі результатів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $\geq 2$  балів – показання до прийому антикоагулянтів для чоловіків та  $\geq 3$  балів – для жінок) та рекомендацій Європейського товариства кардіологів по лікуванню фібриляції передсердь 2012 та 2016 років [14, 15]. В якості антикоагулянтної терапії призначались такі групи препаратів: антагоністи вітаміну К (варфарин), прямий інгібітор фактора Ха (рivarоксабан – 15–20 мг/добу, апіксабан 5–10 мг/добу), прямий інгібітор тромбіну (дабігатран 220–300 мг/добу). Антикоагуляція варфарином проводилась з урахуванням міжнародного нормалізованого співвідношення на рівні 2,0–3,0. При цьому всім пацієнтам групи РЧА, незалежно від шкали CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, до втручання призначались антикоагулянти для профілактики ризику перипроцедурних тромбоемболічних ускладнень. Тривалість антикоагулянтної терапії для групи РЧА залежала від даних ризику системної емболії: при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc < 2 тривалість становила 3 місяці, при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  продовжували терапію увесь період дослідження [14, 15, 16].

Всі пацієнти отримували терапію згідно чинних рекомендацій на момент включення у дослідження по лікуванню серцевою недостатністю [17, 18, 19]. Для лікування використовували такі групи препаратів: діуретики, бета-блокатори, блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту/або блокатори рецепторів ангіотензину. Терапія супутньої артеріальної гіпертензії та/або ішемічної хвороби серця призначалась згідно рекомендації щодо лікування цих захворювань. Пацієнти також отримували гіполіпідемічну терапію статинами за індивідуальними показаннями під контролем ліпідного спектру крові, рівнів печінкових трансаміназ.

За основними клініко-демографічними показниками по групах (РЧА та контрольна) пацієнти були співставлені: середній вік ( $59,7 \pm 8,6$  років проти  $58,2 \pm 8,1$  років,  $p = 0,146$ ), стать (46,3 % чоловіків проти 46,6 %,  $p = 0,902$ ), індекс маси тіла ( $28,2 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup> проти  $29,3 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup>,

$p = 0,510$ ), частота пароксизмів на місяць ( $8,94 \pm 8,40$  проти  $8,86 \pm 8,41$ ,  $p = 0,982$ ), тривалість існування ФП ( $53,2 \pm 45,8$  місяців проти  $51,4 \pm 46,6$  місяців,  $p = 0,364$ ), середній ФК NYHA ( $1,8 \pm 0,6$  проти  $2,1 \pm 0,7$ ,  $p = 0,723$ ), середній клас EHRA ( $3,1 \pm 0,5$  проти  $2,9 \pm 0,6$ ,  $p = 0,051$ ), середнє значення за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $3,2 \pm 1,2$  проти  $3,1 \pm 1,4$ ,  $p = 0,245$ ), наявність артеріальної гіпертензії (72,1 % проти 74,1 %,  $p = 0,456$ ), цукрового діабету 2 типу (13,2 % проти 13,8 %,  $p = 0,541$ ), транзиторної ішемічної атаки/інсульту в анамнезі (9,6 % проти 8,6 %,  $p = 0,519$ ), рівні систолічного ( $131,6 \pm 13,5$  мм рт. ст. проти  $132,5 \pm 21,4$  мм рт. ст.,  $p = 0,948$ ) та діастолічного ( $82,2 \pm 7,9$  мм рт. ст. проти  $85,3 \pm 12,7$  мм рт. ст.,  $p = 0,127$ ) артеріального тиску.

Отримані дані після формування бази даних оброблялися в Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics Premium Faculty Pack 20.0, номер програми: 5725-A54. Нормальність розподілу отриманих даних оцінювалась за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Для описання якісних ознак розраховувались абсолютні та відносні частоти (n, %). Для опису кількісних показників використовували середнє значення (M)  $\pm$  стандартне відхилення (SD). З метою порівняння груп за категоріальними змінними використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Для визначення відношення шансів (ВШ) виникнення події для категоріальних змінних використовувались таблиці сполученості. Різниця вважалась статистично значущою при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розподіл за прийомом кардіологічних препаратів у загальній групі спостережених пацієнтів на етапі включення у дослідження відбувався наступним чином: діуретики приймали 135 пацієнтів (69,6 %), бета-блокатори (ББ) – 153 пацієнти (78,9 %), блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС-інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину) – 155 пацієнтів (79,9 %), III клас антиаритмічних препаратів (аміодарон) – 45 пацієнтів (23,2 %), інші групи ААП – 45 пацієнтів (23,2 %), оральні антикоагулянти (ОАК) – 64 пацієнти (33 %), гіполіпідеміч-

ну терапію (стати́ни) – 49 пацієнтів (25,3 %).

Середній показник шкали CHA2-DS2-VASc становив  $2,72 \pm 1,15$  серед чоловіків та  $3,59 \pm 1,23$  серед жінок. При детальному вивченні цього показника в залежності від статі для визначення показань до антикоагулянтної терапії виявлено, що 83,8 % пацієнтів жіночої статі та 92,1 % чоловічої мали показання до прийому ОАК. За даними проведеного аналізу час-тота прийому ОАК серед чоловіків складала 25,8 % (23 пацієнта) та 39 % (41 пацієнтів) серед жінок, при цьому статистично значущої відмінності виявлено не було, але спостерігається тенденція, що цей показник вищий серед жінок ( $p = 0,052$ ).

У подальшому ми провели порівняльний аналіз особливостей лікування на

етапі включення у дослідження в залежності від стратегії лікування: група РЧА та група медикаментозної фармакотерапії (контрольна група). Не було знайдено статистично значущих відмінностей за відсотком прийому таких груп препаратів: діуретики, бета-блокатори, блокатори РААС, аміодарон, інші групи ААП, стати́ни (табл. 1), тобто, групи були співставними за показниками фармакотерапії на етапі включення у дослідження. За даними прихильності до антикоагулянтної терапії у групі РЧА кількість пацієнтів, яка приймала ОАК, була більшою порівняно з контрольною групою: у групі РЧА – 51 пацієнт (37,5 %), у контрольній групі – 13 пацієнтів (22,4 %) (рис. 1).

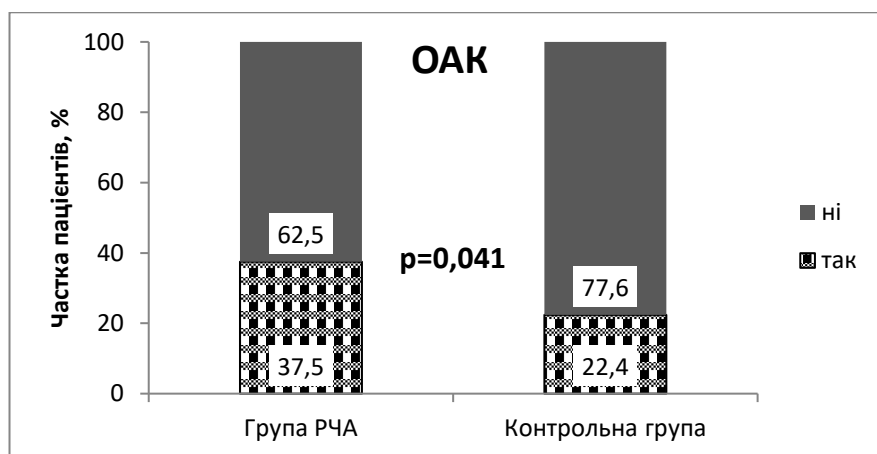
Таблиця 1  
Table 1

**Відсоток хворих, які отримували кардіологічні препарати на етапі включення у дослідження в залежності від стратегії контролю ритму**

**Percentage of patients received cardiovascular agents at baseline depending on the rhythm control strategy**

Групи препаратів	Абсолютна кількість (%)	Абсолютна кількість (%)	p
	Група РЧА	Контрольна група	
Діуретики	90 (66,2)	45 (77,6)	0,115
Бета-блокатори	104 (76,5)	49 (84,5)	0,212
Блокатори РААС	111 (81,6)	44 (75,9)	0,361
Аміодарон	32 (23,5)	13 (22,4)	0,189
Інші групи ААП	28 (20,6)	17 (23,9)	0,867
ОАК	51 (37,5)	13 (22,4)	0,410
Стати́ни	34 (25,0)	15 (25,9)	0,900

*Примітка.* РААС– ренін-ангіотензин-альдостеронова система; ААП–антиаритмічні препарати; ОАК–оральні антикоагулянти.



**Рис. 1. Прийом ОАК по групах на етапі включення у дослідження по групах**  
**Fig. 1. OAC intake at the baseline in groups**

За результатами проведеного аналізу щодо виникнення комбінованої первинної кінцевої точки в залежності від особливостей фармакотерапії на етапі включення у дослідження для загальної групи статистично значущим показником виявилась тільки приналежність до групи: РЧА чи контрольна група (рис. 2). Шанс виникнення первинної кінцевої точки був

у 1,9 разів нижчим у групі РЧА (ВШ – 0,510, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,267–0,974). А особливості прийому препаратів на цьому етапі не мали статистично значущого впливу: діуретики ( $p = 0,502$ ), ББ ( $p = 0,186$ ), блокатори РААС ( $p = 0,847$ ), аміодарон ( $p = 0,358$ ), інші ААП ( $p = 0,068$ ), ОАК ( $p = 0,510$ ), статини ( $p = 0,592$ ).

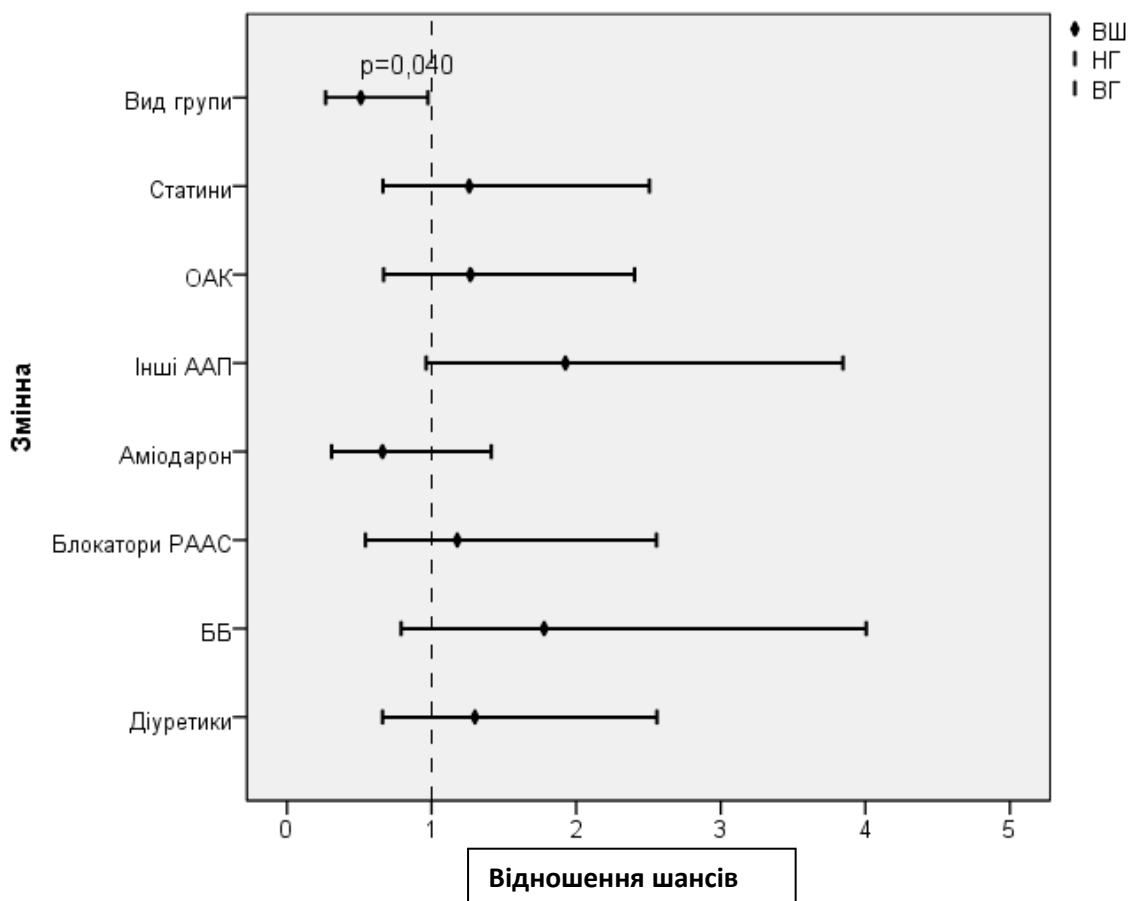


Рис. 2. Відношення шансів виникнення первинної кінцевої точки у загальній групі в залежності від прийому груп препаратів на етапі включення у дослідження та виду групи (РЧА або контрольна)

Fig. 2. Odds ratio the primary endpoint event in the general group depending on the treatment regimen at the baseline and the type of group (RCA or control)

При подальшій оцінці особливостей фармакотерапії та виникнення подій первинної кінцевої точки у кожній групі окремо (РЧА та контрольна група) виявлено, що у контрольній групі прийом інших груп ААП та ОАК на етапі включення у дослідження був пов'язаний з виникненням первинної кінцевої точки.

Шанс її виникнення був у 3,9 рази вищим серед пацієнтів, які приймали інші ААП (ВШ – 3,949, 95 % ДІ 1,198–13,013) та у 1,8 разів нижчим, які приймали ОАК (ВШ – 0,556, 95 % ДІ 0,399–0,965) (рис. 3). У групі РЧА такої тенденції виявлено не було (рис. 5).

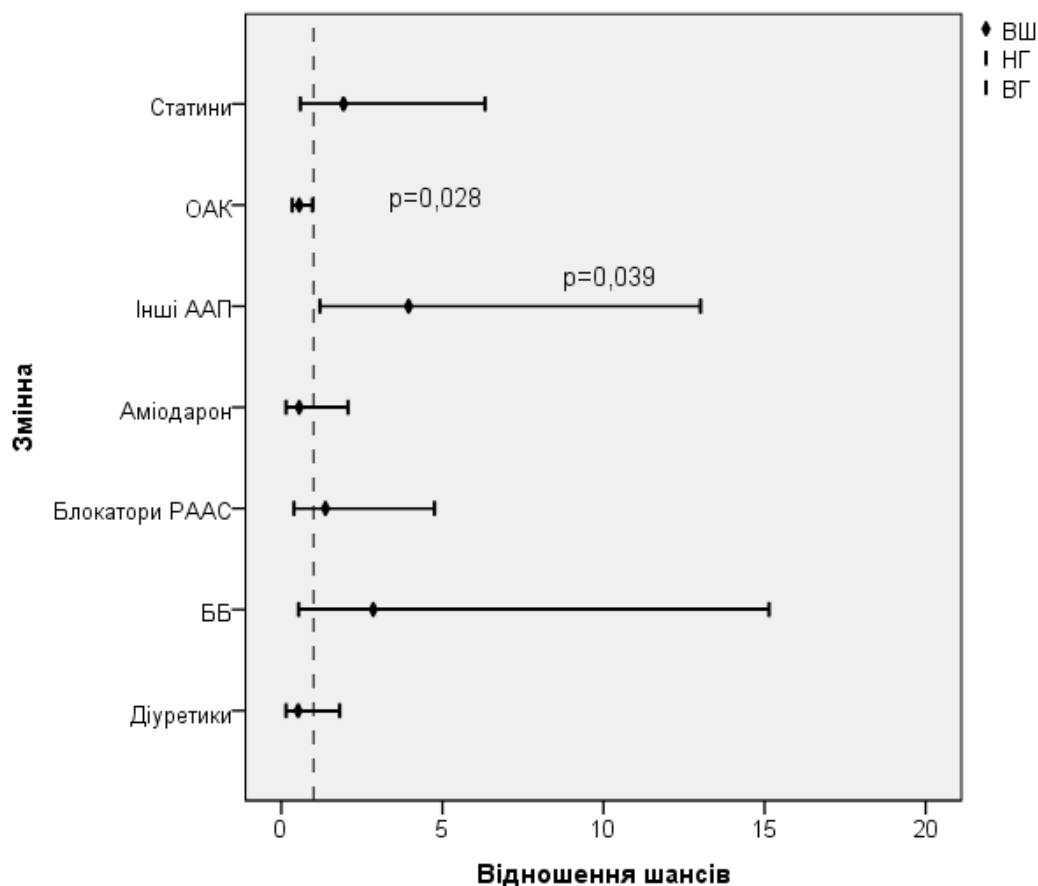


Рис. 3. Відношення шансів виникнення первинної кінцевої точки у контрольній групі в залежності від прийому груп препаратів на етапі включення у дослідження

Fig. 3. Odds ratio the primary endpoint event in the control group depending on the treatment regimen at the baseline

Статистично значущого зв'язку між особливостями фармакотерапії на 3-місячному етапі та виникненням подій первинної кінцевої точки не було виявлено в обох групах ( $p > 0,05$ ).

За результатами аналізу особливостей фармакотерапії на 2-річному етапі та їх зв'язок з виникненням первинної кінцевої точки статистично значущих залежностей

у контрольній групі виявлено не було ( $p > 0,05$ ). У групі РЧА шанс виникнення подій первинної кінцевої точки був у 3,1 рази вищим серед пацієнтів, які приймали діуретики (ВШ – 3,130, 95 % ДІ 1,111–8,824), також, прийом ББ асоціювався з 3,4 рази нижчим шансом цих подій (ВШ – 0,296, 95 % ДІ 0,128–0,688) (рис. 4).

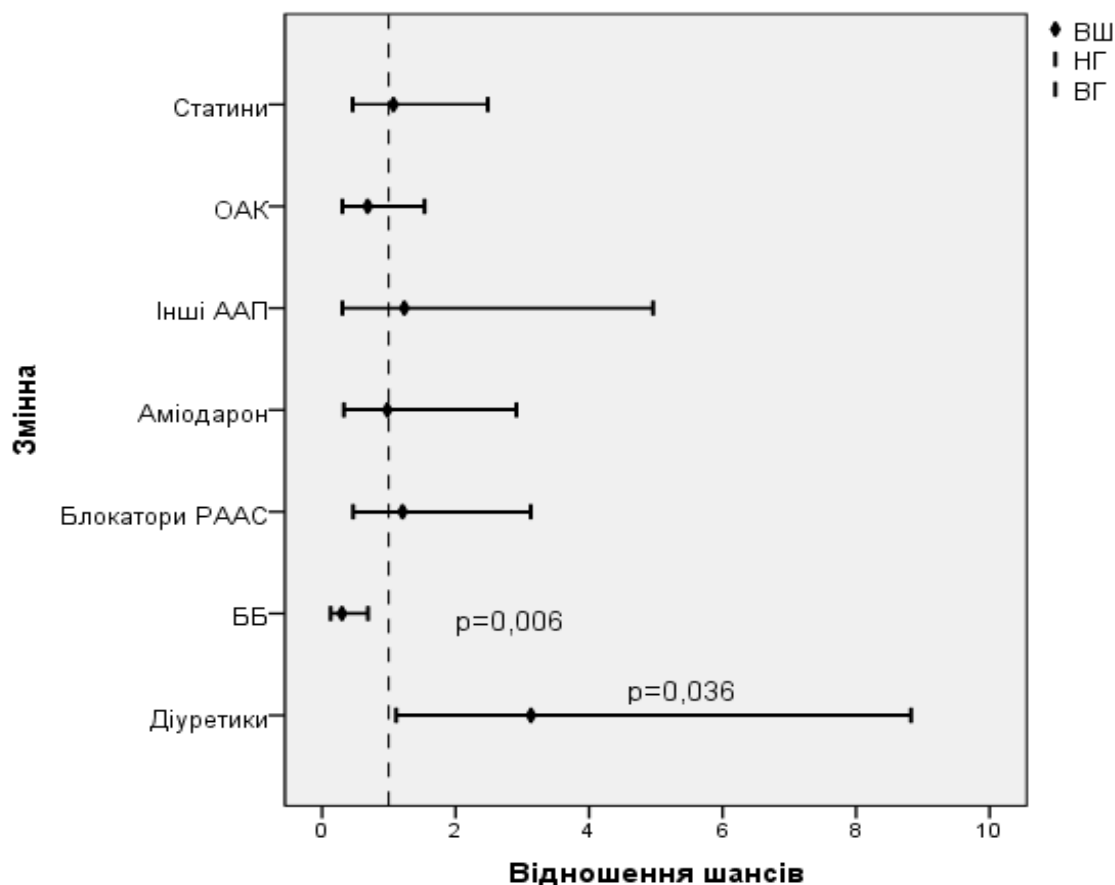


Рис. 4. Відношення шансів виникнення первинної кінцевої точки у групі РЧА в залежності від прийому груп препаратів на 2-річному етапі

Fig. 4. Odds ratio the primary endpoint event in the RCA group depending on the treatment regimen at the 2 years follow-up

При оцінці окремих несприятливих подій, які склали первинну кінцеву точку, у контрольній групі шанс госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань у 3,9 разів нижчим серед пацієнтів, які приймали ОАК протягом 2 років (ВШ – 0,257; ДІ 0,067–0,990;  $p = 0,040$ ). У той же час у групі РЧА такої тенденції виявлено не було ( $p = 0,765$ ).

При оцінці ризику ТІА/інсульту протягом 2 років та прийомом досліджуваних груп препаратів у контрольній та групі РЧА статистичних зв'язків виявлено не було.

За результатом проведеного аналізу впливу особливостей терапії протягом перших 3 місяців після включення у дослідження на ризик виникнення рецидиву ФП протягом 2 років виявилось, що у контрольній групі не було знайдено статистично значущих ризиків виникнення

рецидиву ФП в залежності від особливостей фармакотерапії ( $p > 0,05$ ). При цьому у групі РЧА шанс виникнення рецидиву ФП був у 3,8 разів нижчим серед пацієнтів, які приймали діуретики (ВШ – 0,258; 95 % ДІ 0,118–0,563;  $p = 0,001$ ) та у 2,5 рази нижчим при прийомі ББ (ВШ – 0,398; 95 % ДІ 0,161–0,987;  $p = 0,053$ ). Також, прийом інгібіторів РААС знижував шанс виникнення рецидиву ФП у 3,3 рази (ВШ – 0,298; 95 % ДІ 0,117–0,760;  $p = 0,011$ ). Прийом ОАК асоціювався з шансом виникнення рецидиву ФП у 3,9 разів нижчим порівняно з тими, хто цю групу препаратів не приймав (ВШ – 0,253; 95 % ДІ 0,079–0,809;  $p = 0,024$ ). Прийом амiodарону ( $p = 0,705$ ), інших груп ААП ( $p = 0,866$ ) та статинів ( $p = 0,887$ ) протягом перших 3 місяців не мав статистично значущого впливу на ризик рецидиву (рис. 5).



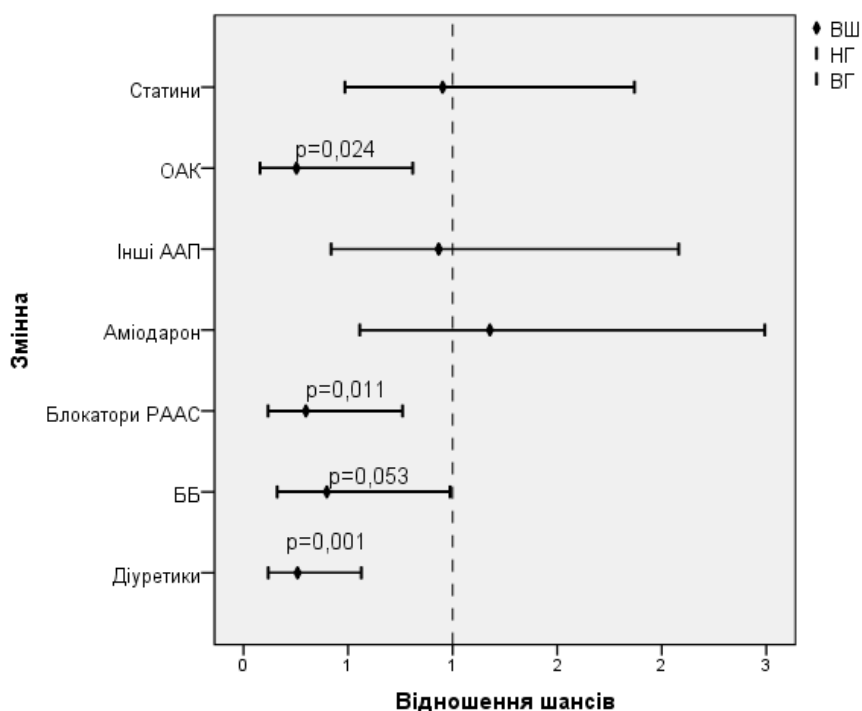


Рис. 5. Відношення шансів у групі РЧА щодо виникнення ризику рецидиву ФП протягом 2 років спостереження в залежності від прийому груп препаратів на 3-місячному етапі

Fig. 5. Odds ratio of the AF recurrence in the RCA depending on the treatment regimen at the 3-months follow-up

Через 3 та 24 місяці після включення у дослідження була проаналізована динаміка змін у відсотках прийому груп досліджуваних препаратів по групах: контрольна та РЧА.

При оцінці прийому діуретиків на 3-місячному етапі спостереження не було виявлено суттєвих змін ( $p = 0,115$ ) між групами. На тривалішому етапі (2 роки) було визначено статистично значуще зниження частки пацієнтів, які приймали цю групу препаратів у групі РЧА

( $p < 0,001$ ). Вивчаючи динаміку змін у відсотках прийому діуретиків у кожній з груп окремо, у групі РЧА відмічено статистично значуще зниження через 2 роки після включення у дослідження порівняно із 3-місячним етапом ( $p < 0,001$ ) та етапом включення ( $p < 0,001$ ). У контрольній групі, навпаки, відсоток пацієнтів, які приймали діуретики статистично значуще збільшився, як порівняно з етапом включення, так і з 3-місячним етапом ( $p = 0,021$ ) (рис. 6).

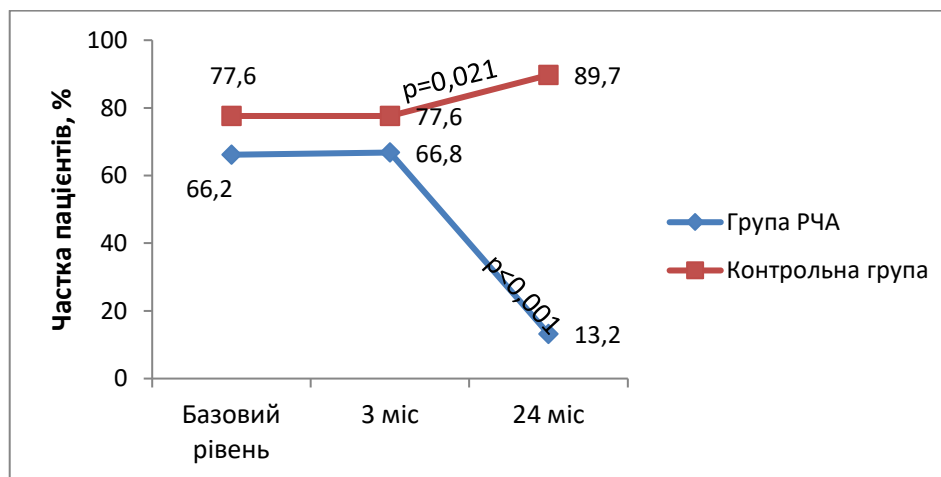


Рис. 6. Прийом діуретиків по групах на різних етапах спостереження

Fig. 6. Diuretics intake in groups at the different follow-ups

При аналізі пацієнтів, які приймали ББ на різних етапах спостереження, між групами не було виявлено статистично значущої відмінності ні на 3-місячному етапі спостереження ( $p = 0,108$ ), ні через 2 роки після включення у дослідження ( $p = 0,531$ ). При цьому на етапі аналізу окремо для кожної з груп відмічено статистично значуще зниження прийому цієї групи препаратів на 2-річному етапі. У групі РЧА спочатку відмічалось незначне збільшення частки пацієнтів, які приймали ББ ( $p = 0,059$ ), а на тривалому періоді у

2 роки значне зниження порівняно як відсотком пацієнтів, які приймали на етапі включення ( $p = 0,002$ ), так і з 3-місячним етапом ( $p < 0,001$ ). У контрольній групі спостерігалась схожа динаміка змін: незначне збільшення на 3-місячному етапі ( $p = 0,083$ ) та виражене на 2-річному етапі ( $p = 0,003$ ) при порівнянні з етапом включення, а також статистично значуще зниження на 2-річному етапі порівняно з рівнем на 3-місяці спостереження ( $p < 0,001$ ) (рис. 7).

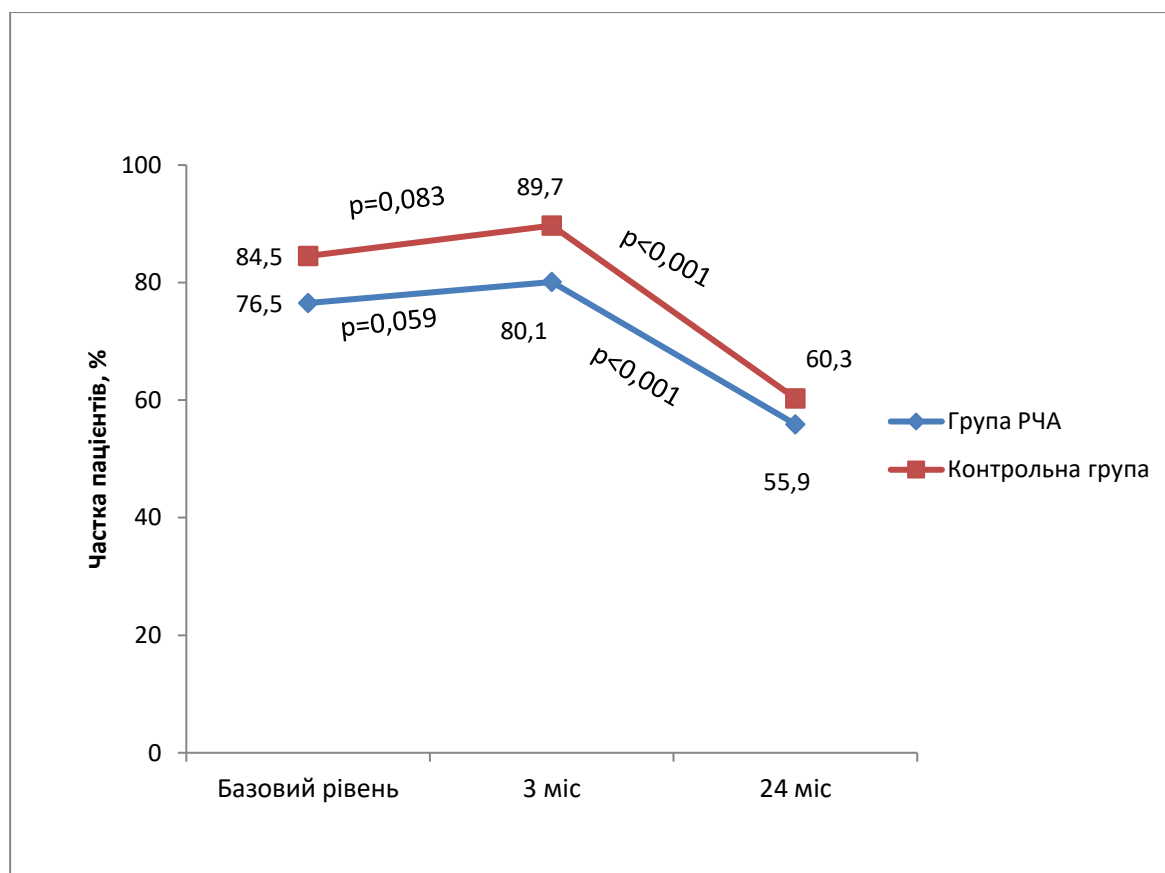
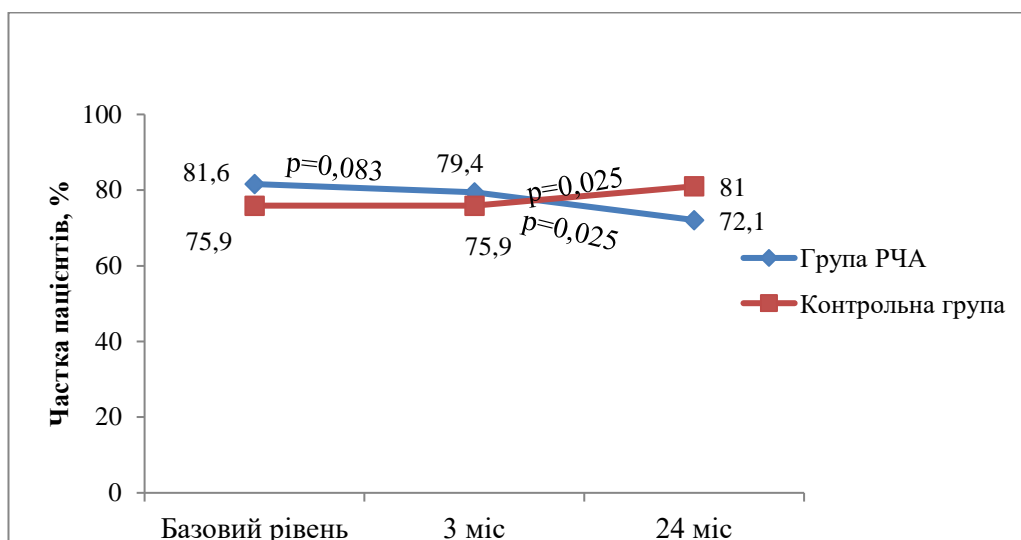


Рис. 7. Прийом бета-блокаторів по групах на різних етапах спостереження

Fig. 7. Beta-blockers intake in groups at the different follow-ups

За даними прийому блокаторів РААС не було виявлено статистично значущої різниці між групами на 3-місячному ( $p = 0,584$ ) та 2-річному етапах ( $p = 0,180$ ). При вивченні показника окремо у кожній з груп не було виявлено різниці між початковим відсотком та 3 місяцями. Але у групі РЧА на 2-річному етапі виявлено значуще зниження частки пацієнтів, які

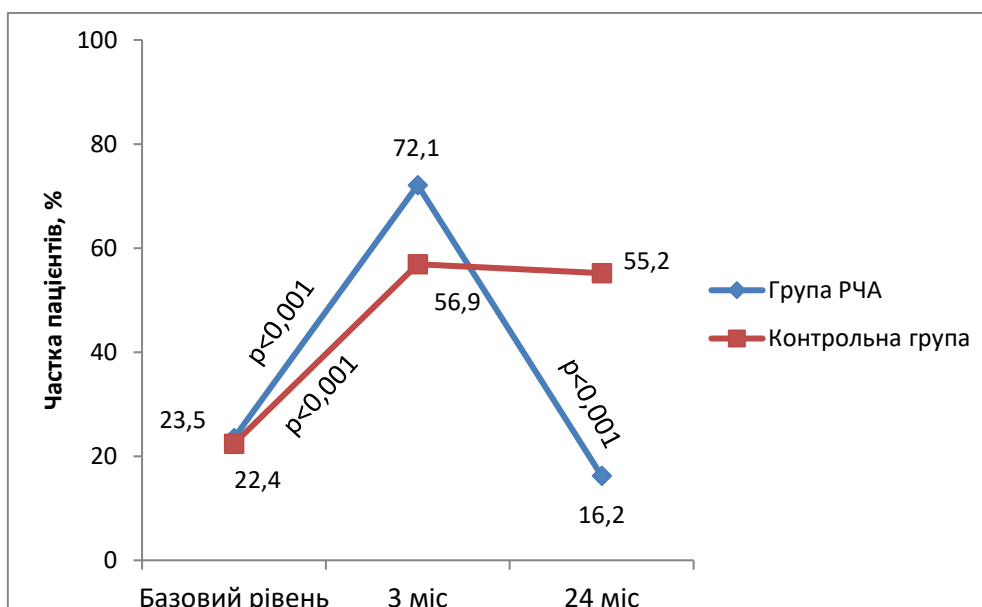
приймали блокатори РААС порівняно з етапом включення ( $p = 0,005$ ) та 3-місячним етапом ( $p = 0,025$ ). При цьому у контрольній групі не було ніякої різниці між початковим рівнем та 3-місячним, проте на 2-річному етапі відсоток пацієнтів, які приймали блокатори РААС, статистично значущо збільшився ( $p = 0,025$ ) (рис. 8).



**Рис. 8. Прийом блокаторів РААС по групах на різних етапах спостереження**  
**Fig. 8. RAAS blockers intake in groups at the different follow-ups**

Аналізуючи прийом аміодарону на різних етапах спостереження між групами, статистично значущої відмінності виявлено не було ( $p = 0,867$ ). Проте, при оцінці цього показника через 2 роки виявлено статистично його значуще зниження у групі РЧА порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Окремо у середині кожної з груп на 3-місячному етапі спостереження визначалось статистично значуще збільшення відсотку пацієнтів, які приймали аміодарон, в обох групах ( $p < 0,001$ ). У контрольній групі

показник залишився незмінним ( $p = 0,998$ ) на 2-річному етапі та статистично значущо збільшився порівняно з базовим рівнем ( $p < 0,001$ ). У групі РЧА спостерігалась схожа ситуація на 3-місячному етапі – значуще збільшення відсотка пацієнтів, які приймали аміодарон ( $p < 0,001$ ), але на 2-річному етапі статистично значуще зниження цього показника порівняно з 3 місячним етапом ( $p < 0,001$ ); порівняно з етапом включення у дослідження суттєвої різниці виявлено не було ( $p < 0,157$ ) (рис. 9).



**Рис. 9. Прийом аміодарону по групах на різних етапах спостереження**  
**Fig. 9. Amiodarone intake in groups at the different follow-ups**

Оцінюючи відсоток пацієнтів, які приймали інші ААП, виявлено статистично значуще зниження на 3-місячному етапі спостереження у групі РЧА ( $p = 0,002$ ) порівняно з групою контролю. Через 2 роки після включення у дослідження частка пацієнтів, які приймали інші ААП була майже у 5 разів меншою, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). При оцінці цього показника окремо для кожної з груп окремо виявлено, що у групі РЧА відсоток пацієнтів, які приймали інші ААП, залишався незмінним на 3-місячному етапі

порівняно з етапом включення ( $p = 0,083$ ). Але на 2-річному етапі спостереження зафіксовано статистично значуще зниження цього показника порівняно з 3-місячним етапом ( $p < 0,001$ ) та початковим рівнем ( $p < 0,001$ ). У той же час у контрольній групі на 3-місячному етапі відмічалось збільшення частоти прийому інших ААП ( $p = 0,003$ ) та цей рівень залишився майже незмінним через 2 роки ( $p = 0,998$ ); порівняно з етапом включення – статистично значуще збільшення ( $p = 0,003$ ) (рис. 10).

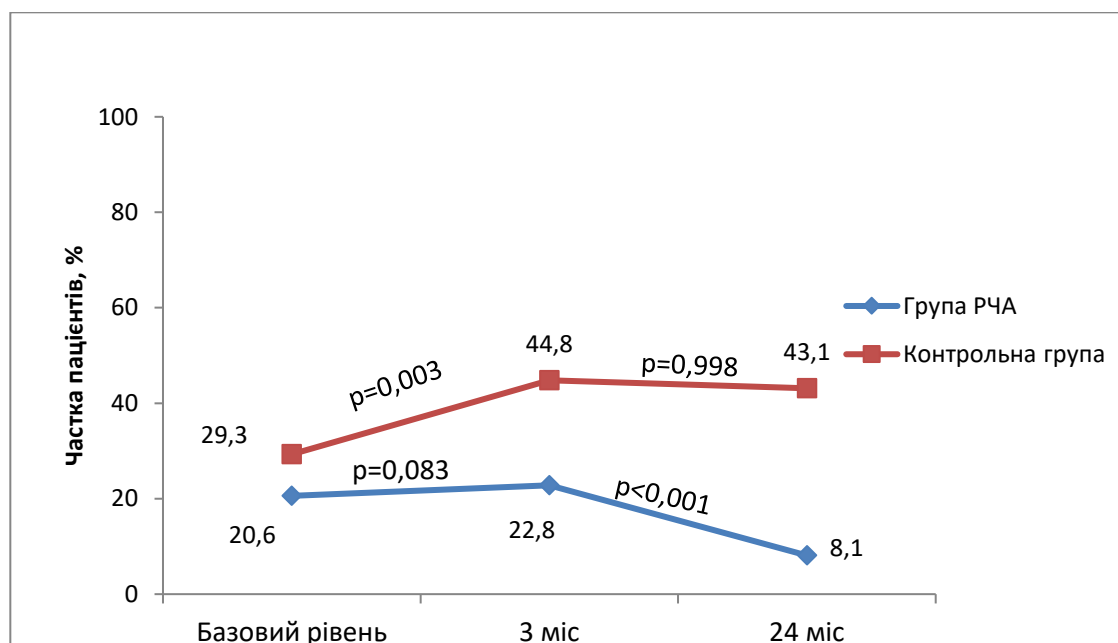


Рис. 10. Прийом інших ААП по групах на різних етапах спостереження

Fig. 10. Other AAD intake in groups at the different follow-ups

У групі РЧА не було знайдено статистично значущої відмінності за відсотком прийому всіх груп ААП на 3-місячному етапі спостереження загалом та виникненням рецидиву протягом 2 років: у підгрупі з рецидивом відсоток пацієнтів, який приймав ААП протягом цього періоду становив 92,2 %, у підгрупі без рецидиву – 95,8 % ( $p = 0,475$ ).

При оцінці відсотків пацієнтів, які приймали ОАК, на різних етапах спостереження виявлено, що у групі РЧА цей показник був статистично вищим порівняно з контрольною групою через 3 місяці після включення у дослідження ( $p < 0,001$ ), що є незмінним через 2 роки. Досліджуючи окремо показник у групі РЧА, зафіксовано статистично значуще

збільшення частоти прийому ОАК через 3 місяці після включення у дослідження ( $p < 0,001$ ), та його значуще зниження через 2 роки після того ( $p < 0,001$ ). Треба зауважити, що кількість пацієнтів, які приймали ОАК через 2 роки після абляції статистично значущо зросла майже у 1,5 рази ( $p < 0,001$ ). У контрольній групі через 3 місяці після включення у дослідження відмічалось статистично значуще збільшення частки пацієнтів, які приймали ОАК ( $p = 0,014$ ), але на 2-річному етапі цей показник значущо знизився ( $p = 0,025$ ). Порівняно з рівнем на етапі включення у цій групі через 2 роки частка пацієнтів, які приймали ОАК залишилась майже незмінною ( $p = 0,665$ ) (рис. 11).

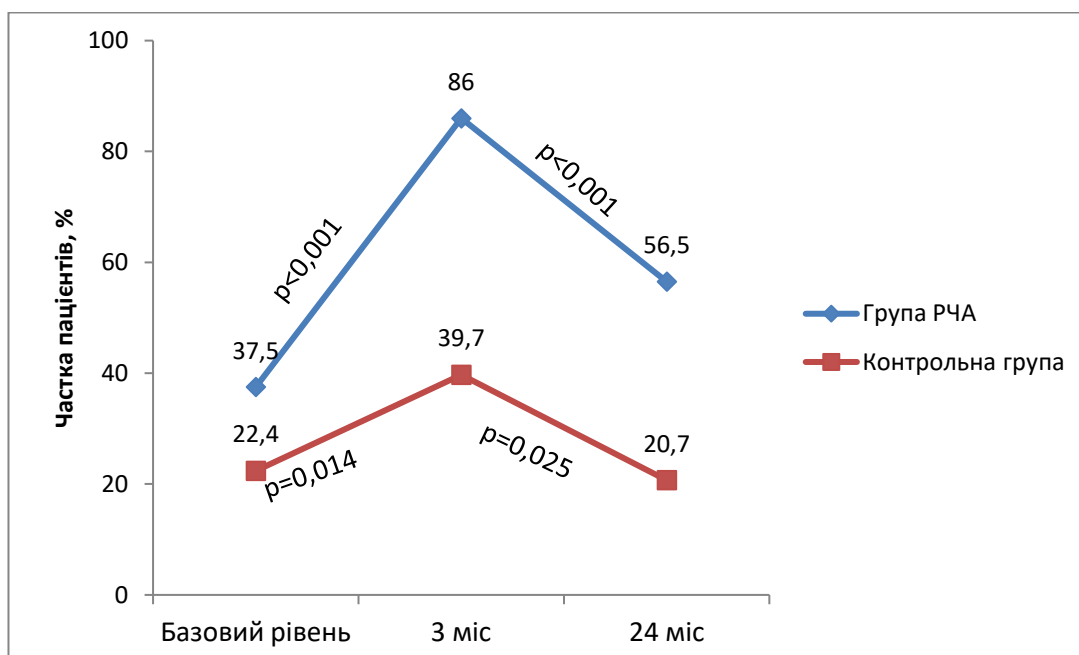


Рис. 11. Прийом ОАК по групах на різних етапах спостереження

Fig. 11. OAC intake in groups at the different follow-ups

Відсоток пацієнтів по групах, які приймали статини, через 3 місяці та 2 роки після включення у дослідження статистично значущо не змінився ( $z = 0,138$  та  $p = 0,209$  відповідно). При цьому у групі РЧА визначалось збільшення частки пацієнтів, які приймали статини на 3-місячному етапі порівняно з базовим рівнем ( $p < 0,001$ ), але к 2 рокам цей показник значимо знизився ( $p < 0,001$ ). Було встановлено, що у групі РЧА частка пацієнтів, яка приймає статини,

статистично значущо зросла порівняно з етапом включення у дослідження ( $p < 0,001$ ). У контрольній групі через 3 місяці та 2 роки виявлена схожа ситуація: спочатку статистично значущо збільшився відсоток тих, хто регулярно приймає статини ( $p = 0,014$ ), а потім значимо знизився ( $p = 0,025$ ). Проте при порівнянні показників етапу включення у дослідження та рівня через 2 роки статистично значущих відмінностей виявлено не було ( $p = 0,997$ ) (рис. 12)

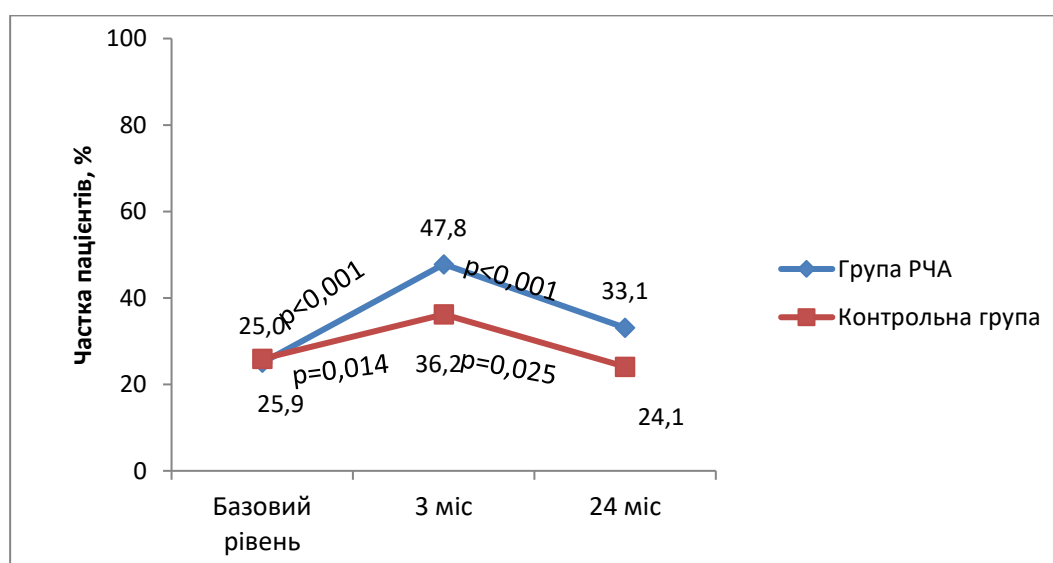


Рис. 12. Прийом статинів по групах на різних етапах спостереження

Fig. 12. Statins intake in groups at the different follow-ups

## ОБГОВОРЕННЯ

У нашому дослідженні прийом інших ААП збільшував шанс виникнення подій первинної кінцевої точки. У дослідженні EAST-AF, де вивчався ефект 90-денного прийому антиаритміків після РЧА з приводу ФП, були отримані дані щодо значущого зниження ризику рецидиву протягом перших 3 місяців після втручання порівняно з контрольною групою, але не мало впливу на серцево-судинні події та ризик рецидиву у тривалішій фазі [20]. При детальному вивченні дослідження, виявлено, що у нього було включено лише пацієнтів окремого регіону Японії, тож, на рішення щодо його використання результатів мають вплив расові розбіжності, і тільки 8,1 % пацієнтів мали СН. Амідарон отримували тільки 5,2 % пацієнтів, а всі інші – ААП I та інші препарати III класу (соталол, беприділ). Як зазначалось авторами, відсутність позитивного впливу на серцево-судинні події можуть бути пов'язані з побічними діями препаратів, проаритмогенним ефектом, особливо у літніх пацієнтів із структурними змінами серця. Результати нещодавнього багатоцентрового рандомізованого дослідження RACE 3 [21] продемонстрували високу ефективність тривалого застосування різних ААП для контролю ритму у пацієнтів з ФП та супутньою СН, більшість пацієнтів, які увійшли у дослідження, мали саме СН-зФВЛШ. Найчастіше з усіх ААП використовувався амідарон (46,3 %). Побічні ефекти терапії ААП виникали регулярно, але не були загрозливими та зникали після відміни препарату, при цьому амідарон відмінено було 7 % пацієнтів (5 % – флекаїнід, 22 % – соталол, 33 % – дронедазон). Епізодів шлуночкових проаритмічних ефектів зафіксовано не було. Порівняння з нашим дослідженням лімітовано тим, що середня тривалість існування ФП у RACE 3 становила всього 3 місяці, в той час, як більшість пацієнтів нашого дослідження мали багаторічне існування аритмії та повідомляли про неефективність декількох груп ААП до залучення у дослідження. Як зазначалось авторами у дослідженні POWDER AF [22], після появи катетерних абляцій для лікування ФП, у дослідженнях

вони завжди протиставляються фармакотерапії ААП, як чогось «нового» проти «старого». Але, як і в нашому дослідженні, зазвичай, ізоляція легеневих вен за допомогою абляції виконується після неефективного лікування ААП і дуже рідко первинно. Автори зазначають, що поєднання ААП та катетерної абляції є ефективною та безпечною стратегією лікування; таку комбінацію в рекомендаціях називають гібридним контролем ритму, що може знайти ширше застосування у клінічній практиці, ніж зазвичай очікується [4], особливо для пацієнтів із довготривалим існуванням ФП, попереднім неефективним контролем ритму за допомогою різних ААП, структурним ремоделюванням серця як результатом цього процесу та супутньою СН-зФВЛШ.

Наші отримані результати щодо позитивного впливу прийому бета-блокаторів, блокаторів РААС (ІАПФ/сартани), діуретиків на ризик виникнення рецидиву ФП через 2 роки після втручання підтверджуються одним із напрямків у лікуванні ФП – так званої концепції «випереджальної терапії». ФП є результатом або маркером структурного ремоделювання передсердь та тісно пов'язана з передсердною кардіоміопатією. Препарати, які впливають на процес ремоделювання передсердь, можуть запобігти виникненню ФП або її рецидуванню, діючи як нетрадиційні ААП [4, 23, 24]. Спостережуваний сприятливий ефект бета-блокаторів може бути результатом трансформації клінічно вираженої ФП у безсимптомну через контроль частоти серцевих скорочень під час пароксизмів [4, 24].

ІАПФ та блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) показали обнадійливі результати у профілактиці ФП у доклінічних дослідженнях. Як показали ретроспективні аналізи та дослідження, де ФП була попередньо визначеною вторинною кінцевою точкою, АПФ/БРА можуть запобігти виникненню ФП у пацієнтів з дисфункцією ЛШ, гіпертрофією ЛШ або артеріальною гіпертензією. Незважаючи на декілька позитивних маломасштабних проспективних досліджень і ретроспективних аналізів, більші рандомізовані клінічні

дослідження показали суперечливі результати і не змогли підтвердити роль АПФ або БРА у вторинній профілактиці ФП [4]. Результати нещодавно опубліковані результати рандомізованого дослідження щодо інтенсивного контролю артеріального тиску порівняно із стандартною терапією показали, що серед пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком досягнення систолічного артеріального тиску менше 120 мм рт. ст. призводило до нижчої частоти серйозних серцево-судинних подій і нижчої смертності від усіх причин, ніж орієнтація на систолічний артеріальний тиск менше 140 мм рт. ст. [25].

Позитивний вплив діуретиків, у першу чергу – антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), було показано також у пацієнтів із СН-зФВЛШ незалежно від базового статусу ФП [26]. АМР можна розглядати як багатообіцяючу «випереджальну терапію» для профілактики ФП у пацієнтів із супутніми захворюваннями серця [27].

У нашому дослідженні прийом статинів не мав суттєвого впливу на кінцеві точки, що відповідає даним опублікованих досліджень, але ця група препаратів розглядається як цікаві кандидати для «випереджальної терапії», оскільки роль запалення при ФП добре встановлена [28]. Однак, на даний час бракує адекватно розроблених клінічних досліджень для підтвердження цієї теорії. Конкретні групи пацієнтів, у яких статини можуть викликати зворотне ремоделювання, поки не визначені, але результати реєстру CARAF свідчать про те, що пацієнти з ФП, які вже приймають бета-блокатори, можуть отримати позитивний ефект від терапії статинами [29].

Загалом ФП збільшує ризик інсульту в п'ять разів, але ризик неоднорідний серед пацієнтів та залежить від наявності

специфічних факторів/модифікаторів [4]. У нашому дослідженні більше 2/3 пацієнтів мали показання до довготривалого прийому ОАК незалежно від результатів РЧА або ефективності фармакотерапії в утриманні синусового ритму, проте на довготривалому етапі спостереження ОАК приймали менше 1/3 групи фармакотерапії, що асоціювалось зі збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень. У групі РЧА цей показник був статистично значущо вищим – ОАК приймали 55,2% пацієнтів, що свідчить про збільшення прихильності пацієнтів до медикаментозної терапії після проведеного малоінвазивного втручання, що може бути обумовлене тісним контактом пацієнтів з висококваліфікованими членами «серцевої команди» (англ. Heart Team): кардіологами, хірургами-аритмологами, спеціалістами із серцевої недостатності.

## **ВИСНОВКИ**

1. РЧА ФП не впливає на призначення аміодарону на довготривалому періоді після втручання, але зменшує потребу у призначенні інших ААП у 1,5 рази.

2. Довготривалий прийом бета-блокаторів після втручання асоціюється зі зменшенням ризику виникнення подій первинної кінцевої точки у групі РЧА; у групі фармакотерапії прийом ОАК знижує цей ризик за рахунок зниження серцево-судинних подій.

3. Прийом діуретиків, бета-блокаторів, інгібіторів РААС протягом перших 3 місяців після втручання зменшує ризик рецидиву ФП на довготривалому етапі спостереження.

4. РЧА ФП асоціюється зі зменшенням потреби у призначенні діуретиків, бета-блокаторів, блокаторів РААС на довготривалому етапі спостереження після проведеного втручання.

## **REFERENCES**

1. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708789>.
2. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275–444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>.

3. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 104–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; 1–126. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
5. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation* 2016; 133: 1637–44. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406>.
6. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417–27. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707855>.
7. Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H, et al. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018; 52: 9–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0349-8>.
8. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305–16. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2019422>.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 1–128. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
10. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Circulation* 2021; 143: 1377–90. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991>.
11. Rattka M, Pott A, Kühberger A, Weinmann K, Scharnbeck D, Stephan T, et al. Restoration of sinus rhythm by pulmonary vein isolation improves heart failure with preserved ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Europace* 2020;22:1328–36. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euaa101>.
12. Alturki A, Proietti R, Dawas A, Alturki H, Huynh T, Essebag V. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19:18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-019-0998-2>.
13. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.022>.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
15. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial: Fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–413. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eus305>.
16. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: What should we do? *Eur Heart J* 2015;36:3250–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513>.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200m. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
18. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–92. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>.
19. McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>.
20. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 610–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv501>.



21. Al-Jazairi MIH, Nguyen B-O, De With RR, Smit MD, Weijs B, Hobbelt AH, et al. Antiarrhythmic drugs in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: results of the RACE 3 study. *EP Eur* 2021; 23: 1359–68. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euab062>.
22. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, et al. Pulmonary vein isolation with vs. without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with recurrent atrial fibrillation (POWDER AF): Results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 1429–37. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx666>.
23. Nguyen B-O, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Geelhoed B, Hobbelt AH, Hemels MEW, et al. Long-term outcome of targeted therapy of underlying conditions in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: data of the RACE 3 trial. *EP Eur* 2021; 3: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euab270>.
24. Kagawa Y, Fujii E, Fujita S, Ito M. Association between left atrial reverse remodeling and maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2020; 35: 239–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01475-1>.
25. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021; 384: 1921–30. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901281>.
26. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial. *JACC Hear Fail* 2018; 6: 689–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.005>.
27. Neefs J, van den Berg NWE, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol* 2017; 231: 155–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>.
28. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1744–53. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507750>.
29. Humphries KH, Lee M, Sheldon R, Ramanathan K, Dorian P, Green M, et al. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J* 2007; 154: 908–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.07.015>.

**PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE  
WITH RETAINED LEFT VENTRICULAR EFFICIENCY AND ASSOCIATED ATRIAL  
FIBRILLATION DEPENDING ON THE METHOD OF HEART RHYTHM CONTROL**

*Zolotarova Tetiana<sup>B,C,D</sup>, Bilchenko Oleksandr<sup>A,F</sup>, Volkov Dmytro<sup>A</sup>, Pasyura Igor<sup>E,F</sup>,  
Prylutska Kateryna<sup>F</sup>*

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

---

**Introduction.** Only small studies in selected centers have examined the effect of rhythm control strategy, including catheter ablation, on major cardiovascular events, mortality in patients with long-term atrial fibrillation and concomitant chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and features of pharmacotherapy.

**The aim.** To study the peculiarities of pharmacotherapy in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and concomitant atrial fibrillation over a long period of observation, depending on the implementation of a rhythm control strategy: radiofrequency ablation or pharmacotherapy and their impact on endpoints.

**Materials and Methods.** The study included 194 patients with a mean age of  $59.3 \pm 8.5$  years with atrial fibrillation and concomitant heart failure with preserved left ventricular ejection fraction I–III of the NYHA functional class. Patients were divided into 2 groups: 136 patients who underwent radiofrequency ablation, and 58 patients in the control group who did not undergo intervention and continued antiarrhythmic pharmacotherapy. The patients were compared according to the main clinical and demographic indicators. An assessment was made of the characteristics of pharmacotherapy and different stages of observation by group and its impact on endpoints.

**Results.** In the control group, the use of antiarrhythmic drugs other than amiodarone and oral anticoagulants at the baseline of the study was associated with the primary endpoint. The chance of its occurrence was 3.9 times higher among patients taking other antiarrhythmic drugs (odds ratio–3.949, 95 % confidence interval 1.198–13.013) and 1.8 times lower among patients taking anticoagulants (odds ratio - 0.556, 95 % confidence interval 0.399–0.965). In the ablation group, the chance of a primary endpoint event occurring was 3.1 times higher among patients taking diuretics at 2-year follow-up (odds ratio –3.130, 95 % confidence interval 1.111–8.824), and beta-blockers were associated with 3.4 times lower chance of these

events (odds ratio – 0.296, 95 % confidence interval 0.128–0.688). In the ablation group, there was a statistically significant decrease in the percentage of patients requiring diuretics 2 years after inclusion in the study compared with the 3-month stage ( $p < 0.001$ ) and the inclusion stage ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Long-term use of beta-blockers after intervention is associated with a reduced risk of primary endpoint events in the ablation group. Taking diuretics, beta-adrenergic receptors, and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors during the first 3 months after the intervention reduces the risk of atrial fibrillation recurrence in the long-term follow-up period in the ablation group.

**KEY WORDS:** heart failure, preserved ejection fraction, radiofrequency ablation, pharmacotherapy, atrial fibrillation

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Tetiana Zolotarova**, Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation of School of Medicine V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: tatiana.zolotarova@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0001-6226-6769

**Oleksandr Bilchenko**, MD, PhD, Full Professor of Department of Internal Medicine of School of Medicine V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: bilchenko.post@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3313-2547

**Dmytro Volkov**, MD, PhD, Senior Researcher, Head of the department of ultrasound and clinical-instrumental diagnostics and minimally invasive interventions SI «Zaycev V. T. Institute of General and Urgent surgery NAMS of Ukraine», 1, Balakirev's entrance, Kharkiv, Ukraine, 61103; e-mail: zair1972@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3690-1308

**Igor Pasyura**, medical director, Physician neuropathologist, Candidate of medical sciences, Kharkiv Clinical Hospital by Railway Transport № 1 of the Branch « Health Center» of the Joint-Stock Company «Ukrainian Railways», 5, Balakireva Lane, Kharkiv, Ukraine, 61103; e-mail: igor.pasyura@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5732-5506

**Kateryna Prylutska**, Deputy medical director, Physician of functional diagnostics, Kharkiv Clinical Hospital by Railway Transport № 1 of the Branch « Health Center» of the Joint-Stock Company «Ukrainian Railways», 5, Balakireva Lane, Kharkiv, Ukraine, 61103; e-mail: priluckaja21031983@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4555-3245

#### *For citation:*

**Zolotarova T, Bilchenko O, Volkov D, Pasyura I, Prylutska K.** PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE WITH RETAINED LEFT VENTRICULAR EFFICIENCY AND ASSOCIATED ATRIAL FIBRILLATION DEPENDING ON THE METHOD OF HEART RHYTHM CONTROL. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022; 44:90–107. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-07

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Отримано: 09.02.2022*

*Прийнято до друку: 29.04.2022*

*Received: 02.09.2022*

*Accepted: 04.29.2022*

## СУЧАСНІ МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОГО СЛУХОПРОТЕЗУВАННЯ

*Панченко Т. Ю.*

**Резюме.** Останніми роками кількість хворих із порушеннями слуху у всьому світі постійно збільшується. За оцінками ВООЗ, невирішена проблема втрати слуху щорічно коштує світові 980 млрд дол. США. В даний час значно збільшилася кількість дітей і дорослих з сенсоневральною приглухуватістю.

**Мета** – дослідити наслідки порушення слуху у людини та описані хірургічні методи вирішення даної проблеми на основі наукового аналізу сучасних літературних даних.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексний пошук релевантних літературних джерел у грудні 2021 року за допомогою електронних баз даних PubMed, EMBASE, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine Clinical Trials, Research Gate та Cocharane Library.

**Результати.** Незважаючи на високо технологічні діагностичні можливості сучасної медицини, вивчення етіології, профілактики та корекції різноманітних порушень слуху у людини різного віку займає першорядну роль у сучасній медичній спільноті. Слухові апарати не в змозі передати весь спектр звукової палітри людині, яка слабо чує. При проведенні аналізу вивченої літератури сучасними хірургічними методами корекції порушень слуху являються кохлеарна імплантація, кістково-провідна система звукопроведення та ствомозкова імплантація. Кожний метод має переваги, показання та особливості реабілітації. Відновлення слуху глухій дитині/дорослій людині – це результат командної роботи психологів, сурдологів, отохірургів/нейрохірургів, анестезіологів, інженерів та реабілітологів.

**Висновки.** Слух відіграє одну з найважливіших ролей у формуванні та розвитку суспільства, передачі накопичених знань від покоління до покоління, через формування навиків мовлення та спілкування. Для своєчасного виявлення порушень слуху, своєчасної корекції та вживання реабілітаційних заходів лікар-педіатр, сімейний лікар повинні володіти знаннями корекції порушень слуху з урахуванням сучасних медичних та цифрових технологій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** сенсоневральна приглухуватість, середній отит, слухопротезування, кохлеарна імплантація, система кісткового проведення звуків, ствомозкова імплантація

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

*Панченко Тетяна Юрівна*, к.мед.н., завідувач кафедри ЛОР-хвороб медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: tanjapan2011@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0912-4101>

### Для цитування:

**Панченко Т.Ю.** СУЧАСНІ МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОГО СЛУХОПРОТЕЗУВАННЯ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44; С. 108–118. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-08

### ВСТУП

Останніми роками кількість хворих із порушеннями слуху у всьому світі постійно збільшується [1, 2, 3]. У структурі причин приглухуватості у дітей за останні десятиліття відбулися значні зміни. У минулі роки серед причин дитячої приглухуватості та глухоти чільне місце займали запальні захворювання органу слуху. В даний час значно збільшилася кількість дітей і дорослих з сенсоневральною приглухуватістю [4, 5,

6]. За даними В. С. Кузнецова та Ю. М. Нікітіна, у структурі причин приглухуватості кохлеарний неврит займає провідне місце – 79,3 %, друге місце – адгезивний отит – 9,8 %, третє місце – хронічний гнійний середній отит – 8,7 %, четверте – отосклероз [6]. Розвиток оториноларингології як науки, науково-технічний прогрес, розвиток аудіології, поява нових методів дослідження органу слуху підняли на новий ступінь уваги клініцистів до проблем сенсоневральної приглухуватості [7]. Сенсоневральна при-

глухуватість – захворювання насамперед поліетіологічне [1, 6, 7]. Сенсоневральна приглухуватість ділиться на спадкову, вроджену та набуту [8, 9]. Причиною спадкової сенсоневральної приглухуватості є різні генетичні відхилення, що передаються від покоління до покоління [10, 11, 12]. Вроджена сенсоневральна приглухуватість формується в утробі матері, її причинами є різні захворювання матері: грип, краснуха, епідемічний паротит, хвороби нирок, діабет, прийом ототоксичних препаратів і резус-конфлікт [13, 14, 15]. Вплив несприятливих ендо- та екзогенних факторів на плід, що призводить до порушення розвитку слухового аналізатора, особливо небезпечний у першій третині вагітності (до 13 тижнів) [16].

#### **МЕТА**

Дослідити наслідки порушення слуху у людини та описані хірургічні методи вирішення даної проблеми на основі наукового аналізу сучасних літературних даних.

#### **МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ**

Проведено комплексний пошук релевантних літературних джерел у грудні 2021 року за допомогою електронних баз даних PubMed, EMBASE, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials, ResearchGate та Cocharane Library. В процесі пошуку використані наступні медичні предметні рубрики та ключові слова: «поширеність порушення слуху», «етіологія сенсоневральної приглухуватості», «хірургічні методи лікування порушень слуху» тощо. Отже у даній огляд включено 22 статті, де відображені сучасні методи діагностики слухових порушень, методи їх корекції та реабілітації.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У структурі захворювань ЛОР-органів вроджена сенсоневральна приглухуватість займає особливе місце. За даними ВООЗ (2021 р.), понад 5 % населення світу, або 430 мільйонів людей, потребують реабілітації для вирішення проблеми «інвалідизуючої» втрати слуху (432 мільйони дорослих та 34 мільйони дітей). За оцінками до 2050 р понад 700 мільйонів

осіб, або кожна десята, матимуть інвалідизуючу втрату слуху. Дану втрату слуху у вусі вважають такою, якщо перевищено поріг 35 децибел [2].

Відомо, що глибоке порушення слуху надає серйозний, а нерідко згубний вплив як на зрілу людину, так і на її особистість, що тільки формується, і його сім'ю. Це стосується як вроджено глухих дітей, так і дорослих, підлітків, які раптово або поступово втрачали слух. У зв'язку з втратою слуху відбувається грубе порушення зв'язку з соціумом та культурою як джерелами розвитку. Так само грубо порушується зв'язок батьків з дитиною на ранніх етапах у зв'язку з тим, що дорослий носій культури і цінностей не має способів передачі соціального досвіду дитині, яка не може придбати її спонтанно, на відміну від дитини, що нормально розвивається [19].

Слух відіграє у процесі розвитку людини дуже важливу роль. Тому при вродженій глухоті без спеціального навчання дитина залишається німою, при втраті слуху у віці 2–3-х років вона дуже швидко втрачає мову, яка була сформована у неї на слуховій основі. Якщо втрата слуху відбувається у шкільному віці чи пізніше, людина неспроможна повноцінно спілкуватися, так як вона не розуміє звернене до неї усне мовлення [20].

Протягом тривалого часу для навчання людей з порушеним слухом науковці намагалися знайти доступні засоби, які могли б покращити їх слухове сприйняття. Для них вигадували та використовували різні пристосування, наприклад: рупори, морські раковини, розтруби, слухові трубки, слухові ріжки тощо. «Винахід телефонного апарату в 1876 році і вугільного мікрофону здійснив справжню революцію в техніці зв'язку і мало істотний вплив на конструювання спеціальних приладів для глухих людей. Німецький винахідник Wernervon Siemens у 1878 році створив перший слуховий апарат «Phonophor», призначений для людей, що слабо чують. Бурхливий розвиток електроакустики, що почався в 20-х роках минулого століття, призвів до майже повного витіснення застосовуваних раніше слухових трубок електронними звукопідсилюючими апаратами індиві-

дуального і колективного користування. Слухові апарати в ті часи були великих розмірів, досить важкі, що не дозволяло застосовувати їх для щоденного використання [21].

До середини 90-х років ХХ століття абсолютно всі слухові апарати були аналоговими, функція яких спочатку зводилася до простого посилення сигналу, отриманого з мікрофона. Слухові апарати нового покоління з цифровою обробкою сигналу відкрили зовсім інші можливості слухопротезування, реалізувати які раніше за допомогою традиційних аналогових технологій було неможливо. Удосконалення індивідуальних слухових апаратів (як і іншої звукопідсилювальної апаратури) продовжується і в даний час. Проте навіть у найсучасніших слухових апаратах глуха людина не може повноцінно чути мову. В основному вони сприяють слухозоровому сприйняттю мови (коли дитина слухає і бачить губи того, хто говорить) і розширенню його уявлень про

звуки навколишнього світу. У зв'язку з цим продовжуються наукові розробки та дослідження в галузі сурдотехніки, спрямовані на пошук більш досконалих технічних засобів допомоги глухим із залученням фахівців різних областей [17].

Вухо людини сприймає звукові коливання у діапазоні від 16 до 20000 Гц (коливання менше 16 Гц (інфразвуки) та більше 20000 Гц (ультразвуки) не сприймаються слуховим апаратом людини) [1].

Розрізняють два відділи слухової системи:

**Периферичний відділ** – проведення звукової хвилі до волоскових клітин внутрішнього вуха, де відбувається перетворення звуків у нервові імпульси. **Центральний відділ** включає проведення імпульсів по слуховому нерву в складі VIII пари черепно-мозкового нерву до слухового центру скроневої долі головного мозку [1]. Периферичний відділ слухового аналізатору представлений на рисунку 1.



**Рис. 1. Периферичний відділ слухового аналізатору [30]**

**Fig. 1. The peripheral auditory system [30]**

До рецепторного апарату (волоскових клітин) звуки передаються повітряним та кістковим шляхом. Повітряний шлях передачі звуку включає проведення звукової хвилі через зовнішній слуховий

прохід, структури середнього вуха (коливання молоточка, коваделка та стремінця визивають коливання рідини у внутрішньому вусі, за рахунок чого відбувається подразнення волоскових

клітин). Цей шлях передачі звуку є фізіологічним для людини [21].

При кістковому проведенні звук передається у внутрішнє вухо кістками черепа, минаючи зовнішнє та середнє вухо. Ці коливання (вібрація) приводять до підвищення тиску в сходах присінку

равлика. Внаслідок цього відбувається зміщення базилярної мембрани та подразнення волоскових клітин слухового нерву, як і при повітряній передачі звукової хвилі [21]. Шляхи передачі звукової хвилі наведені на рис. 2.



**Рис. 2. Шляхи проведення звукової хвилі до рецепторів слухового нерву [21]**

**Fig. 2. Pathway of a sound wave to the receptors of the auditory nerve [21]**

Сучасні хірургічні методи слухопротезування – це кохлеарна імплантація (КІ), імплантація системи кісткової провідності та стовбурова імплантація.

Кохлеарна імплантація – це комплексна система заходів, спрямована на повноцінну соціальну адаптацію дітей та дорослих з глибокою втратою слуху. Вона включає відбір пацієнтів; хірургічне втручання з метою відновлення слухового відчуття шляхом електричної стимуляції волокон слухового нерва. І останній, а також «найважливіший і триваліший етап після проведення КІ – це реабілітація, основними завданнями якої є підключення мовного процесора та педагогічна робота з ним запланована у різних напрямках, у тому числі і з підготовки його до спілкування в суспільстві тих, хто чує [1, 17, 22]. Про те, що електрична стимуляція може викликати звукові відчуття, стало відомо на початку XIX століття завдяки італійському фізику та фізіологу Alessandro Volta, який помістив пластини з цинку та міді в кислоту, щоб отримати безперервний електричний струм. Після цього робилися численні спроби знайти способи електродного протезування

равлика у тварин і людей, проте це вдалося тільки в 1957 році французьким ученим Djourno і Eyries [17].

Вони ввели у внутрішнє вухо одноканальний імплант, який дозволяв визначити лише наявність звуку. Далі з'явилися спроби проведення операції з декількома електродами. Проте найбільш значний внесок у розвиток КІ вніс G. Clark, який довгі роки працює в Австрії над проблемою створення багатоканального пристрою. «Кохлеарний імплант – це електронний пристрій, що виконує функції пошкоджених або відсутніх волоскових клітин равлика, що відповідають за забезпечення електричної стимуляції зберігаючих нервових волокон» [22, 23]. Спрямований мікрофон вловлює звуки навколишнього світу і після перетворення їх в електричні сигнали передає їх у мовний процесор. У мовному процесорі здійснюється частотний аналіз сигналу і його кодування відповідно до обраної стратегії. Закодована звукова інформація передається з мовного процесу на передавальну котушку. Від неї сигнали у вигляді радіохвиль передаються через шкіру на приймач/стимулятор, де вони трансформуються в електричні імпульси.

Потім електричні імпульси по електричній решітці надходять у внутрішнє вухо, де здійснюється стимуляція волокон слухового нерва. Далі, по слуховому нерву звукова інформація передається в головний мозок, де сприймається як звук. Таким чином, стає можливим сприйняття не тільки звуків навколишнього світу, а й мови. Не кожному глухому пацієнту можливе проведення кохлеарної імплантації. Необхідно пройти численні доопераційні діагностичні дослідження, які дозволять визначити, чи може даний пацієнт стати кандидатом для проведення КІ [24].

Діагностика проводиться за участю фахівців різних галузей знань:

– консультація сурдолога для проведення отологічного огляду та необхідних аудіологічних та електрофізіологічних досліджень:

- дослідження викликаної отоакустичної емісії,
- акустична імпедансометрія,
- дослідження слухових;

– консультація отоневролога для отримання висновку про стан вестибулярного апарату та показання до КІ;

– консультація невропатолога для визначення неврологічного статусу пацієнта з проведенням електроенцефалографічного дослідження (ЕЕГ);

– проведення обов'язкових клінічних тестів:

- промоніторіальне тестування (для дорослих) – висновок про наявність функціонально збережених волокон слухового нерва,
- магнітно-резонансна томографія скроневих кісток,
- комп'ютерна томографія скроневих кісток (висновок про прохідність барабаних сходів);
- сурдопедагогічне та психологічне обстеження для визначення загального та мовного рівня розвитку дитини, для виявлення умінь та навичок слухового сприйняття мови та немовних звучань, ефективності використання слухових апаратів.

Мета хірургічного етапу КІ – розміщення внутрішньої частини кохлеарного імпланту, включаючи встановлення

приймача/стимулятора та вживлення електродного ланцюжка в равилик. Підключення мовного процесора здійснюється через 4–6 тижнів після операції. До підключення пацієнт повинен пройти додаткове обстеження у хірурга для оцінки стану післяопераційного шву та можливості використання мовного процесора. Під час налаштування мовного процесора визначаються параметри порогового рівня (мінімальне значення електростимуляції, при якому людина починає чути) і комфортного рівня (максимальне значення електростимуляції, при якому виникає відчуття гучного звуку без дискомфорту). При подачі стимулів на кожен електрод від пацієнта потрібна реакція у відповідь. Доросла людина, аналізуючи свої відчуття, повідомляє їх оператору, який займається налаштуванням електродів, а у дитини повинна бути вироблена умовна рухова реакція на звук (у відповідь на сигнал маленька дитина надягає кільце на стрижень піраміди, кладе кубик тощо) [24, 25].

Пізніше для уточнення режиму налаштування у імплантованої дитини бажано сформувати такі вміння: визначення сили звучання (голосно/тихо); кількості звучань; тривалості звучань (довго/коротко), висоти звучань (високо/низько) тощо. Необхідно зазначити, що з педагогічної точки зору, проведення КІ за наявності медичних показань та відсутності протипоказань можливе всім глухим дітям, для яких використання індивідуальних слухових апаратів виявляється неефективним. Це стосується і глухих дітей зі складною структурою порушень. Їм після проведення КІ також стають доступними майже всі звучання [1, 24].

Тривалий час КІ проводилась лише на одне вухо (моноурально). Це пов'язано з високою ціною системи КІ. Перша бінауральна кохлеарна імплантація (одночасно на обидва вуха) була проведена в 1996 році. В 1998 році вперше бінаурально проімплантовано дитину. Бінауральна КІ забезпечує більш ефективно та природне сприйняття звуків. В сучасному світі в розвинених країнах після ретельного відбору кандидатів на КІ при повній глухоті проводиться бінауральна кохлеарна імплантація дитині



віком від 1 року, що дозволяє скоротити шлях реабілітації дитини до слухового середовища. Дитина, яку проімплантовано у ранньому віці одразу потрапляє до мовного середовища та навчається «з перших вуст» своїх батьків [25, 26].

Для проведення КІ не повинно бути вроджених вад вуха, хронічних

деструктивних захворювань вуха (холестеатоми, хронічних отитів) [24, 25].

При наявності розладів вроджених/набутих анатомічних дефектів зовнішнього, середнього, внутрішнього вуха застосовується метод кісткового проведення звуків [13, 27]. Принцип роботи кісткового проведення звуків наведено на рис. 3.



**Рис. 3. Система кохлеарної імплантації [27]**

**Fig. 3. Cochlear implant system [27]**

У ході малоінвазивної хірургічної процедури у скроневу кістку встановлюється титановий штифт, що імплантується, з приєднаною до нього зовнішньою опорою, яка виводиться назовні через шкірний покрив. Ця опора є кріпленням для зовнішнього звукового процесора. Звуковий процесор вловлює звуковий сигнал, обробляє його і перетворює на вібрацію. Вібрація передається через опору на імплант кісткового апарату та далі безпосередньо на кісткову тканину. Титанові імпланти-штифти мають ряд характеристик, що сприяють досягненню найкращого результату від застосування системи та максимальної задоволеності користувача.

Титановий штифт має спеціальне покриття, що сприяє покращеній початковій стабільності імпланту, прискоренню процесу осеоінтеграції, і, швидше, підключенню звукового процесора після проведення операції [26, 27].

Кісткова система проведення звуків (титановий імплант представлений на рис. 4) є єдиним методом відновлення слуху при таких захворюваннях як синдром Трітчера-Коллінза, синдром Гольдехара, синдром Дауна, атрезія різного ступеню зовнішнього вуха, некласифіковані аномалії розвитку вуха. Також це єдиний вибір для проведення слухопротезування пацієнтам, які мають хронічні рецидивуючі отити [21, 27].



**Рис. 4. Система кісткового проведення звуків [27]**

**Fig. 4. The system of bone conduction of sounds [27]**



**Стволомозкова слухова імплантація** – це метод відновлення слуху у глухих пацієнтів, яким неможливе або недоцільне проведення операції кохлеарної імплантації. [28]

До цих пацієнтів належать:

- діти та дорослі з повною або значною осифікацією (окостенінням) равлика (наприклад, при втраті слуху внаслідок менінгіту);

- діти та дорослі, у яких пошкоджені слухові нерви (після видалення пухлини при двосторонній неврині слухового нерва, внаслідок черепно-мозкової травми);

- діти, у яких відсутні (аплазія) або значно недорозвинені равлики та/або слуховий нерв. [28]

Для таких пацієнтів розроблений стволомозковий слуховий імплант (СМСІ, auditorybrainstemimplant – ABI) [28].

На відміну від кохлеарного імпланту СМСІ впроваджується не в равлик, а у підкоркові центри мозку (кохлеарні ядра), розташовані за равликом і слуховим нервом [29].

Пристрій та принцип дії СМСІ: зовнішня частина СМСІ така сама, як у КІ. Внутрішня частина загалом також подібна, але відрізняється форма носія електродів. Зовнішня та імплантована частини стовбуромозкового слухового імпланту СМСІ, також як КІ, передає звукову та мовленнєву інформацію напряму в слухові центри мозку за допомогою перетворення звуків на кодовану послідовність електричних імпульсів. Тобто СМСІ стимулює слухові підкіркові центри (кохлеарні ядра) мозку, а не слуховий нерв, як це робить кохлеарний імплант [28].

В 1979 році був розроблений перший СМСІ в Інституті вуха (США) для пацієнта, у якого були пошкоджені слухові нерви при видаленні пухлин, що утворилися на цих нервах (нейрофіброматоз 2 типу). Вперше с 1992 – стали проводитися операції з серійно виробленими СМСІ пацієнтам з нейрофіброматозом 2 типу, у яких ушкоджувалися слухові нерви при видаленні пухлин. З 1997 року у Європі дозволено проводити операції стволомозкової слухової імплантації дітям з пошкодженими слуховими нервами або аномалією/осифікацією

равлика. У США першу операцію із СМСІ 3-річній дитині з аномалією равлика зробили у 2013 р. після неефективної кохлеарної імплантації [28, 29].

Стволомозкова слухова імплантація складається з 3-х етапів, як і кохлеарна імплантація [28].

Передопераційне діагностичне обстеження та відбір пацієнтів-кандидатів на операцію. Включає стандартний набір обстежень для кохлеарної імплантації та додатково МРТ равлика та мозку в області мосто-мозочкового кута. Проводиться в нейрохірургічному стаціонарі та центрі кохлеарної імплантації [28].

Нейрохірургічна операція стовбуромозкової імплантації. Проводиться під загальною анестезією у нейрохірургічному стаціонарі. Операція триває кілька годин, після операції пацієнт перебуває у стаціонарі під наглядом лікарів 2–3 тижні [28, 29].

Післяопераційна слухоречова реабілітація. Проводиться у центрі кохлеарної імплантації. Також як і у пацієнтів з КІ післяопераційна реабілітація включає підключення, програмування, налаштування процесора СМСІ, розвиток слухового сприйняття з СМСІ, у дітей також включає розвиток рідної мови та мови навчання близьких пацієнта до розвитку слуху та мовлення в домашніх умовах. Післяопераційна слухова реабілітація пацієнтів із СМСІ має особливості порівняно з пацієнтами після кохлеарної імплантації. У пацієнтів із СМСІ повільніше налаштовують процесор, вони повільніше адаптуються до нових слухових відчуттів. [29]

## **ВИСНОВКИ**

Слух відіграє одну з найважливіших ролей у формуванні та розвитку суспільства, передачі накопичених знань від покоління до покоління, через формування навиків мовлення та спілкування. Для своєчасного виявлення порушень слуху, своєчасної корекції та вживання реабілітаційних заходів лікар-педіатр, сімейний лікар повинні володіти знаннями корекції порушень слуху з урахуванням сучасних медичних та цифрових технологій.

У зв'язку з розвитком та модернізацією медичних технологій, а саме методу

багатоканальної кохлеарної імплантації, стовбуромозкової імплантації, застосування системи кісткового проведення звуку стає можливим, очевидним факт відновлення повноцінного життя в соціальному просторі людині з втратою слуху. Висока вартість сучасних цифрових слухових систем потребує державної підтримки процедури забезпечення

цифровими слуховими системами пацієнтів та формування політики, яка спрямована на підготовку фахівців для забезпечення лікування дітей та дорослих із втратою слуху.

#### **ФІНАНСУВАННЯ**

У авторів відсутні додаткові джерела фінансування.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Таварткиладзе ГА. Руководство по клинической аудиологии. М. : Медицина; 2013. 674 с.
2. Глухота и потеря слуха. Информационный бюллетень ВОЗ. 2021;300:5. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>.
3. Яшан АИ, Хоружий ИВ. Влияние погибших лимфоцитов секрета среднего уха на развитие сенсоневральной тугоухости при остром среднем отите. Вестник Оториноларингологии. 2015; 1: 17–20. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino201580117-20>.
4. Заболотний ДІ, Мітін ЮВ, Безшапочний СБ, Дєєва ЮВ. Оториноларингологія: підручник. К.: ВСВ «Медицина» 2017; 472с.
5. Kasemodel ALP, Costa LEM, Monsanto RDC, Tomaz A, Penido NO. Sensorineural hearing loss in the acute phase of a single episode of acute otitis media. Braz J Otorhinolaryngol. 2020 Nov–Dec; 86 (6): 767–773. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.06.001>. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31324458.
6. Monsanto RDC, Schachern P, Paparella MM, Cureoglu S, Penido NO. Progression of changes in the sensorial elements of the cochlear and peripheral vestibular systems: The otitis media continuum. Hear Res. 2017; 351: 2–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.05.003>.
7. Марушкин ДВ, Марушкина ГИ. Сенсоневральная тугоухость у детей: этиопатогенез, диагностика и методы лечения. Лекарственный вестник. 2007;3:24–28.
8. Dyachenko P, Dyachenko A, Smiianova O, Kurhanskay VA, Efremin R. Ukrainian priorities for herpesvirus infections that affect the central nervous system. Wiad Lek. 2018; 71 (7): 1289–1294. PMID: 30448798.
9. Холматов ДИ. Соотношение кондуктивного и нейросенсорного компонента тугоухости у больных с нарушением слуха [диссертация]. Душанбе: Душанбе. 2013. 241 с.
10. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004 Sep; 68 (9): 1193–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.04.013>. PMID: 15302152.
11. Yehudai D, Shoenfeld Y, Toubi E. The autoimmune characteristics of progressive or sudden sensorineural hearing loss. Autoimmunity. 2006 Mar; 39 (2): 153–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/08916930500499599>. PMID: 16698672.
12. Холматов ДИ, Махамадиев АА, Бободжонов РУ. Значение аудиометрии в расширенном диапазоне частот в ранней диагностике сенсоневральной тугоухости. Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных патологий в детской оториноларингологии: сб. тез. 2-й науч.-практ. конф. Ташкент. 2012. с. 125–126.
13. Косаковський АЛ, Юрочко ФБ. Дитяча отологія. Навчально-методичний посібник. Львів: Мс; 2017. 86 с.
14. Charrier JB, Tran Ba Huy P. Surdités brusques idiopathiques [Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a review]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2005 Feb; 122 (1): 3–17. French. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0003-438x\(05\)82312-6](https://doi.org/10.1016/s0003-438x(05)82312-6). PMID: 15851940.
15. Тимен ГЭ, Голод АН. Возможности пороговой регистрации слуховых вызванных потенциалов для диагностики смешанной тугоухости у детей. Вестник оториноларингологии. 2004;6:139–142.
16. Rosenthal LS, Fowler KB, Vorpana SB, Britt WJ, Pass RF, Schmid SD, Stagno S, Cannon MJ. Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection. Pediatr Infect Dis J. 2009 Jun; 28 (6): 515–20. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318198c724>. PMID: 19483517; PMCID: PMC2757789.
17. Семенова КО. Кохлеарная имплантация как средство помощи глухим детям. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2016; 7 (1): 38–42.
18. Центр слуху Ауріс, проблеми слуху. [інтернет]. [цитуються з 2022 Feb 19]. Available from: <https://www.auris.com.ua/uk/gluhota-i-vtrata-sluhu>.

19. Amaral MSAD, Reis ACMB, Massuda ET, Hyppolito MA. Cochlear implant revision surgeries in children. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019 May-Jun; 85 (3): 290–296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.01.003>. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29496369.
20. Sladen DP, Gifford RH, Haynes D, Kelsall D, Benson A, Lewis K, Zwolan T, Fu QJ, Gantz B, Gilden J, Westerberg B, Gustin C, O'Neil L, Driscoll CL. Evaluation of a revised indication for determining adult cochlear implant candidacy. *Laryngoscope.* 2017 Oct; 127 (10): 2368–2374. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.26513>. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28233910; PMCID: PMC6145808.
21. Косаковський АЛ, Юрочко ФБ. Дитяча отологія. Навчально-методичний посібник. Львів: Мс; 2017. 257 – с.
22. Миронова ЭВ, Сатаева АИ, Фроленкова ИД. Развитие речевого слуха у говорящих детей после кохлеарной имплантации. *Дефектология.* 2005; 1: 57–64.
23. Roditi RE, Poissant SF, Bero EM, Lee DJ. A predictive model of cochlear implant performance in postlingually deafened adults. *Otol Neurotol.* 2009 Jun; 30 (4): 449–54. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31819d3480>. PMID: 19415041.
24. Янова ЮК, Дайхеса НА. Предоперационное обследование и хирургическое лечение пациентов с сенсоневральной тугоухостью IV степени и глухотой: клинические рекомендации. М.; 2015. 8 с.
25. Suckfüll M; Hearing Loss Study Group. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2002 Dec 7; 360 (9348): 1811–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11768-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11768-5). Erratum in: *Lancet.* 2003 May 31; 361 (9372): 1916. PMID: 12480357.
26. Королева И. Кохлеарная имплантация глухих детей и взрослых (электродное протезирование слуха). СПб.: КАРО, 2012.
27. Миронюк Б., Хоменко М. Імплантовані системи кісткової провідності звуку. *Медицина світу,* 2017;(10). Доступний з: <http://msvitu.com/archive/2017/october/article-2.php>.
28. Komune N, Yagmurlu K, Matsuo S, Miki K, Abe H, Rhoton AL Jr. Auditory brainstem implantation: anatomy and approaches. *Neurosurgery.* 2015 Jun; 11 Suppl 2: 306–20; discussion 320–1. DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000736>. PMID: 25793729.
29. Experts map surgical approaches for auditory brainstem implantation [document on the Internet]. *Health;* 2015 may 21. [cited 2009 may 27]. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/news/experts-map-surgical-approaches-for-auditory-brainstem-implantation>.
30. Соболев В. Біологія: підруч. для 8 кл. загальноосвіт. навч. закл. Кам'янець-Подільський: Абетка; 2016. 193 с.

## REFERENCES

1. Tavartkiyladze HA. *Rukovodstvo po klynycheskoi audyolohyy.* М.: Medytsyna; 2013. 674 p. [in Russian].
2. Deafness and hearing loss. *Newsletter VOZ.* 2021; 300: 5. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>.
3. Yashan AY, Khoruzhiy YV. Vliyanye pohybshykh lymfotsytov sekreta sredneho ukha na razvytye sensonevralnoi tuhoukhosty pry ostrom srednem otyte. *Vestnyk Otorynolarynholohyy.* 2015; 1: 17–20. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino201580117-20>. [in Russian].
4. Zabolotnyi DI, Mitin YuV, Bezshapochnyi SB, Dieieva YuV. *Otorynolarynholohiia: pidruchnyk.* К.: VSV «Medytsyna». 2017; 472 s. [in Ukrainian].
5. Kasemodel ALP, Costa LEM, Monsanto RDC, Tomaz A, Penido NO. Sensorineural hearing loss in the acute phase of a single episode of acute otitis media. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020 Nov-Dec; 86 (6): 767–773. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.06.001>. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31324458.
6. Monsanto RDC, Schachern P, Paparella MM, Cureoglu S, Penido NO. Progression of changes in the sensorial elements of the cochlear and peripheral vestibular systems: The otitis media continuum. *Hear Res.* 2017; 351: 2–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.05.003>.
7. Marushkyn DV, Marushkyna HY. Sensonevralnaia tuhoukhost u detei: etyopatohenez, dyahnostyka y metody lecheniya. *Lekarstvennyi vestnyk.* 2007; 3: 24–28. [in Russian].
8. Dyachenko P, Dyachenko A, Smiianova O, Kurhanskay VA, Efrem R. Ukrainian priorities for herpesvirus infections that affect the central nervous system. *Wiad Lek.* 2018; 71 (7): 1289–1294. PMID: 30448798.
9. Kholmatov DY. Sootnoshenye konduktivnogo y neirosensornogo komponenta tuhoukhosty u bolnykh s narusheniyem slukha [dyscertatsiya]. Dushanbe: Dushanbe. 2013. 241 p. [in Russian].
10. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004 Sep; 68 (9): 1193–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.04.013>. PMID: 15302152.

11. Yehudai D, Shoenfeld Y, Toubi E. The autoimmune characteristics of progressive or sudden sensorineural hearing loss. *Autoimmunity*. 2006 Mar; 39 (2): 153–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/08916930500499599>. PMID: 16698672.
12. Kholmatov DY, Makhmadyev AA, Bobodzhonov RU. Znachenye audyometry v rasshyrennom dyapazone chastot v rannei dyahnostyke sensonevralnoi tuhoukhosty. *Sovremennyye aspekty dyahnostyky, lecheniya y profylaktyky vrozhdennykh y pryobretennykh patolohyi v detskoj otorynolarynholohyy: sb. tez. 2-y nauch.-prakt. konf. Tashkent. 2012. p.125–126. [in Russian]*.
13. Kosakovskiy AL, Yurochko FB. *Dytiacha otolohiia. Navchalno-metodychnyi posibnyk. Lviv: Ms; 2017. 86 p. [in Ukrainian]*.
14. Charrier JB, Tran Ba Huy P. Surdités brusques idiopathiques [Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a review]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2005 Feb; 122 (1): 3–17. French. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0003-438x\(05\)82312-6](https://doi.org/10.1016/s0003-438x(05)82312-6). PMID: 15851940.
15. Tymen HƏ, Holod AN. Vozmozhnomy porohovoi rehystratsyy slukhovyykh vyzvannykh potentsyalov dlia dyahnostyky smeshannoi tuhoukhosty u detei. *Vestnyk otorynolarynholohyy*. 2004; 6: 139–142. [in Russian].
16. Rosenthal LS, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF, Schmid SD, Stagno S, Cannon MJ. Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jun; 28 (6): 515–20. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318198c724>. PMID: 19483517; PMCID: PMC2757789.
17. Semenova KO. Kokhlearnaia ymplantatsiya kak sredstvo pomoshchy hlukhym detiam. *Mezhdunarodnyi zhurnal humanyarnykh y estestvennykh nauk*. 2016; 7 (1): 38–42. [in Russian].
18. Tsentr slukhu Auris, problemy slukhu. [Internet]. [cited 2022 Feb 19]. Available from: <https://www.auris.com.ua/uk/gluhota-i-vtrata-sluhu>. [in Ukrainian].
19. Amaral MSAD, Reis ACMB, Massuda ET, Hyppolito MA. Cochlear implant revision surgeries in children. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 May-Jun; 85 (3): 290–296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.01.003>. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29496369.
20. Sladen DP, Gifford RH, Haynes D, Kelsall D, Benson A, Lewis K, Zwolan T, Fu QJ, Gantz B, Gildeen J, Westerberg B, Gustin C, O'Neil L, Driscoll CL. Evaluation of a revised indication for determining adult cochlear implant candidacy. *Laryngoscope*. 2017 Oct; 127 (10): 236–2374. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.26513>. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28233910; PMCID: PMC6145808.
21. Kosakovskiy AL, Yurochko FB. *Dytiacha otolohiia. Navchalno-metodychnyi posibnyk. Lviv: Ms; 2017. 257 p. [in Ukrainian]*.
22. Myronova ƏV, Sataeva AY, Frolenkova YD. Razvytye rechevoho slukha u hovoriashchykh detei posle kokhlearnoi ymplantatsyy. *Defektolohyia*. 2005; 1: 57–64. [in Russian].
23. Roditi RE, Poissant SF, Bero EM, Lee DJ. A predictive model of cochlear implant performance in postlingually deafened adults. *Otol Neurotol*. 2009 Jun; 30(4):449-54. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31819d3480>. PMID: 19415041.
24. Yanova YuK, Daikhesa NA. *Predoperatsyonnoe obsledovanye y khyrurhycheskoe lechenye patsyentov s sensonevralnoi tuhoukhostiu IVstepeny y hlukhotoi: klynicheskyye rekomendatsyy. M.; 2015. 8 p. [in Russian]*.
25. Suckfüll M; Hearing Loss Study Group. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2002 Dec 7; 360 (9348): 1811–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11768-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11768-5). Erratum in: *Lancet*. 2003 May 31; 361 (9372): 1916. PMID: 12480357.
26. Koroleva Y. *Kokhlearnaia ymplantatsiya hlukhykh detei y vzroslykh (əlektrodnoe protezyrovanye slukha). SPb.: KARO, 2012. [in Russian]*.
27. Myroniuk B, Khomenko M. *Implantovani systemy kistkovoï providnosti zvuku. Medytsyna svitu, 2017; (10). Available from: http://msvitu.com/archive/2017/october/article-2.php*.
28. Komune N, Yagmurlu K, Matsuo S, Miki K, Abe H, Rhoton AL Jr. Auditory brainstem implantation: anatomy and approaches. *Neurosurgery*. 2015 Jun; 11 Suppl 2: 306–20; discussion 320–1. DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000736>. PMID: 25793729.
29. Experts map surgical approaches for auditory brainstem implantation [document on the Internet]. *Health*; 2015 may 21. [cited 2009 may 27]. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/news/experts-map-surgical-approaches-for-auditory-brainstem-implantation>.
30. Sobol V. *Biolohiia: pidruch. dlia 8 kl. zahalnoosvit. navch. zakl. Kamianets-Podilskyi: Abetka; 2016. 193 p. [in Ukrainian]*.

## MODERN METHODS OF SURGICAL HEARING PROSTHESIS

**Panchenko T.**

---

**Resume.** In recent years, the number of patients with hearing impairments around the world is constantly increasing. The WHO estimates that the unresolved problem of hearing loss costs the world 980 billion US dollars annually. Currently, the number of children and adults with sensorineural hearing loss has increased significantly.

**The aim of the work is** to investigate the consequences of hearing loss in humans, and to describe current surgical methods of solving the problem based on scientific analysis of modern literature.

**Materials and methods.** A comprehensive search of relevant literature sources was conducted in December 2021 using such electronic databases as RubMed, EMBASE, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine Clinical Trials, Research Gate and Cocharane Library.

**Results.** Despite the high-tech diagnostic capabilities of modern medicine, the study of etiology, prevention and correction of various hearing impairments in people of all ages take a paramount role in the modern medical community. Hearing aids are not able to transmit the full range of the sound palette to a person who is hard of hearing. In the analysis of the studied literature, modern surgical methods of correction of hearing disorders are cochlear implantation, bone-conducting system of sound conduction and brain-stem implantation.

Each method has advantages, indications and features of rehabilitation. Restoration of hearing for a deaf child / adult is the result of the teamwork of psychologists, audiologists, otosurgeons/neurosurgeons, anesthesiologists, engineers and rehabilitation specialists.

**Conclusion.** Hearing plays one of the most important roles in the formation and development of any society, transfer of accumulated knowledge from generation to generation through the formation of speech and communication skills. For timely detection of hearing impairment, on-time correction and rehabilitation measures, pediatricians and family doctors must know how to correct hearing impairment, taking into account modern medical and digital technologies.

**KEY WORDS:** sensorineural hearing loss, otitis media, hearing aids, cochlear implantation, bone conduction sound system, brain-stem implantation

### INFORMATION ABOUT AUTHOR

**Panchenko Tetyana**, MD, PhD, Head of the Department of ENT – Diseases, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: tanjapan2011@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0912-4101>.

### For citation:

**Panchenko T.** MODERN METHODS OF SURGICAL HEARING PROSTHESIS. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022: 44; P. 108–118. DOI: **10.26565/2313-6693-2022-44-08**

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Отримано: 01.02.2022*

*Прийнято до друку: 29.04.2022*

*Received: 02.01.2022*

*Accepted: 04.29.2022*

## Clinical case

UDC 616-036.12: 616-036.15: 616-079.3: 616-092.12: 616-43

DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-09

## THE VALUE OF LABORATORY INDICATORS ESTIMATION IN PATIENTS WITH METABOLICALLY HEALTHY OBESITY: ANALYSIS OF A CLINICAL CASE WITH LITERATURE REVIEW

*Holubkina Yevheniia*<sup>B,C,D</sup>, *Skokova Nataliia*<sup>C,D,E</sup>, *Tykhonova Tetiana*<sup>A,D,F</sup>

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

**Introduction.** Obesity currently is a relevant issue of modern medicine due to its global prevalence, heterogeneity of clinical and laboratory manifestations, as well as the association with various comorbid conditions. Depending on the metabolic status, metabolically unhealthy obesity (MUO) and metabolically healthy obesity (MHO) are distinguished. MUO is defined with the presence of criteria for metabolic syndrome (MS) and is associated with an increased risk of cardiovascular and metabolic complications. MHO is characterized by a «metabolically healthy» profile, but the probability of a favorable course of the disease is controversial; many studies indicate the instability of the MHO phenotype and the possibility of further development of MUO.

**The aim of study:** to analyze the features of laboratory indicators associated with MHO and determine the risk factors for the MUO development on the example of a clinical case.

**Materials and methods.** A clinical case of 24 year old female patient diagnosed with alimentary-constitutional obesity class III. Objectively: height – 174 cm, weight – 124.7 kg, body mass index (BMI) – 41.21 kg/m<sup>2</sup>, waist circumference – 107 cm, hips circumference – 144 cm; white striae on the abdomen; excessive subcutaneous fat stores, mostly distributed in the abdomen, thighs; blood pressure (BP) – 125/80 mm Hg. Investigation data: hyperleptinemia – 86.82 ng/ml, increased level of HOMA index – 4.6, hyperuricemia – 6.8 mg/dl, vitamin D deficiency – 9.19 ng/ml; lipid profile, fasting plasma glucose, glycated haemoglobin (HbA1c), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies, cortisol, blood electrolytes, liver function tests – within normal limits. Electrocardiography (ECG), ultrasound of the heart and abdominal organs – without pathology.

**Results.** Normal indicators of lipid metabolism, blood glucose and BP measurement in our patient are characteristic for MHO. However, the combination of hyperleptinemia with insulin resistance, hyperuricemia and vitamin D<sub>3</sub> deficiency indicate metabolic and hormonal imbalance and are considered as a risk factors for the development of MS and the further transition of MHO to MUO.

**Conclusion.** MHO should be considered as a transient state, the management of such patients requires careful laboratory monitoring with early detection of metabolic disorders and its adequate and timely correction.

**KEY WORDS:** metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity, metabolic syndrome, laboratory indicators

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Holubkina Yevheniia**, MD, assistant of the Department of Internal Medicine of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: eugenia.golubkina@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2587-8894>

**Skokova Nataliia**, MD, assistant of the Department of Internal Medicine of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: nataliaskokova@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0499-712X>

**Tykhonova Tetiana**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkov, Ukraine, 61022; e-mail: tmytkhonova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

### Для цитування:

**Holubkina Ye., Skokova N., Tykhonova T.** THE VALUE OF LABORATORY INDICATORS ESTIMATION IN PATIENTS WITH METABOLICALLY HEALTHY OBESITY: ANALYSIS OF A CLINICAL CASE WITH LITERATURE REVIEW. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44; С. 119–126. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-09

## INTRODUCTION

Obesity is a chronic multifactorial disease characterized by the formation of abnormal or excessive body fat stores that can be harmful to health. Obesity is diagnosed when the body mass index (BMI) is  $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ , overweight corresponds to a BMI in the range of  $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$  [1, 2]. The problem of obesity has remained relevant for many years, which is primarily due to the steady increase in its prevalence. According to the WHO (World Health Organization), between 1975 and 2016, the number of people suffering from obesity worldwide had more than tripled [1]. According to the results of the STEPS study conducted in Ukraine in 2019, obesity was detected in 24.8 %, and overweight – in 59 % of the adult population [3].

Another feature of obesity is the heterogeneity of its clinical manifestations and the relationship with diseases of various organs and systems: cardiovascular, endocrine, musculoskeletal, digestive, etc. The association of obesity with comorbid conditions leads to the appearance of dangerous complications, deterioration in the quality of life and increased levels of disability in patients. Obesity is a significant risk factor for the development of cardiovascular diseases (arterial hypertension, ischemic heart disease, etc.) and metabolic pathological conditions (impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, hyperuricemia, etc.) [1, 2, 4, 5, 6]. Also, patients with obesity have a higher mortality rate compared with normal body weight persons [7].

Depending on the metabolic status of patients, several phenotypes of obesity are distinguished. The combination of obesity, arterial hypertension, impaired glucose tolerance and atherogenic dyslipidemia refers to metabolic syndrome (MS) or metabolically unhealthy obesity (MUO) [8]. According to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF), MS is defined in the presence of: increased waist circumference (WC)  $> 94 \text{ cm}$  in men and  $> 80 \text{ cm}$  in women; increased triglyceride (TG) levels  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  ( $1.7 \text{ mmol/L}$ ); decreased high density lipoprotein (HDL) levels  $< 40 \text{ mg/dL}$  ( $1.03 \text{ mmol/L}$ ) in men and  $< 50 \text{ mg/dL}$  ( $1.29 \text{ mmol/L}$ ) in women; increased fasting plasma glucose  $\geq 100 \text{ mg/dL}$  ( $5.6 \text{ mmol/L}$ ); increased blood pressure (BP) either systolic

$\geq 130 \text{ mm Hg}$  or diastolic  $\geq 85 \text{ mm Hg}$ . The presence of 3 positive criteria indicates MS [9].

Patients without evidence of MS are categorized in a group of metabolically healthy obesity (MHO), the main feature of which is complete or partial absence of MS criteria [8, 10]. This phenotype of obesity was defined in 1982 by researchers Andreas and Sims [11]. The prevalence of MHO is quite variable and often depends on the severity of the selected criteria (complete or partial absence of MS components) [12]. Thus, according to the results of The BioSHaRE-EU Healthy Obese Project, using data from 10 different studies in 7 European countries ( $n = 163.517$ ), the prevalence of MHO varies from 7 % to 28 % [12]. Of great interest to researchers is the study of pathogenetic conditions for the formation of a «healthy metabolic» profile in MHO, as well as the assessment of its stability over time. Pathogenetic features of MHO include first of all structural ones, such as smaller size of adipocytes compared to MUO, as well as the predominance of subcutaneous fat over visceral and ectopic [8]. Another factor determining the MHO phenotype is a low level of inflammatory markers: C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha, and interleukin IL-6 [8, 11, 13, 14, 15]. Patients with MHO are usually characterized with higher level of physical activity than patients with MUO [8]. Assessment of risk of cardiovascular and metabolic diseases development remains the relevant issue in the study of MHO. Despite controversial debates over prognosis of patients with MHO, numerous studies show that MHO often has a transient character with the subsequent occurrence of metabolic disorders and the development of MUO, which characterizes the clinical significance of MHO [13, 16, 17].

Determination of metabolic laboratory indicators is an important factor in differentiating various phenotypic forms of obesity and predicting the occurrence of possible complications and comorbid conditions associated with it at the preclinical stage. Therefore, the management of patients with MHO requires careful laboratory monitoring in order to prevent the development of MS and its complications.

The aim of this article is to study the characteristics of laboratory parameters in patients with MHO and to determine the risk

factors for the development of MUO on the example of a clinical case.

## **MATERIALS AND METHOD**

A 24-year-old female patient complains of excessive body mass. She was first diagnosed with obesity grade II at the age of 13 (BMI = 36.5 kg/m<sup>2</sup>). Subsequently the patient's weight progressively increased, she did not consult an endocrinologist in following years, periodically consulted a nutritionist, didn't follow the recommendations. The patient maintained an average level of physical activity (morning routine, jogging) with her weight remaining at the level of 110–112 kg, however, since 2019 the level of her physical activity has significantly decreased as a result of the change in the mode of work (online work from home). In January 2020, due to a progressive increase in body weight (from 115 to 124 kg), she began to follow a diet, increased physical activity and over the next 3 months she lost 5 kg. Subsequently adherence to diet and physical activity decreased; at the time of examination, he does not adhere to diet and sports.

**Objectively:** the general condition is satisfactory; height – 174 cm, weight – 124.7 kg, BMI – 41.21, WC – 107 cm, hips circumference – 144 cm, waist-hip ratio – 0.74. The skin is pale pink and clean, turgor is preserved. In the abdomen, white striae are present. Visible mucous membranes are clean. Subcutaneous fat is developed excessively, more pronounced in the abdomen, back, thighs. There is no visible edema. Examination of the musculoskeletal system revealed no pathological changes. The thyroid gland is not palpable. Percussion over the lungs revealed clear pulmonary sound, auscultation – vesicular breathing, RR-19/min. On heart auscultation – the sounds are rhythmic, slightly muffled, HR is equal to pulse – 75 beats/min, BP on both arms – 125/80 mm Hg. The abdomen is soft, painless on palpation. The liver is at the edge of the costal arch, painless. The spleen is not palpable. The tapping symptom is negative on both sides. Urination, defecation – without pathological changes.

Questionnaire data: the survey was carried out using the questionnaire of the level of physical activity ODA 23+: low physical activity was recorded. We also analyzed the data of the food diary, which was filled in by the patient during 2 working days and 2 days off, taking into account the type of food, size of

the portion, method of food preparation, the frequency and the conditions of food intake. The dietary assessment showed low consumption of fruits and vegetables along with increased consumption of fast food, red meat and sweet drinks by the patient. The patient also smokes (1 pack of cigarettes per day).

Laboratory investigations data: general blood and urine analysis, CRP, TSH, T3, T4, anti-TPO antibodies, cortisol, blood electrolytes, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), lipid profile, fasting plasma glucose, glycated hemoglobin – within normal limits. Was detected: hyperleptinemia – 86.82 ng/ml (N – 3.7–11.1 ng/ml), an increase in the HOMA index – 4.6 (N < 2.77), hyperuricemia – 6.8 mg/dL (N – 2.4–5.7 mmol/l), vitamin D deficiency (25 (OH) D) – 9.19 ng/ml (N > 30 ng/ml). Instrumental investigations data: ECG, ultrasound of the heart and abdominal organs, computed tomography (CT) scan of the brain – without pathology.

**Diagnosis:** alimentary-constitutional obesity class III.

**Treatment.** Lifestyle modification: diet with restriction of saturated fats, fast-digesting carbohydrates, foods rich in purines; food intake 5–6 times a day in small portions, reducing the daily calorie content by 500–1000 kcal, taking into account the patient's energy consumption; increased physical activity through aerobic exercise (walking at least 10,000 steps per day); smoking cessation counseling. Metformin – 1000 mg 1 time/day for 6 months under the control of ALT levels. Cholecalciferol 20,000 IU weekly under the control of vitamin D3.

## **DISCUSSION**

A feature of this case is the development of moderate insulin resistance (IR) in a patient with gynoid obesity in the absence of disorders of carbohydrate and lipid metabolism. However, in the absence of any complaints, hyperuricemia was detected, as well as hyperleptinemia and a decreased level of serum vitamin D. This indicates the relativity of metabolic intactness of the gynoid type of obesity, including MHO.

The stability of indicators of metabolic health in patients with MHO causes conflicting opinions among researchers. However, most authors agree that MHO is a dynamic transient state with the possibility of the development of



metabolic abnormalities and the transition to MUO [13, 16, 17]. According to the research, the factors contributing to the transformation of MHO into MUO are defined as: an increase in BMI, WC, waist-hip ratio, a decrease in HDL levels and the female sex of patients [18, 19]. From the history of our patient, it is known that her BMI has been progressively increasing since puberty, but a significant increase has been noted in the last 3 years. On the contrary, physical activity decreased during this period; the lack of systematic adherence to the diet and the presence of bad habits (smoking) were also noted. Lifestyle modification is one of the key

approaches in the treatment of obesity and plays an important role in the prevention of comorbid conditions associated with obesity, in particular the components of MS. Thus, the results of studies by Chang Hee Jung, Woo Je Lee et al. demonstrate that diet correction, a high level of physical activity, as well as bad habits cessation are protective factors that prevent the development of metabolic disorders in patients with MHO [13].

The data of anthropometric, laboratory studies and the results of BP measurement in our patient correspond to the MHO according to the IDF criteria (see Table 1).

Table 1.

**Compliance of the indicators of our patient with the criteria for MS (IDF).**

Laboratory indicators	MS criteria (IDF)	Patient data
Triglycerides	≥150 mg/dL (1.69 mmol / L)	1.33 mmol / L
HDL cholesterol	<40 mg/dL (1.0 mmol / L) in men and <50 mg/dL (1.29 mmol / L) in women	1,35 mmol / L
Fasting plasma glucose	≥100 mg/dL (5.6 mmol / L)	5,03 mmol / L
Systolic blood pressure	≥ 130 mm Hg	125 mm Hg
Diastolic blood pressure	≥85 mm Hg	80 mm Hg
Waist circumference	> 94 cm for men, > 80 cm for women	107 cm

However, there were detected increased laboratory parameters of HOMA index – 4.6 ( $N < 2.77$ ) and the serum uric acid – 6.8 mg/dL ( $N - 2.4-5.7$  mg/dL), which indicate metabolic and hormonal imbalance. The results of numerous studies prove that IR is often combined with arterial hypertension, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hyperglycemia [9, 20]. Also strong relationship between the components of MS and hyperuricemia was established: high level of serum uric acid correlates with dyslipidemia, and especially with hypertriglyceridemia, IR and hyperglycemia [21]. Therefore, from our point of view, the presence of IR and hyperuricemia in patients with MHO should be considered as preclinical manifestations of metabolic disorders – risk factors for the development of MS and further transition of MHO to MUO.

As already noted, the laboratory test results of our patient demonstrate the presence of significant hyperleptinemia (86.82 ng/ml) and vitamin D deficiency (9.19 ng/ml). Hyperleptinemia is one of the key mechanisms determining the pathogenesis of obesity, which is confirmed by many studies [22, 23, 24, 25,

26, 27, 28]. Leptin is a regulator of hunger-satiety mechanisms, and normally its production leads to a decrease in appetite, activation of the sympathetic nervous system and an increase in energy expenditure, which contributes to the maintenance of normal body weight. Obesity is characterized by hyperleptinemia, but with the lack of positive effects of leptin, which is considered as a manifestation of a decreased sensitivity of tissue receptors to leptin – leptin resistance (LR) [22, 26]. Researchers emphasize the important role of leptin as a biomarker of cardiometabolic disorders. It has been proven that hyperleptinemia is associated with cardiovascular diseases (myocardial infarction, coronary artery disease, hypertension, etc.), which is primarily associated with the effect of leptin on the vascular wall, the development of hypertrophy and vascular remodeling [22, 24, 25]. Data obtained by Ifeyinwa Osegbe et al. confirm the relationship between hyperleptinemia and metabolic disorders: they studied the levels of hyperleptinemia and IR in obese non-diabetic women ( $n = 80$ ) and found that the level of leptin increased depending on the BMI;

in the group of patients with morbid obesity ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), the indicators of hyperleptinemia ranged within  $50.1 \text{ ng/ml}$  ( $SD = 1.8$ ). At the same time, a positive correlation was found between the levels of serum leptin and IR, especially pronounced in morbid obesity [23]. Similar results were obtained in other studies [28, 29]. The study of leptin concentration in different phenotypes of obesity proves that the level of hyperleptinemia in patients with MHO is significantly lower than in patients with metabolic obesity [25, 27, 28]. Also, patients with MUO were found to have higher indices of insulin resistance (HOMA index) and leptin resistance (serum leptin and free leptin index) compared with MHO [30]. Therefore, a significant increase in the level of leptin in MHO patients, as in our clinical case, can be associated with leptin resistance and should be considered as an unfavorable factor in the development of cardiometabolic disorders.

An equally important deviation of laboratory parameters in patients with obesity is vitamin D deficiency, which is confirmed by research data [15, 31, 32, 33, 34]. The inhibitory role of vitamin D in relation to excessive accumulation of fat stores, adipocyte hypertrophy, and the development of inflammation has been proven [15, 33]. Also, according to the authors, there is an inverse correlation between the level of vitamin D and BMI [35, 36]. For example, the results of a large-scale meta-analysis conducted by Karani S. Vimalaswaran et al., using data from 21 studies ( $n = 42.024$ ) showed that a  $1 \text{ kg/m}^2$  increase in BMI was associated with a 1.15 % decrease in serum 25 (OH) D [36]. The results of another research aimed at studying the level of vitamin D in patients with different BMIs ( $n = 2126$ ) indicated that in the group of patients with  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , the level of 25 (OH) D3 was 20 % lower than normal, and in the group of patients with morbid obesity

severe deficit of 25 (OH) D3 was found [35]. It has been established that vitamin D deficiency is associated with MS and its components: IR, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus, as well as dyslipidemia [15, 37, 38, 39]. It has also been found that vitamin D levels  $< 50 \text{ nmol/L}$  ( $< 20 \text{ ng/ml}$ ) are associated with an increased risk of cardiometabolic mortality [40]. Interesting data was obtained in study of vitamin D concentration in MHO patients: according to authors patients with MHO have a higher level of vitamin D concentration than patients with MUO, which also indicates the protective role of vitamin D in relation to the development of metabolic disorders [15]. In this regard, promising scientific direction is the study of effect of vitamin D supplementation on the prevention of MS and correction of already existing metabolic disorders in obesity.

Thus, despite the fact that MHO is characterized by lower levels of leptinemia and vitamin D concentration in comparison with MUO, patients with morbid obesity, as in our clinical case, have an increased risk for the development of leptin resistance and vitamin D deficiency, which in turn are closely related with MS.

## CONCLUSIONS

According to the IDF criteria, our clinical case meets the MHO definition. However, the combination of hyperleptinemia with insulin resistance, hyperuricemia, and vitamin D deficiency indicate metabolic and hormonal imbalance and are risk factors for the development of MS and further transformation of the MHO into MUO. Thus, MHO should be considered as a transient dynamic state, and the management of such patients requires careful laboratory monitoring with early detection of metabolic disorders and its adequate and timely correction.

## REFERENCES

1. WHO. Obesity and overweight [document on the Internet]. World Health Organisation; 2021 [cited 2021 September 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Fadeenko GD, Maslyayeva LV. Ozhirenie kak problema klinicheskoy meditsiny. *Liky Ukrainy*. 2009; 6 (132): 31–7 [In Russian].
3. Doslidzhennia STEPS: poshyrenist faktoriv ryzyku neinfektsiinykh zakhvoriuvan v Ukraini u 2019 rotsi. Kopenhagen, Yevropeiske rehionalne biuro VOOZ. 2020. [In Ukrainian] Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336643/WHO-EURO-2020-1468-41218-56061-ukr.pdf>
4. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019; 12: 40–66. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496183>.

5. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016; 22 (3): 1–203. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>.
6. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>.
7. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013; 309 (1): 71–82. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.113905>.
8. Romantsova TI, Ostrovskaya EV, *Metabolicheskiy zdorovoe ozhirenie: definitsii, protektivnyie faktoryi, klinicheskaya znachimost.* Almanah klinicheskoy meditsiny [serial online]. 2015. 13 (21): 75–87. [In Russian] Available from: <https://www.almclinmed.ru/jour/article/view/73/74>.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120 (16): 1640–5. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
10. Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients.* 2016; 8 (6): 320. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8060320>.
11. Brandão I, Martins MJ, Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites.* 2020; 10 (2): 48. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo10020048>.
12. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders.* 2014; 14 (1): 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>.
13. Jung CH, Lee WJ, Song KH. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med.* 2017; 32 (4): 611–621. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.259>.
14. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Obesity: Can inflammatory status define metabolic health? *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Dec; 9 (12): 694–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.198>.
15. Esteghamati A, Aryan Z, Esteghamati A, Nakhjavani M. Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diabetes Metab.* 2014; 40 (5): 347–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.02.007>.
16. Tremmel M, Lyssenko V, Zöller B et al. Characteristics and prognosis of healthy severe obesity (HSO) subjects – The Malmo Preventive Project. *Obesity Medicine.* 2018; 11: 6–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2018.06.005>.
17. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (6): 2318–25. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4253>.
18. Hwang YC, Hayashi T, Fujimoto WY, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes* 2015; 39: 1365–1370. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.75>.
19. Schröder H, Ramos R, Baena-Díez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M, Sala J, Elosua R. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr.* 2014; 53 (6): 1345–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0635-2>.
20. Uchamprina VA., Romantsova TI, Kalashnikova MF. *Metabolicheskiy sindrom: argumenty i «za» i «protiv».* *Ozhirenie i metabolizm.* 2012; (9) 2: 17–27. [In Russian] DOI: <https://doi.org/10.14341/omet2012217-27>
21. Zagayko A L., Bryuhanova TA., Shkapo AI. *Giperurikemiya kak element patogeneza metabolicheskogo sindroma.* *Ukrainian biopharmaceutical journal.* 2015; 1 (36): 47–51. [In Russian] Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj\\_2015\\_1\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2015_1_12)
22. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12:191-198. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S182406>
23. Osegbe I, Okpara H, Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Ann Afr Med.* 2016; 15 (1): 14–19. DOI: <https://doi.org/10.4103/1596-3519.158524>

24. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 534320. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/534320>
25. Jamar G, Caranti DA, de Cassia Cesar H, Masquio DCL, Bandoni DH, Pisani LP. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: Hyperleptinemia in metabolically healthy obese. *Appetite.* 2017; 108: 477–482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.013>
26. Duque AP, Rodrigues Junior LF, Mediano MFF, Tibiriça E, De Lorenzo A. Emerging concepts in metabolically healthy obesity. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020; 10 (2): 48–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7364278/>
27. Chang CS, Lu YJ, Chang HH et al. Role of adiponectin gene variants, adipokines and hydrometry-based percent body fat in metabolically healthy and abnormal obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2018; 12 (2): 49–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.05.003>
28. Zak KP, Mankovskiy BN, Melnichenko SV et al. Immunitet u bolnykh saharnym diabetom 2 tipa s soputstvuyuschim metabolicheskim sindromom/ ozhireniem. *Soobschenie 2. Rol adipotsitokinov (interleukina-6, faktora nekrozaopuholey alfa, leptina i adiponektina).* *Endokrynologiya.* 2013; 18 (2): 26–32. [In Russian] Available from: <https://endokrynologia.com.ua/index.php/journal/article/view/387>
29. Suslyk HI. Hiperleptynemiia ta stan insulinovoi rezystentnosti u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu z ozhyrinniam. *Klinichna endokrynologiya ta endokryna khirurgiya.* 2012; 2 (39): 309–16. [In Ukrainian] DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(39\).2012.82296](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(39).2012.82296).
30. Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Znachenie leptinorezistentnosti v razvitii razlichnykh metabolicheskikh fenotipov ozhireniya. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2016; (4): 14–18. [In Russian] Available from: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/676/628>
31. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015; 16 (4): 341–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
32. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2021; 97 (3): 273–279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.006>
33. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr.* 2012; 108 (11): 1915–1923. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114512003285>
34. Duan L, Han L, Liu Q, Zhao Y, Wang L, Wang Y. Effects of Vitamin D Supplementation on General and Central Obesity: Results from 20 Randomized Controlled Trials Involving Apparently Healthy Populations. *Ann Nutr Metab.* 2020; 76 (3): 153–164. DOI: <https://doi.org/10.1159/000507418>
35. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res.* 2009; 29 (9): 3713–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667169/>
36. Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med.* 2013. 10(2): 1001383. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383>
37. García-Bailo B, Da Costa LA, Arora P, Karmali M, El-Sohemy A, Badawi A. Plasma vitamin D and biomarkers of cardiometabolic disease risk in adult Canadians, 2007–2009. *Prev Chronic Dis.* 2013; 10. DOI: <https://doi.org/10.5888/pcd10.120230>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3682811/>
38. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc.* 2013. 72: 89–97. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665112002765>.
39. Huang CY, Chang HH, Lu CW, Tseng FY, Lee LT, Huang KC. Vitamin D status and risk of metabolic syndrome among non-diabetic young adults. *Clin Nutr.* 2015; 34 (3): 484–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.05.010>.
40. Al-Khalidi B, Kimball SM, Kuk JL, Ardern CI. Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III. *Clin Nutr.* 2019; 38 (2): 820–828. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.025>.

**ЗНАЧЕННЯ ОЦІНКИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНО  
ЗДОРОВИМ ОЖИРІННЯМ: АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ  
З ОГЛЯДОМ ЛІТЕРАТУРИ**

*Голубкіна Є. О., Скокова Н. І., Тихонова Т. М.*

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

**Вступ.** В даний час ожиріння є актуальною проблемою сучасної медицини, що пов'язано з його глобальною поширеністю, гетерогенністю клінічних та лабораторних проявів, а також асоціацією з різними коморбідних станами. Залежно від метаболічного статусу розрізняють метаболічно нездорове ожиріння (МНЗО) та метаболічно здорове ожиріння (МЗО). МНЗО визначається за наявності критеріїв метаболічного синдрому (МС) і асоціюється з підвищеним ризиком виникнення кардіоваскулярних і метаболічних ускладнень. МЗО характеризується «метаболічно здоровим» профілем, однак питання щодо сприятливого перебігу захворювання є суперечливим; багато досліджень свідчать про нестійкість фенотипу МЗО та можливість розвитку МНЗО у подальшому.

**Мета дослідження:** проаналізувати особливості лабораторних параметрів, пов'язаних з МЗО, та визначити фактори ризику розвитку МНЗО на прикладі клінічного випадку.

**Матеріали та методи.** Клінічний випадок пацієнтки 24 років з діагнозом аліментарно-конституціонального ожиріння III ступеня. Об'єктивно: зріст – 174 см, вага – 124,7 кг, індекс маси тіла (ІМТ) – 41,21 кг/м<sup>2</sup>, обхват талії – 107 см, обхват стегон – 144 см. Об'єктивно: на шкірі живота – білі стрії; підшкірно-жирова клітковина розвинена надмірно, більш виражена в області живота, спини, стегон; АТ – 125/80 мм рт. ст. Лабораторні дані: гіперлептинемія – 86,82 нг/мл, підвищений рівень індексу НОМА – 4,6, гіперурикемія – 6,8 мг/дл, дефіцит вітаміну D – 9,19; ліпідний профіль, глюкоза в плазмі крові натще, глікований гемоглобін (HbA1c), тиреотропний гормон (ТТГ), трийодтиронін (Т3), тироксин (Т4), антитіла до тиреопероксидази (антиТРО), кортизол, електроліти крові, печінкові проби – у межах норми. Електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукове дослідження серця та органів черевної порожнини – без патології.

**Результати.** Нормальні показники ліпідного обміну, глюкози крові та вимірювання артеріального тиску у нашої пацієнтки характерні для МЗО. Однак поєднання гіперлептинемії з інсулінорезистентністю, гіперурикемією та дефіцитом вітаміну D свідчить про метаболічний та гормональний дисбаланс і розглядається як фактор ризику розвитку МС та подальшого переходу МЗО до МНЗО.

**Висновок.** МЗО слід розглядати як перехідний динамічний стан, ведення таких пацієнтів вимагає ретельного лабораторного моніторингу з раннім виявленням метаболічних порушень та їх адекватною і своєчасною корекцією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** метаболічно здорове ожиріння, метаболічно нездорове ожиріння, метаболічний синдром, лабораторні показники

## **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Голубкіна Євгенія Олександрівна**, асистент кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: eugenia.golubkina@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2587-8894>

**Скокова Наталія Ігорівна**, асистент кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: nataliaskokova@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0499-712X>

**Тихонова Тетяна Михайлівна**, д.мед.н., професор, зав. кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: tmytkhonova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

### **For citation:**

**Голубкіна ЄО, Скокова НІ, Тихонова ТМ.** ЗНАЧЕННЯ ОЦІНКИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНО ЗДОРОВИМ ОЖИРІННЯМ: АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ З ОГЛЯДОМ ЛІТЕРАТУРИ The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022: 44; 119–126. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-09

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Отримано: 09.03.2022*

*Прийнято до друку: 15.04.2022*

*Received: 03.09.2022*

*Accepted: 04.15.2022*

## REVIEW

УДК 615.322.03:582.678.2

DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-10

## БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ SCHISANDRA CHINENSIS ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ У КЛІНІЧНІЙ МЕДИЦИНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Яцик Є. О.<sup>B,C,D</sup>, Козлов О. П.<sup>A,E,F</sup>, Ткаченко С. Г.<sup>C,E</sup>**

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

**Вступ.** Постійна дія шкідливих факторів, збільшений рівень нервово-психічних навантажень та стрес-асоційоване зниження імунітету підвищують науковий інтерес до вивчення терапевтичних властивостей фітоадаптогенів. Зокрема, зараз актуальності набуває дослідження профілактичного вживання лікарських препаратів на основі адаптогену східної традиційної медицини – лимонника китайського (*Schisandra chinensis*).

**Мета.** Проаналізувати сучасні наукові джерела літератури на тему основних характеристик та сфер застосування лікарських препаратів лимонника китайського, виявити домінуючі біологічні ефекти та перспективи використання адаптогену в профілактиці та лікуванні розладів нервової системи.

**Матеріали та методи.** Пошук проаналізованої літератури було здійснено за допомогою таких електронних баз даних: PubMed, Medline, ResearchGate та Google Scholar.

**Результати.** Даний огляд літератури демонструє широкий спектр впливу хімічних компонентів *S. chinensis* на діяльність різних систем органів людини. Спираючись на наявні дані, було виявлено, що досить активно вивчалися протипухлинний, антиоксидантний та протизапальний фармакологічні ефекти лимонника китайського. Особлива увага була приділена розгляду психофізіологічних властивостей адаптогенів, зокрема *S. chinensis*. Експериментальне вживання *S. chinensis* мишами з нейродегенеративними розладами показало покращення розумової активності у тварин. В ході клінічних випробувань адаптогенних препаратів з високим вмістом компонентів лимонника встановили покращення когнітивної діяльності, швидкості та точності рухів у втомлених людей, хоча в літературі виявлені випадки, коли споживання сумішей не демонструвало бажаних результатів.

**Висновки.** Аналіз літературних даних підтверджує перспективність використання препаратів *S. chinensis*, як засобів профілактичного спрямування у клінічній медицині. Однак, незважаючи на наявність великої кількості наукових досліджень стосовно адаптогенного потенціалу лимонника китайського, результати впливу вживання *S. chinensis* на когнітивні здібності людини є суперечливими і потребують подальшого вивчення в майбутньому.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** адаптогени, біологічні ефекти, когнітивні функції, лимонник китайський, нутрицевтики

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Яцик Єлизавета Олександрівна**, студентка 3 курсу медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: xa12680534@student.karazin.ua

**Козлов Олександр Петрович**, к.мед.н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; E-mail: kozlov@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0003-0320-150521:33

**Ткаченко Светлана Геннадіївна**, к.мед.н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: tkachenkosve@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7681-8464

*Для цитування:*

**Яцик ЄО, Козлов ОП, Ткаченко СГ.** БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ SCHISANDRA CHINENSIS ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ У КЛІНІЧНІЙ МЕДИЦИНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44; 127–139.  
DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-10

## ВСТУП

Лимонник китайський (*Schisandra chinensis*) – це дерев'яниста ліана з червоними ягодоподібними плодами, яка належить до родини лимонникових (*Schisandraceae*), рід *Schisandra*. *S. chinensis* поширений в Кореї, Японії, Північно-Східному Китаї, на Далекому Сході Росії [1] та активно використовується в традиційній китайській медицині як адаптоген [2]. За класифікацією ВООЗ лимонник китайський віднесено до фармакопейних лікарських рослин [3]. Настоянку спиртову *S. chinensis* призначають з метою покращення стану здоров'я після перенесення соматичних та інфекційних захворювань, при перевтомі, зниженні працездатності і профілактично під час значних нервово-психічних та фізичних навантажень. За анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією даний препарат відноситься до загальнотонізуючих (A31A-tonics) [4].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук проаналізованої літератури було здійснено за допомогою таких електронних баз даних: PubMed, Medline, ResearchGate та Google Scholar.

## РЕЗУЛЬТАТИ

### 1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ЛИМОННИК КИТАЙСЬКИЙ

#### 1.1. Біологічно активні складові лимонника китайського

Завдяки особливому хімічному складу лимонник китайський набуває все більшої популярності в сучасній фітофармакології. Основні сполуки рослини, що зумовлюють лікувальні властивості, включають в себе: лігнани, тритерпени, фенольні кислоти, флавоноїди, ефірні олії та полісахариди [5]. Було виявлено 5 класів лігнанів лимонника китайського: тип А (добензоциклооктадієнові), тип В (спіробензофураноїдні добензоциклооктадієнові), тип С (4-арилтетралінові), тип D (2,3-диметил-1,4-диарилбутанові), тип Е (2,5-диарилтетрагідрофуранові) [6]. Фармацевтичні характеристики головним чином проявляють добензоциклооктадієнові лігнани, які також називають за їх поширеність – «лігнани *Schisandra*». Основними лігнанами плодів *S. chinensis* є

схізандрин (схізандрол А), гомізін А (схізандрол В), дезоксисхізандрин (схізандрин А),  $\gamma$ -схізандрин (схізандрин В), гомізін N (псевдо- $\gamma$ -схізандрин В), схізантерин А (гомізін С), гомізін M2, схізандрин С, схізантерин В (гомізін В), схізанхенол (гомізін К3) [7, 8]. Слід зазначити, що наразі продовжується пошук і відкриття нових добензоциклооктадієнових лігнанів лимонника китайського. Наприклад, гомізін M3 [9] та схінолігнан F, виділений зі стебла рослини у 2019 році [10]. Було виявлено, що домінуючі добензоциклооктадієнові лігнани в складі лимонника це схізандрин, схізандрин В та гомізін В [11]. Схізандрин підвищує збудливість центральної нервової системи, стимулює роботу серця та дихального апарату і, таким чином, визначає тонізуючу дію лимонника. Загалом, лігнани *S. chinensis* проявляють антиоксидантні, протизапальні, протиракові, нейропротективні, антифіброзні ефекти та залучені в регуляції метаболізму ліпідів та глюкози [12].

Неодноразово повідомлялося, що полісахариди рослини мають протипухлинні, імунорегулюючі, антиоксидантні і гіполіпідемічні властивості [13]. Лимонник китайський також містить тритерпеноїди (кадсунова кислота – ланостанові тритерпеноїди, схізолактон D – циклоартанові тритерпеноїди) та «нортритерпеноїди *Schisandra*» або схінортритерпеноїди [14]. При дослідженні впливу тритерпеноїдів на оксидативний стрес печінки, пошкодженої алкоголем було показано, що дані речовини проявляють протективні антиоксидантні властивості [15]. Поліфенольні складові лимонника: флавоноїди та фенольні кислоти є також антиоксидантними сполуками [16]. Відомо, що свіжі плоди рослини містять  $3,26 \pm 0,06$  % лимонної кислоти,  $1,13 \pm 0,04$  % яблучної кислоти, та  $0,53 \pm 0,01$  % шикімової кислоти. Вміст трьох кислот в сухій речовині приблизно в п'ять разів більший, ніж у свіжих плодах *S. chinensis* (для порівняння вміст лимонної кислоти у лимоні становить приблизно 8 %) [17]. Згідно регламенту Європейського Парламенту і Ради (ЄС) № 1924/2006 від 20 грудня 2006 року щодо тверджень про поживну цінність та користь для здоров'я,

які зазначають на харчових продуктах, сухий плід лимонника китайського вважається джерелом мінеральних речовин, таких як Fe, Mn, Cu, K та Mg, оскільки *S. chinensis* містить більше 15 % рекомендованої дієтичної норми цих компонентів в 100 г продукту [18]. Отже, біологічно активні складові плодів та насіння *S. chinensis* обумовлюють можливість використання цієї рослини для виготовлення гепатопротекторних, антиоксидантних, психостимулюючих та тонізуючих лікарських засобів.

## 1.2. Основні лікарські властивості лимонника китайського

В китайській традиційній медицині препарати *S. chinensis* використовували, як протикашльовий, відхаркувальний і заспокійливий засіб [19]. Сучасні дослідження свідчать про те, що, окрім вищенаведених характеристик, лимонник китайський проявляє протизапальну, гепатопротекторну, антиоксидантну, антидіабетичну, антибактеріальну, протипухлинну фармакологічні активності та впливає на процеси в нервовій системі. Відомо, що екстракти *S. chinensis* застосовують, як тонізуючий засіб проти синдрому хронічної втоми, оскільки діючі компоненти лимонника знижують окислювальний стрес та затримують розвиток запалень [20].

### 1.2.1. Протизапальна активність

Протизапальна активність лікарської рослини зумовлена переважно інгібуванням активності ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (від англ. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- $\kappa\text{B}$ ) та мітоген-активованих протеїнкіназ (від англ. *mitogen activated protein kinases*, MAPKs). В результаті цього пригнічується експресія синтази оксиду азоту. Відповідно знижується продукція оксиду азоту (NO), вивільнення запальних простагландину E2 (від англ. *prostaglandin E2*, PgE2) та циклооксигенази-2 (від англ. *cyclooxygenase-2*, COX-2) [21].

Було проведено ряд досліджень, які доводять протизапальну активність окремих компонентів *S. chinensis*. Зовнішнє застосування гомізіну А, гомізіну J та схізандрину С, виділених з лимонника китайського, показало значне зменшення експериментального запалення вуха у мишей [22]. Використання схізандрину А значно пригнічувало індукований караге-

наном набряк лапи у мишей [23]. Також даний компонент значно пом'якшував запальні процеси при маститі, спричиненому ліпополісахаридами, у мишей [24].

Дія лігнанів *S. chinensis* також зменшує продукцію прозапальних цитокінів, як-от TNF- $\alpha$  (від англ. *tumor necrosis factor alpha*), IL-1 $\beta$  (від англ. *interleukin-1 $\beta$* ), IL-6, що зумовлюють розвиток аутоімунних розладів (астми, псоріазу, ревматоїдного артриту та ін.). Відповідно, дослідження протизапального та антиоксидантного впливу етанольного екстракту лимонника китайського показало значне полегшення астматичних станів [25] та пригнічення динітрохлоробензен-індукованого атопічного дерматиту (спостерігалось помітне зниження рівня експресії IL-4, IL-5 в селезінці) [26]. Крім того, схізандрин суттєво пригнічував рівні імуноглобуліну Е (IgE) та IL-4 у сироватці мишей синтетизованих овальбуміном. Таким чином, лимонник китайський надавав протиалергічну дію через регулювання сигналіngu каспази-1 [27].

Завдяки зменшенню окисного стресу, запалення та апоптичної активності екстракт *S. chinensis* проявляв захисний ефект проти гострого пошкодження нирок цисплатином [28] та при атрофії м'язів. Експериментально виявлено зміцнення м'язів у старих мишей після примусового плавання за рахунок ефектів, опосередкованих модуляцією експресії генів синтезу м'язових волокон [29]. Дані результати свідчать про можливість використання складових лимонника китайського, як компонентів допоміжної терапії при розладах опорно-рухової системи та засіб профілактичного спрямування. Зокрема, був помічений терапевтичний потенціал схізандрину В для лікування остеоартриту шляхом супресії NF- $\kappa\text{B}$  та MAPK сигналіngu в хондроцитах [30].

Під час вивчення впливу протизапального ефекту *S. chinensis* при акне, асоційоване з *Propionibacterium acnes* та процесами фотостаріння шкіри, показано значне пригнічення синтезу IL-1 $\beta$ , IL-8 та TNF- $\alpha$  у клітинах ТНР-1 (лінія моноцитарних клітин людини, отримана від хворого на гострий моноцитарний лейкоз). Крім того, дослідниками показано, що на тлі використання препаратів китайського лимонника уповільнюється процес фотостаріння фібробластів, на які діяли середньо-



хвильовими ультрафіолетовими променями. Згідно з результатами, рівень тканинних металопротеїназ в клітинах знизився на 88 %, було активовано антиоксидантну захисну систему, що призвело до пригнічення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів на 50 %, а продукція глутатіону збільшилась на третину [31]. Пізніші дослідження виявили, що на вивільнення запальних цитокінів при акне впливали схізандрин В та С, знижуючи рівень внутрішньоклітинної експресії мРНК гена toll-подібного 2 рецептора (від англ. *toll-like receptor*, TLR). Схізандрин А інгібував активацію MAPK сигнальних шляхів, спричинену дією *Propionibacterium acnes* [32]. Біологічно активна речовина здебільшого впливала на JNK (від англ. *c-Jun N-terminal kinase*) шлях, який індукуює апоптоз за рахунок участі в передачі ініціюючого сигналу з TNF-рецептора [33]. Покращення розуміння механізмів протизапальних ефектів *S. chinensis* на акне допускає можливість розробки фармакологічних препаратів для лікування вугрів на основі плодів даної рослини.

Загальновідомо терапевтичне використання екстракту плодів лимонника китайського в традиційній східній медицині проти респіраторних захворювань, зокрема хронічного кашлю. В ході оцінки протикашльової, антиоксидантної та протизапальної дії лігнанів *S. chinensis* було проведено експериментальне дослідження впливу сигаретного диму на морських свинок. Частота кашлю та запалення легенів в піддослідних тварин значно зменшилася. Схізандрин, схізантерин А, дезоксисхізандрин та  $\gamma$ -схізандрин суттєво пригнічували експресію TRPV1 (від англ. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), TRPA1 (від англ. *transient receptor potential cation channel subfamily A member 1*) та NOS3 (від англ. *nitric oxide synthase*), а також вивільнення NO в клітинах A549, що було індуковане димом сигарет [34].

Схізандрин В демонструє суттєву протизапальну активність при гострому та хронічному коліті. Головною мішенню активної речовини є Т-хелпери 17, лігнан зменшує вироблення IL-17A CD4<sup>+</sup> Т-клітинами [35]. Тож, екстракт *S. chinensis* в перспективі можна використовувати для лікування запалень травної системи.

Окремої уваги потребує розгляд протизапального впливу лігнанів

екстракту лимонника китайського на центральну та периферичну нервову систему. Останні дослідження підтверджують зв'язок між депресивними станами та запаленням, що пов'язано з проникненням цитокінів через гемато-енцефалічний бар'єр з периферії. Клінічно встановлено, що одним із потенційних шляхів депресії є підвищена імунна активність проти ліпополісахаридів кишкової мікрофлори. Саме тому у пацієнтів з великим депресивним розладом порівняно з контрольною групою було виявлено підвищений рівень TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 [36]. Лимонник китайський значно знижує нейрозапалення через TLR4/NF- $\kappa$ B/IKK $\alpha$  (від англ. *I $\kappa$ B kinase  $\alpha$* ) сигнальні шляхи та допомагає боротися із депресивними станами [37]. Крім того, використання екстрактів та ефірних олій *S. chinensis* може бути ефективним при лікуванні хвороби Альцгеймера [38], церебральної ішемії [39] та інших неврологічних розладів, пов'язаних із запаленням.

Отже, дослідження протизапальних властивостей компонентів *S. chinensis* демонструють обнадійливі результати з перспективою використання для лікування хвороб травної, дихальної, серцево-судинної, нервової та видільної систем органів. Слід також відмітити сприятливий вплив екстракту на патології, пов'язані зі старінням, що використовується для створення потенційних профілактичних засобів проти нейродегенеративних захворювань, остеоартриту та інших.

### **1.2.2. Антиоксидантна активність**

Головний механізм, що лежить в основі антиоксидантних властивостей лимонника китайського, полягає у активації спеціалізованої захисної системи, зниженні рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), а також трансамінів сироватки та печінки, інактивації цитохрому P450 [40]. Дана активність зумовлена здебільшого наявністю дибензоциклооктадієнових лігнанів, флавоноїдів, фенольних кислот лимонника. Слід зазначити, що як і більшість антиоксидантів, активні сполуки *S. chinensis* можуть безпосередньо містити активні форми кисню (АФК) та при патологічних станах діяти як прооксиданти [5].

Було виявлено пряме знешкодження АФК при інкубації клітин C2C12 з

етанольним екстрактом лимонника китайського: послаблювалося інгібування росту, спричинене перекисом водню ( $H_2O_2$ ) [41]. Крім того, схізандрини здатні нейтралізувати АФК у стимульованих форболовим ефіром поліморфоядерних лейкоцитах [42].

Біоактивні сполуки *S. chinensis* виявляли антиоксидантну активність в основному у нервовій тканині, печінці, нирках та серці. Біохімічне дослідження показало, що лігнани збільшують рівень супероксиддисмутази, каталази, загального антиоксиданту та підтримують нормальний рівень глутатіону, малонового діальдегіду, оксиду азоту в сироватці крові, префронтальній корі, стріатумі, гіпокампі головного мозку [43]. В ході аналізу мишей з хворобою Альцгеймера, спровокованою скополаміном, було встановлено значне пригнічення активності ацетилхолінерастери екстрактом *S. chinensis* [44]. Таким чином, компоненти лимонника китайського вважають потенційним ресурсом для створення профілактичних ліків проти нейродегенеративних вікових розладів.

Схізатенол, схізандрин В та схізандрин С проявляють гепатопротекторні властивості, пригнічуючи перекисне окиснення ліпідів та зменшуючи утворення малондіальдегіду ефективніше, ніж вітамін Е [45].

Дослідження впливу схізандрину В показало можливі захисні ефекти проти кардіоміопатії, індукованої доксорубіцином, у мишей: експресія НАДФН-оксидази та АФК значно знизилася [46].

Екстракт *S. chinensis* використовують з метою усунення побічних ефектів нефропатії, спричинених циклоспоріном А. Компоненти лимонника китайського підтримували активність каталази, знижували рівень креатиніну, сечовини, ниркового малонового діальдегіду (що слугує маркером оксидативного стресу) [47]. Схізандрин А, в свою чергу, захищає клітини епітелію кишечника від індукованої дезоксиніваленолом цитотоксичності, окисних пошкоджень та запалення [48]. Гомізін А, виділений з екстракту плодів лимонника, знижує окислювальний стрес і може використовуватися для профілактики переломів через хрупкість кісток [49].

Згідно з результатами вищенаведених досліджень, препарати плодів *S. chinensis* не мають серйозних несприятливих побічних ефектів, тож їх можна використовувати як потенційні засоби для полегшення станів після окисного стресу.

### **1.2.3. Гепатопротекторна активність**

Було показано, що екстракт плодів лимонника китайського позитивно впливає на вуглеводний та ліпідний обмін, тому вживається пацієнтами як гепатопротектор. Дослідження захисної дії препарату *S. chinensis* в комбінації з лептином може покращувати стан хворого при метаболічних розладах, що спричинені дієтою з високим вмістом жиру. Ефект можливий за рахунок фармакологічної активації FXR/Fgf15 сигналіну (*від англ. farnesoid X receptor (FXR)-fibroblast growth factor 15 (FGF15) signaling*) [50].

Такі біологічно активні речовини лимонника, як гомізін А, гомізін В, схізандрин А, схізандрин В,  $\gamma$ -схізандрин проявляли гепатопротекторні властивості, знижуючи підвищений рівень сироваткової глутамінової пірвіноградної трансамінази у мишей, які попередньо були оброблені тетрахлоридом вуглецю [51].

### **1.2.4. Антидіабетична активність**

Загально відомо, що одним з проявів цукрового діабету 2 типу є хронічна гіперглікемія. Експериментально було показано, що екстракт лимонника китайського інгібує активність  $\alpha$ -глюкозидази та ефективно знижує рівень глюкози в крові [52]. Крім того, етанольний екстракт плодів *S. chinensis* інгібує транспортери SGLT2 (від англ. *sodium-glucose co-transporter-2*), рівень експресії яких підвищений у хворих на цукровий діабет. А саме, схізандрин В та дезоксисхізандрин пригнічували зворотне захоплення глюкози SGLT2 транспортерами [53]. Ще однією мішенню для боротьби з діабетом є регуляція експресії GLUT4 (від англ. *glucose transporter type 4*). Результати дослідження показують, що полісахариди лимонника покращують засвоєння глюкози через GLUT4 та в перспективі є профілактичним або допоміжним засобом в лікуванні діабету [54].

### **1.2.5. Протипухлинна активність**

Протизапальні та антиоксидантні ефекти лимонника китайського підвищують ефективність використання біологічно активних компонентів рослини в боротьбі з канцерогенезом. Ще в 1994 році було виявлено, що пероральне введення гомізіну А мишам з індукованим раком печінки зменшує рівень глутатіон-S-трансферази в печінці, маркерного ферменту пренеоплазми, та відновлює нормальний цитокінез [55]. Пізніші дослідження дії речовини демонстрували зниження життєздатності та пригнічення метастазування клітин меланоми в легнях, спричинене зупинкою клітинного циклу і апоптозом [56]. Полісахариди *S. chinensis* проявляють протипухлинну активність, стимулюючи імунітет. Були зареєстровані збільшення тимусу, селезінки та піноцитарної активності перитонеальних макрофагів [57]. In vivo спостерігався значний ефект зменшення нирково-клітинної карциноми при введенні полісахаридів лимонника протягом 4 тижнів [58]. Деякі лігнани та нортритерпен *S. chinensis* – кадсуфілактон В виявили цитотоксичну активність у клітинах раку яєчників та ендометрію людини [59]. Потенційним хіміотерапевтичним препаратом проти раку шлунка вважається схізандрин А. Речовина проявляла антипроліферативний ефект, індукувавши зупинку клітинного циклу при фазі G2/M та апоптоз клітин [60]. Один з найголовніших дибензоциклооктадієнових лігнанів – схізандрин В, демонструє значний протипухлинний ефект. Було показано, що схізандрин В пригнічує проліферацію клітин аденокарциноми легень людини A549, за рахунок зупинки циклу та апоптозу. Крім того, відмічалася антиканцерогенна активність лігнану проти агресивного цервікального раку та раку грудей [61]. В ході досліджень виявили, що проти раку грудей також може бути ефективним використання схізандрину А та гомізіну M2 [62, 63]. Гомізін J, інший компонент лимонника, помітно зменшував проліферацію клітинних ліній гліоми [64].

Отже, протипухлинна активність основних компонентів *S. chinensis* проявлялася за рахунок наступних механізмів: пригнічення проліферації клітин пухлини,

індукція загибелі клітин (апоптична, аутофагічна), пригнічення міграції атипичних клітин та інвазійного росту пухлини, зупинка клітинного циклу, прооксидантна активність – продукція АФК в клітинних лініях раку.

### **1.2.6. Противірусна активність**

Зворотня транскриптаза є однією з основних мішеней для перспективних лікарських засобів проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Схізандрин В та деоксисхізандрин, виділені з плодів лимонника китайського, вибірково інгібували активність ДНК-полімерази ВІЛ. Крім того, схізандрин В знижував резистентність до інших ліків та впливав на ранні фази реплікації вірусу [65]. Також було повідомлено про ефективне використання компонентів лимонника проти вірусу гепатиту В. Схілігнан G та метилгомізін O негативно впливали на реплікацію вірусу в гепатоцитах [66].

Отже, *S. chinensis* здійснює вагомий вплив майже на всі системи організму людини, що доводить доцільність використання профілактичних препаратів на основі лимонника в майбутньому. Слід підкреслити, що, попри постійне вивчення властивостей лимонника китайського, особливий інтерес викликає фармакологічний ефект адаптогену на діяльність нервової системи.

## **2. КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АДАПТОГЕНІВ, ЗОКРЕМА ЛИМОННИКА КИТАЙСЬКОГО**

У стані постійного стресу, зумовленого швидким ритмом життя та конкуренцією у суспільстві, людина має пристосовуватися до різноманітних умов оточуючого середовища. Відомо, що хронічний стрес знижує стійкість організму до інфекцій [67], спричиняє депресію, тривогу та погіршує працездатність і концентрацію уваги [68]. Саме тому використання та дослідження дії рослинних нутрицевтиків з метою поліпшення здоров'я стало буденною практикою в розвинених країнах [69].

Наприклад, після вживання препаратів *Rhodiola rosea* спостерігається стимуляція нервової системи із підвищенням працездатності та покращенням довгострокової пам'яті [70, 71, 72, 73, 74].

Дослідження адаптогенних ефектів препаратів з червоного женьшеню показало відновлення когнітивних функцій у людей з високим рівнем стресу в житті [75]. Антистресову активність під час проведення хіміотерапії пацієнтам з раком молочної залози проявляла і ашваганда (*Withania somnifera*) [76]. Важливу роль в адаптації нервової системи так само відіграють препарати левзеї сафлоровидної – *Rhaponticum carthamoides* [77], екстракт коріння елеутерококу – *Eleutherococcus senticosus* [78, 79], екстракт чорниці [80] та екстракт зеленого вівса [81].

Однак, відомостей про психофізіологічну дію екстракту *S. chinensis* не так багато. У здорових осіб лимонник китайський підвищує витривалість і точність рухів, когнітивні здібності та працездатність, а також регулює рівні оксиду азоту, кортизолу в крові та слині з подальшим впливом на клітини крові, судини та ЦНС [5]. Було проведено багато дослідів з використанням тваринної моделі, які підтверджували покращення розумової активності після вживання *S. chinensis* мишами з нейродегенеративними розладами [82, 83, 84, 85]. Проте окремий вплив компонентів рослини на здоровий людський організм залишається недостатньо вивченим.

Клінічне дослідження ефективності препарату ADAPT-232 із вмістом екстракту плодів лимонника китайського свідчить про покращення розумової діяльності, швидкості та точності рухів у втомлених людей. Для випробування було відібрано сорок жінок віком від 20 до 68 років, які стверджували, що тривалий час перебували в стресових умовах. Половина з учасників експерименту отримувала плацебо. Для оцінки когнітивної функції було проведено тест Струпа та тест на увагу d2. Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося, однак в обох групах були скарги на сонливість та відчуття «холодних кінцівок» [86].

Увагу привертає той факт, що попередні вивчення адаптогенної суміші «NaO Li Su» проти погіршення пам'яті, в складі якої був лимонник китайський, навпаки не показали бажаних результатів зміни когнітивних функцій. Ефект було оцінено за допомогою психологічних

тестів. Слід зазначити, що біохімічні вимірювання продемонстрували збільшення кількості еритроцитів та рівня креатиніну в сироватці крові. Була виявлена позитивна кореляція між збільшенням кількості еритроцитів та змінами шкали Векслера у людей із початково зниженим першим показником [87].

Враховуючи аналіз літературних джерел та суперечливість отриманих результатів досліджень, дана тема є недостатньо вивченою та потребує подальшого розгляду для доповнення розуміння використання адаптогену лимонника китайського в профілактичних цілях.

## ВИСНОВКИ

Підсумовуючи результати огляду проведених на цей час наукових досліджень, можна сказати про широкий спектр адаптогенного впливу препаратів лимонника китайського на системи людського організму. Найбільш вираженими вважаються протективні дії рослинних компонентів проти неврологічних, шлунково-кишкових, серцево-судинних, дерматологічних розладів. Незважаючи на активне дослідження антиоксидантних, протизапальних, протипухлинних, гепатопротекторних та антидіабетичних властивостей екстрактів *S. chinensis*, окремої уваги та подальшого розгляду потребує ефект рослинних компонентів на нервову систему, а саме більш детальне вивчення впливу адаптогену на втомлюваність, когнітивні можливості та працездатність. Наразі наявно достатньо даних літератури, які підтверджують концепцію покращення когнітивних здібностей після вживання фітоадаптогенів. Хоча слід зазначити, що клінічні дослідження виявляють незначні зміни стану нервової системи (а іноді ефект і зовсім відсутній), та, в основному, в експериментах брали участь люди середнього віку. Тож, потенціал впливу адаптогенів на нервову систему та інтелектуальні можливості молодого організму, наприклад студентів, які часто стикаються зі стресом, залишається недостатньо дослідженим. До того ж, вирішення проблеми стресу в сучасному світі потребує нових безпечних та раціональних підходів.

## REFERENCES

1. Huang T, Shen P, Shen Y. Preparative separation and purification of deoxyschisandrin and gamma-schisandrin from *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill by high-speed counter-current chromatography. *J Chromatogr A*. 2005; 1066 (1–2): 239–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.01.025>.
2. Slanina J, Táborská E, Lojková L. Lignans in the seeds and fruits of *Schisandra chinensis* cultured in Europe. *Planta Med*. 1997; 63 (3): 277–280. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-957676>.
3. World Health Organization. *Fructus Schisandrae*. In: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol 3. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2007; 296–313.
4. WHOCC – ATC/DDD Index [Internet]. [www.whocc.no](http://www.whocc.no). [cited 2021 Nov 21]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A13](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A13).
5. Nowak A, Zakłós-Szyda M, Błasiak J, Nowak A, Zhang Z, Zhang B. Potential of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. in Human Health and Nutrition: A Review of Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. *Nutrients*. 2019; 11 (2): 333. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11020333>.
6. Panossian A, Wikman G. Pharmacology of *Schisandra chinensis* Baill. : an overview of Russian research and uses in medicine. *J Ethnopharmacol*. 2008; 118 (2): 183–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.04.020>.
7. Yang K, Qiu J, Huang Z, et al. A comprehensive review of ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and pharmacokinetics of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. and *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils [published online ahead of print, 2021 Oct 19]. *J Ethnopharmacol*. 2021; 284: 114759. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114759>.
8. Szopa A, Ekiert R, Ekiert H. Current knowledge of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. (Chinese magnolia vine) as a medicinal plant species: a review on the bioactive components, pharmacological properties, analytical and biotechnological studies. *Phytochem Rev*. 2017; 16 (2): 195–218. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11101-016-9470-4>.
9. Nguyen TN, Lee YG, Kim HG, Yoon D, Jeong JT, Lee DY et al. New dibenzocyclooctadiene lignan from *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. fruits. *Applied Biological Chemistry*. 2021 Dec; 64 (1). 46. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13765-021-00618-1>.
10. Yang BY, Chen ZL, Liu Y, Guo JT, Kuang HX. New lignan from the rattan stems of *Schisandra chinensis*. *Nat Prod Res*. 2019; 33 (3): 340–346. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1452000>.
11. Wang X, Yu J, Li W, et al. Characteristics and Antioxidant Activity of Lignans in *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera* from Different Locations. *ChemBiodivers*. 2018; 15 (6): e1800030. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800030>.
12. Zhou Y, Men L, Sun Y, Wei M, Fan X. Pharmacodynamic effects and molecular mechanisms of lignans from *Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.), a current review. *EurJPharmacol*. 2021; 892: 173796. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173796>.
13. Li Z, He X, Liu F, Wang J, Feng J. A review of polysaccharides from *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*: Properties, functions and applications. *Carbohydr Polym*. 2018; 184: 178–190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.058>.
14. Xiao WL, Li RT, Huang SX, Pu JX, Sun HD. Triterpenoids from the Schisandraceae family. *Nat Prod Rep*. 2008; 25 (5): 871–891. DOI: <https://doi.org/10.1039/b719905h>.
15. Li B, Zhu L, Wu T, et al. Effects of triterpenoid from *Schisandra chinensis* on oxidative stress in alcohol-induced liver injury in rats. *Cell Biochem Biophys*. 2015; 71 (2): 803–811. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0266-0>.
16. Kopustinskiene DM, Bernatoniene J. Antioxidant Effects of *Schisandra chinensis* Fruits and Their Active Constituents. *Antioxidants* (Basel). 2021;10(4):620. Published 2021 Apr 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10040620>.
17. Hu G, Qi Z, Wang A, Jia J. Effects of Deacidification on Composition of *Schisandra chinensis* Ethanolic Extract and Studies on Acute Toxicity in Mice. *Molecules*. 2020;25(24):6038. Published 2020 Dec 21. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25246038>.
18. Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on Nutrition and Health Claims Made on Foods. *OJ L* 404, 30 December 2006; 9–25. DOI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj>.
19. Sowndhararajan K, Kim TH, Kim H, Kim S. Evaluation of proximate composition, bioactive lignans and volatile composition of *Schisandra chinensis* fruits from Inje and Mungyeong, Republic of Korea. *J App Pharm Sci*, 2016; 6 (11): 001–008. DOI: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.601101>.
20. Shao S, Wang MX, Zhang HY, et al. Antifatigue Activity of Glycoprotein from *Schisandra chinensis* Functions by Reducing Oxidative Stress. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020 : 4231340. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4231340>.

21. Guo LY, Hung TM, Bae KH, et al. Anti-inflammatory effects of schisandrin isolated from the fruit of *Schisandra chinensis* Baill. *Eur J Pharmacol.* 2008; 591 (1–3): 293–299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.074>.
22. Yasukawa K, Ikeya Y, Mitsushashi H, et al. Gomisins A inhibits tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *Oncology.* 1992; 49 (1): 68–71. DOI: <https://doi.org/10.1159/000227014>.
23. Cui L, Zhu W, Yang Z, et al. Evidence of anti-inflammatory activity of Schizandrin A in animal models of acute inflammation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020; 393 (11): 2221–2229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01837-x>.
24. Xu D, Liu J, Ma H, et al. Schisandrin A protects against lipopolysaccharide-induced mastitis through activating Nrf2 signaling pathway and inducing autophagy. *Int Immunopharmacol.* 2020; 78: 105983. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105983>.
25. Chen X, Huang Y, Feng J, Jiang XF, Xiao WF, Chen XX. Antioxidant and anti-inflammatory effects of *Schisandra* and *Paeonia* extracts in the treatment of asthma. *Exp Ther Med.* 2014; 8 (5): 1479–1483. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1948>.
26. Kang YH, Shin HM. Inhibitory effects of *Schisandra chinensis* extract on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012; 34 (2): 292–298. DOI: <https://doi.org/10.3109/08923973.2011.602689>.
27. Li YZ, Ren S, Yan XT, et al. Improvement of Cisplatin-induced renal dysfunction by *Schisandra chinensis* stems via anti-inflammation and anti-apoptosis effects. *J Ethnopharmacol.* 2018; 217: 228–237. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.033>.
28. Han NR, Moon PD, Kim NR, Kim HY, Jeong HJ, Kim HM. *Schisandra chinensis* and Its Main Constituent Schizandrin Attenuate Allergic Reactions by Down-Regulating Caspase-1 in Ovalbumin-Sensitized Mice. *Am J Chin Med.* 2017; 45 (1): 159–172. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0192415X17500112>.
29. Kim KY, Ku SK, Lee KW, Song CH, An WG. Muscle-protective effects of *Schisandrae Fructus* extracts in old mice after chronic forced exercise. *J Ethnopharmacol.* 2018; 212: 175–187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.022>.
30. Ran J, Ma C, Xu K, et al. Schisandrin B ameliorated chondrocytes inflammation and osteoarthritis via suppression of NF- $\kappa$ B and MAPK signal pathways. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 1195–1204. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S162014>.
31. Guo M, Lu Y, Yang J, Zhao X, Lu Y. Inhibitory effects of *Schisandra chinensis* extract on acne-related inflammation and UVB-induced photoageing. *Pharm Biol.* 2016; 54 (12): 2987–2994. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1199041>.
32. Guo M, An F, Wei X, Hong M, Lu Y. Comparative Effects of Schisandrin A, B, and C on Acne-Related Inflammation. *Inflammation.* 2017; 40 (6): 2163–2172. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0656-8>.
33. Chasovskikh N.Yu. The role of protein kinases JNK and p38 in the regulation of apoptosamononuclear leukocytes in blood under oxidative stress. *Bull. Sib. Med. (Russ.).* 2008; 7 (3): 38–42. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2008-3-38-43>.
34. Zhong S, Nie YC, Gan ZY, et al. Effects of *Schisandra chinensis* extracts on cough and pulmonary inflammation in a cough hypersensitivity guinea pig model induced by cigarette smoke exposure. *J Ethnopharmacol.* 2015; 165: 73–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.009>.
35. Ma Z, Xu G, Shen Y, Hu S, Lin X, Zhou J, Zhao W, Liu J, Wang J, Guo J. Schisandrin B-mediated TH17 cell differentiation attenuates bowel inflammation. *Pharmacol Res.* 2021 Apr; 166: 105459. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105459>.
36. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry.* 2015; 172 (11): 1075–1091. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020152>.
37. Yan T, Wang N, Liu B, et al. *Schisandra chinensis* ameliorates depressive-like behaviors by regulating microbiota-gut-brain axis via its anti-inflammation activity. *Phytother Res.* 2021; 35 (1): 289–296. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6799>.
38. Xu M, Zhang X, Ren F, et al. Essential oil of *Schisandra chinensis* ameliorates cognitive decline in mice by alleviating inflammation. *Food Funct.* 2019; 10 (9): 5827–5842. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo00058e>.
39. Zhou F, Wang M, Ju J, et al. Schizandrin A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing inflammation and oxidative stress and regulating the AMPK/Nrf2 pathway regulation. *Am J Transl Res.* 2019; 11 (1): 199–209. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC635730>.
40. Wan CK, Tse AK, Yu ZL, Zhu GY, Wang H, Fong DW. Inhibition of cytochrome P450 3A4 activity by schisandrol A and gomisins A isolated from *Fructus Schisandrae chinensis*. *Phytomedicine.* 2010; 17 (8–9): 702–705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.12.005>.

41. Kang JS, Han MH, Kim GY, et al. Nrf2-mediated HO-1 induction contributes to antioxidant capacity of a Schisandrae Fructus ethanol extract in C2C12 myoblasts. *Nutrients*. 2014; 6 (12): 5667–5678. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu6125667>.
42. Li XJ, Zhao BL, Liu GT, Xin WJ. Scavenging effects on active oxygen radicals by schizandrins with different structures and configurations. *Free Radic Biol Med*. 1990; 9 (2): 99–104. DOI: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90111-U](https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90111-U).
43. Yan T, Shang L, Wang M, et al. Lignans from Schisandra chinensis ameliorate cognition deficits and attenuate brain oxidative damage induced by D-galactose in rats. *Metab Brain Dis*. 2016; 31 (3): 653–661. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9804-3>.
44. Song X, Wang T, Guo L, et al. In Vitro and In Vivo Anti-AChE and Antioxidative Effects of Schisandra chinensis Extract: A Potential Candidate for Alzheimer's Disease. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020: 2804849. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2804849>.
45. Lu H, Liu GT. Anti-oxidant activity of dibenzocyclooctene lignans isolated from Schisandraceae. *Planta Med*. 1992; 58 (4): 311–313. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-961473>.
46. Thandavarayan RA, Giridharan VV, Arumugam S, et al. Schisandrin B prevents doxorubicin induced cardiac dysfunction by modulation of DNA damage, oxidative stress and inflammation through inhibition of MAPK/p53 signaling. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0119214. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119214>.
47. Lai Q, Wei J, Mahmoodurrahman M, et al. Pharmacokinetic and nephroprotective benefits of using Schisandra chinensis extracts in a cyclosporine A-based immune-suppressive regime. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 4997–5018. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S89876>.
48. Wan MLY, Turner PC, Co VA, Wang MF, Amiri KMA, El-Nezami H. Schisandrin A protects intestinal epithelial cells from deoxynivalenol-induced cytotoxicity, oxidative damage and inflammation. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 19173. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55821-4>.
49. Takanche JS, Kim JE, Han SH, Yi HK. Effect of gomisin A on osteoblast differentiation in high glucose-mediated oxidative stress. *Phytomedicine*. 2020;66:153107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153107>.
50. Gu M, Song H, Li Y, et al. Extract of Schisandra chinensis fruit protects against metabolic dysfunction in high-fat diet induced obese mice via FXR activation. *Phytother Res*. 2020; 34 (11): 3063–3077. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6743>
51. Bao TT et al. A comparison of the pharmacologic actions of 7 constituents isolated from Fructus Schisandrae. *Chinese Medical Journal*. 1980; 93: 41–47. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6743>.
52. Jo SH, Ha KS, Moon KS, Lee OH, Jang HD, Kwon YI. In vitro and in vivo anti-hyperglycemic effects of Omija (Schisandra chinensis) fruit. *Int J Mol Sci*. 2011; 12 (2): 1359–1370. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms12021359>.
53. Qu Y, Chan JY, Wong CW, et al. Antidiabetic Effect of Schisandrae Chinensis Fructus Involves Inhibition of the Sodium Glucose Cotransporter. *Drug Dev Res*. 2015; 76 (1): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21233>.
54. Jin D, Zhao T, Feng WW, et al. Schisandra polysaccharide increased glucose consumption by up-regulating the expression of GLUT-4. *Int J Biol Macromol*. 2016 ;87: 555–562. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.03.028>.
55. Ohtaki Y, Nomura M, Hida T, et al. Inhibition by gomisin A, a lignan compound, of hepatocarcinogenesis by 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene in rats. *Biol Pharm Bull*. 1994; 17 (6): 808–814. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.17.808>.
56. Han YH, Mun JG, Jeon HD, Park J, Kee JY, Hong SH. Gomisin A ameliorates metastatic melanoma by inhibiting AMPK and ERK/JNK-mediated cell survival and metastatic phenotypes. *Phytomedicine*. 2020; 68: 153147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153147>.
57. Zhao T, Feng Y, Li J, et al. Schisandra polysaccharide evokes immunomodulatory activity through TLR 4-mediated activation of macrophages. *Int J Biol Macromol*. 2014; 65: 33–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.01.018>.
58. Qu HM, Liu SJ, Zhang CY. Antitumor and antiangiogenic activity of Schisandra chinensis polysaccharide in a renal cell carcinoma model. *Int J Biol Macromol*. 2014 ;66: 52–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.02.025>.
59. Jeong M, Kim HM, Kim HJ, Choi JH, Jang DS. Kudsophilactone B, a nortriterpenoid isolated from Schisandra chinensis fruit, induces caspase-dependent apoptosis in human ovarian cancer A2780 cells. *Arch Pharm Res*. 2017; 40 (4): 500–508. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0902-5>.
60. Wang Z, Yu K, Hu Y, et al. Schisantherin A induces cell apoptosis through ROS/JNK signaling pathway in human gastric cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 2020; 173: 113673. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113673>.

61. Yan C, Gao L, Qiu X, Deng C. Schisandrin B synergizes docetaxel-induced restriction of growth and invasion of cervical cancer cells in vitro and in vivo. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (18): 1157. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-6109>.
62. Xu X, Rajamanicham V, Xu S, et al. Schisandrin A inhibits triple negative breast cancer cells by regulating Wnt/ER stress signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019; 115: 108922. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108922>.
63. Yang Y, Hao E, Pan X, et al. Gomisins M1 and M2 from *Baizuan* suppresses breast cancer stem cell proliferation in a zebrafish xenograft model. *Aging (Albany NY).* 2019; 11 (19): 8347–8361. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102323>.
64. Li R, Yang W. Gomisins J inhibits glioma progression by inducing apoptosis and reducing HKII-regulated glycolysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 529 (1): 15–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.109>.
65. Xu L, Grandi N, Del Vecchio C, et al. From the traditional Chinese medicine plant *Schisandra chinensis* new scaffolds effective on HIV-1 reverse transcriptase resistant to non-nucleoside inhibitors. *J Microbiol.* 2015; 53 (4) :288–293. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12275-015-4652-0>.
66. Xue Y, Li X, Du X, et al. Isolation and anti-hepatitis B virus activity of dibenzocyclooctadiene lignans from the fruits of *Schisandra chinensis*. *Phytochemistry.* 2015; 116: 253–261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.03.009>.
67. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004; 5 (10): 617–625. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01597-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01597-9).
68. Duque A, Vinader-Caerols C, Monleón S. Effects of social stress and clomipramine on emotional memory in mice. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2016; 76 (3): 225–33. DOI: <https://doi.org/10.21307/ane-2017-022>.
69. Chan SJ, Wong WS, Wong PT, Bian JS. Neuroprotective effects of andrographolide in a rat model of permanent cerebral ischaemia. *Br J Pharmacol.* 2010; 161 (3): 668–679. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00906.x>.
70. Mattioli L, Perfumi M. *Rhodiola rosea* L. extract reduces stress- and CRF-induced anorexia in rats. *J Psychopharmacol.* 2007;21(7):742-750. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881106074064>.
71. Petkov VD, Yonkov D, Mosharoff A, et al. Effects of alcohol aqueous extract from *Rhodiola rosea* L. roots on learning and memory. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 1986; 12 (1): 3–16. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3751623/>.
72. Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med.* 2009;75(2):105-112. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088346>.
73. Spasov AA, Wikman GK, Mandrikov VB, Mironova IA, Neumoin VV. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine.* 2000; 7 (2): 85–89. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80078-1](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80078-1).
74. Shevtsov VA, Zhulus BI, Shervarly VI, et al. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomedicine.* 2003; 10 (2–3): 95–105. DOI: <https://doi.org/10.1078/094471103321659780>.
75. Baek JH, Heo JY, Fava M, et al. Effect of Korean Red Ginseng in individuals exposed to high stress levels: a 6-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Ginseng Res.* 2019; 43 (3): 402–407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.03.001>.
76. Biswal BM, Sulaiman SA, Ismail HC, Zakaria H, Musa KI. Effect of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on the development of chemotherapy-induced fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Integr Cancer Ther.* 2013;12(4):312-322. DOI: <https://doi.org/10.1177/1534735412464551>.
77. Simonova NV, Dorovskikh VA, Anokhina RA, Shtarberg MA, Brash NG, Budnik VV. Results of clinical study of nootropic and antioxidant activity of *Leuzea carthamoides*. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2019; 73: 62–68. DOI: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73->.
78. Schaffler K, Wolf OT, Burkart M. No benefit adding *eleutherococcus senticosus* to stress management training in stress-related fatigue/weakness, impaired work or concentration, a randomized controlled study. *Pharmacopsychiatry.* 2013; 46 (5): 181–190. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1347178>.
79. Cicero AF, Derosa G, Brillante R, Bernardi R, Nascetti S, Gaddi A. Effects of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus maxim.*) on elderly quality of life: a randomized clinical trial. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004; (9): 69–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2004.04.012>.
80. Whyte AR, Cheng N, Fromentin E, Williams CM. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Compare the Safety and Efficacy of Low Dose Enhanced Wild Blueberry Powder and Wild



- Blueberry Extract (ThinkBlue™) in Maintenance of Episodic and Working Memory in Older Adults. *Nutrients*. 2018; 10 (6): 660. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10060660>.
81. Kennedy DO, Jackson PA, Forster J, et al. Acute effects of a wild green-oat (*Avena sativa*) extract on cognitive function in middle-aged adults: A double-blind, placebo-controlled, within-subjects trial. *Nutr Neurosci*. 2017; 20 (2): 135–151. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2015.1101304>.
82. Liu Y, Liu Z, Wei M, et al. Pharmacodynamic and urinary metabolomics studies on the mechanism of Schisandra polysaccharide in the treatment of Alzheimer's disease. *Food Funct*. 2019; 10 (1): 432–447. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8fo02067a>.
83. Hu D, Li C, Han N, et al. Deoxyschizandrin isolated from the fruits of *Schisandra chinensis* ameliorates A $\beta$ <sub>1-42</sub>-induced memory impairment in mice. *Planta Med*. 2012; 78 (12): 1332–1336. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315019>.
84. Hu D, Cao Y, He R, et al. Schizandrin, an antioxidant lignan from *Schisandra chinensis*, ameliorates A $\beta$ <sub>1-42</sub>-induced memory impairment in mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012: 721721. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/721721>.
85. Xu M, Xiao F, Wang M, et al. Schisantherin B Improves the Pathological Manifestations of Mice Caused by Behavior Desperation in Different Ages-Depression with Cognitive Impairment. *Biomol Ther (Seoul)*. 2019; 27 (2): 160–167. DOI: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.074>.
86. Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Nylander M, Wikman G, Panossian A. Double-blind, placebo-controlled, randomised study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. *Phytomedicine*. 2010; 17 (7): 494–499. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.02.005>.
87. Iversen T, Fiirgaard KM, Schriver P, Rasmussen O, Andreasen F. The effect of NaO Li Su on memory functions and blood chemistry in elderly people. *J Ethnopharmacol*. 1997; 56 (2): 109–116. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)01513-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)01513-4).

#### **BIOLOGICAL EFFECTS OF SCHISANDRA CHINENSIS MEDICINES AND PROSPECTS OF THEIR USE IN CLINICAL MEDICINE (LITERATURE REVIEW)**

*Yatsyk Yelyzaveta*<sup>B, C, D</sup>, *Kozlov Oleksandr*<sup>A, E, F</sup>, *Tkachenko Svitlana*<sup>C, E</sup>

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

---

**Introduction.** The constant action of harmful factors, increased levels of neuropsychological stress and stress-associated decline in immunity increase scientific interest for studying the therapeutic properties of phytoadaptogens. In particular, the study of preventive use of drugs based on the adaptogen of oriental traditional medicine – schisandra (*Schisandra chinensis*) is now gaining relevance.

**The aim of the study.** To analyze modern scientific sources of literature on the main characteristics and use of *Schisandra chinensis*, to identify the dominant biological effects and prospects for the use of adaptogen in the prevention and treatment of disorders of the nervous system.

**Materials and methods.** The analyzed literature was searched using the following electronic databases: PubMed, Medline, ResearchGate and Google Scholar.

**Results.** This review demonstrates a wide range of effects of *S. chinensis* chemical components on the activity of various human organ systems. Based on the available data, it was found that the antitumor, antioxidant and anti-inflammatory pharmacological effects of chinese magnolia-vine have been actively studied. Special attention was paid to the psychophysiological properties of adaptogens, in particular *S. chinensis*. Experimental use of *S. chinensis* in mice with neurodegenerative disorders has shown an improvement in animal mental activity. Clinical trials of adaptogenic drugs with a high content of chinese magnolia-vine components have shown improved cognitive activity, speed and accuracy of movement in tired people, although in the literature there are cases when the consumption of mixtures did not show the desired results.

**Conclusions.** The analysis of literature data confirms the prospects of using *S. chinensis* as a mean of prophylactic treatment in clinical medicine. However, despite the large amount of scientific research on the adaptogenic potential of chinese magnolia, the results of *S. chinensis* influence on human cognitive abilities are contradictory and need further study in the future.

**KEY WORDS:** adaptogens, biological effects, cognitive functions, nutraceuticals, schisandra chinensis

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Yatsyk Yelyzaveta**, 3rd year student of the school of medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: [xa12680534@student.karazin.ua](mailto:xa12680534@student.karazin.ua)

**Kozlov Oleksandr**, PhD, associate professor, Department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: kozlov@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0003-0320-150521:33

**Tkachenko Svitlana**, PhD, associate professor, Department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: tkachenkosve@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7681-8464

**For citation:**

**Yatsyk Ye, Kozlov O., Tkachenko S.** BIOLOGICAL EFFECTS OF SCHISANDRA CHINENSIS MEDICINES AND PROSPECTS OF THEIR USE IN CLINICAL MEDICINE (LITERATURE REVIEW). The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022: 44; 127–139. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-10

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Отримано: 06.12.2021*

*Прийнято до друку: 20.04.2022*

*Received: 12.06.2021*

*Accepted: 20.04.2022*

*Scientific edition*

*Наукове видання*

**The Journal**  
of V. N. Karazin Kharkiv  
National University

**Вісник**  
Харківського  
національного  
університету  
імені В. Н. Каразіна

**series «Medicine»**

**серія «Медицина»**

**Issue 44**

**Випуск 44**

Computer typesetting: *Blinkova O. V.*

Комп'ютерне верстання: *Блінкова О. В.*

*The journal provides easy and free access to the catalog, metadata and full-text articles on the following Internet sites: Scientific Periodicals of V. N. Karazin Kharkiv National University, The Vernadsky National Library of Ukraine, Scientific Electronic Library (RSCI), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, CyberLeninka, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Scholar, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).*

*Журнал забезпечує вільний і безкоштовний доступ до каталогу, метаданих і повних текстів статей на наступних веб-ресурсах: Наукова періодика Каразинського університету, Бібліотека імені В. І. Вернадського, Наукова електронна бібліотека (PIHC), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, КіберЛенінка, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Академія, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).*

Підп. до друку 11.04.2022 р. Формат 60×84/8

Папір офсетний. Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 15,85. Обл.-вид. арк. 17,61

Наклад 50 пр.

---

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

---

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна

Видавництво

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4

Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.