



ISSN 2414-4517
eISSN 2710-1487

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

2024

93 (1)



Експериментальна і клінічна медицина

2024. Том 93, № 1

Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал

Періодичність видання –
4 рази на рік

Заснований у вересні 1998 року

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4905ПР від 21.01.2010

Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук,
категорія Б

(додаток 5 до наказу Міністерства освіти
і науки України від 24.09.2020 № 1188)

Координатор редакції О.С. Шевченко

Адреса редакції та видавця:

Україна, 61022, Харків, пр. Науки, 4

Тел. +38 (063) 069-90-00

E-mail: ecm.journal@knmu.edu.ua

as.shevchenko@knmu.edu.ua

Сайт: <https://ecm.knmu.edu.ua>

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.2008

Номер рекомендовано до друку

Вченою радою ХНМУ

(протокол № 3 від 28.03.2024)

Підписано до друку 31.03.2024

Ум. друк. арк.

Обл.-вид. арк.

Формат 60×84 1/8. Папір офс.

Друк. офс.

Тираж 500 пр. Зам. №

Надруковано в редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

Головний редактор *В.А. Капустник*

Почесний головний редактор *В.М. Лісовий*

Заступник головного редактора *В.В. М'ясоєдов*

Редакційна колегія

*В.В. Гаргін, С.М. Григоров, Ю.Б. Григоров,
І.В. Завгородній, О.М. Ковальова, Г.М. Кожина,
В.М. Козько, І.І. Князькова, М.І. Краснов,
Л.С. Кривенко, І.А. Криворучко, В.А. Огнев,
О.Ю. Степаненко, І.А. Тарабан, Д.В. Щукін*

Редакційна рада

*Н.М. Андон'єва (Харків, Україна),
П.А. Бездітко (Харків, Україна),
О.М. Біловол (Харків, Україна),
В.В. Бойко (Харків, Україна),
І. Бьоккельман (Магдебург, Німеччина),
О.Я. Гречаніна (Харків, Україна),
Ю.В. Думанський (Лиман, Україна),
Д.І. Заболотний (Київ, Україна),
М.О. Колесник (Київ, Україна),
М.О. Корж (Харків, Україна),
В.В. Лазоришинець (Київ, Україна),
Й.В. Лауріла (Оулу, Гельсінкі, Фінляндія),
К. Лібек (Порвоо, Фінляндія),
В.І. Лупальцов (Харків, Україна),
В.Д. Марковський (Харків, Україна),
Г.П. Рузін (Харків, Україна),
А.М. Сердюк (Київ, Україна),
Ю.І. Феценко (Київ, Україна),
І. Хук (Відень, Австрія),
Т.В. Чайченко (Лондон, Великобританія),
Є. Шуксік (Відень, Австрія; Ессен, Німеччина),
Тімішоара, Сібіу, Румунія)*

Видання індексується в Google Scholar, OpenAIRE.

Індекси DOI обслуговуються базою даних CrossRef.

Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки ім. В.І. Вернадського,
репозиторіїв ХНМУ та ЕС (Zenodo) для відкритого доступу в режимі online.



Experimental and Clinical Medicine

2024. Vol. 93, No.1

Experimental and Clinical Medicine

Scientific and practical journal

Frequency of publication –
4 times a year

Founded in September 1998

Founder, editor and publisher –

***Kharkiv National
Medical University***

Certificate of state registration
of a print media
KV No.16434-4905PR on 21 Jan 2010

The journal is referred to the scientific
professional publications of Ukraine in the
field of medical sciences, category B
(Annex 5 to the order of the Ministry of
Education and Science of Ukraine
on 24 Sep 2020 No.1188)

Editorial coordinator A.S. Shevchenko

Editorial and publisher address:

Ukraine, 61022, Kharkiv, Nauki Ave., 4

Tel. +38 (063) 069-90-00

E-mail: ecm.journal@knmu.edu.ua
as.shevchenko@knmu.edu.ua

Website: <https://ecm.knmu.edu.ua>

Certificate of inclusion in the State Register
of Publishing Entities

DK No.3242 on 18 Jul 2008

Number recommended for printing

Academic Council of KhNMU
(protocol No.3 on 28 Mar 2024)

Signed for printing 31 Mar 2024

Cond. print. shts.

Cov.-print. shts.

Format 60×84 1/8. Offset paper.

Offset print.

Circulation 500 copies. Order No.

Published in the editorial and publishing
department of KhNMU

Editor-in-Chief *V.A. Kapustnyk*

Honorary Editor-in-Chief *V.M. Lisovyi*

Deputy Editor *V.V. Myasoedov*

Editorial Board

*V.V. Gargin, S.M. Grigorov, Yu.B. Grigorov,
I.V. Zavgorodnii, O.M. Kovalyova, H.M. Kozhyna,
V.M. Kozko, I.I. Kniazkova, M.I. Krasnov,
L.S. Kryvenko, I.A. Kryvoruchko, V.A. Ohniev,
O.Yu. Stepanenko, I.A. Taraban, D.V. Shchukin*

Editorial Council

*N.M. Andoniev (Kharkiv, Ukraine),
P.A. Bezditko (Kharkiv, Ukraine),
O.M. Bilovol (Kharkiv, Ukraine),
V.V. Boyko (Kharkiv, Ukraine),
I. Böckelmann (Magdeburg, Deutschland),
O.Ya. Grechanina (Kharkiv, Ukraine),
Yu.V. Dumanskyi (Liman, Ukraine),
D.I. Zabolotnyi (Kyiv, Ukraine),
M.O. Kolesnyk (Kyiv, Ukraine),
M.O. Korzh (Kharkiv, Ukraine),
V.V. Lazoryshynets (Kyiv, Ukraine),
J.V. Laurila (Oulu, Helsinki, Finland)
C. Lybäck (Porvoo, Finland),
V.I. Lupaltsov (Kharkiv, Ukraine),
V.D. Markovskiy (Kharkiv, Ukraine),
G.P. Ruzin (Kharkiv, Ukraine),
A.M. Serdyuk (Kyiv, Ukraine),
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine),
I. Huk (Vienna, Austria),
T.V. Chaychenko (London, Great Britain)
E. Szucsik (Vienna, Austria; Essen, Germany);
Timisoara, Sibiu, Romania)*

The publication is indexed in Google Scholar, OpenAIRE.

DOI indexes are served by the CrossRef database.

*Electronic copies of published articles are sent to the V.I. Vernadsky National Library (Ukraine),
to repositories of KhNMU and EU (Zenodo) for open access online.*



ЗМІСТ

Теоретична і експериментальна медицина

Біомедична значимість терапевтичного
використання аутофагії
(огляд літератури)

В.О. Срібна

Порівняльна характеристика стану
вегетативної регуляції серцевого
ритму у нормотензивних і спонтанно
гіпертензивних щурів лінії SHR

*В.Г. Бабійчук, І.В. Кандибко,
І.І. Ломакін, О.В. Кудокоцева,
Л.В. Бабійчук*

Інфекційні та паразитарні хвороби

Аспекти фармакотерапії стероїдами
при SARS-CoV-2 інфекції
(огляд літератури)

*Н.В. Моїсєєва, О.В. Власова,
А.А. М'ягкохліб*

Терапія

Амінокислотний спектр плазми
та показники Холтерівського
моніторингу ЕКГ у пацієнтів
з ішемічною хворобою серця
та фібриляцією передсердь

*І.О. Мельничук, М.Л. Шараєва,
В.Н. Крамарова, В.Г. Лизогуб*

CONTENT

Theoretical and Experimental Medicine

Biomedical significance
of the therapeutic use of autophagy
(literature review)

V.O. Sribna

16 Comparative characteristics of vegetative
regulation state of heart rhythm
in normotensive and spontaneously
hypertensive rats

*V.G. Babiichuk, I.V. Kandybko,
I.I. Lomakin, O.V. Kudokotseva,
L.V. Babiichuk*

Infectious and Parasitic Diseases

25 Aspects of pharmacotherapy with steroids
in SARS-CoV-2 infection
(literature review)

*N.V. Moisieieva, O.V. Vlasova,
A.A. Miahkokhlib*

Therapy

34 Plasma amino acids spectrum
and Holter ECG monitoring indexes
in coronary artery disease patients
with atrial fibrillation

*I.O. Melnychuk, M.L. Sharayeva,
V.N. Kramarova, V.G. Lyzogub*

Особливості клінічного перебігу
стеатотичної хвороби печінки,
асоційованої з метаболічною
дисфункцією, за коморбідності
з негоспітальною пневмонією
середньої важкості

*О.С. Хухліна, І.В. Рачинська,
О.Є. Мандрик, Є.П. Ткач*

46 Peculiarities of the clinical course
of metabolic dysfunction-associated
steatotic liver disease in comorbidity
with community-acquired pneumonia
of medium severity

*O.S. Khukhlina, I.V. Rachynska,
O.Ye. Mandryk, Ye.P. Tkach*

**Технології медичної діагностики
та лікування**

**Technologies of Medical Diagnosis
and Treatment**

Сучасні методи аналізу когнітивних
функцій (огляд літератури, частина 1)

Н.М. Маслова, О.Д. Булініна

56 Modern methods of cognitive functions
analysis (literature review, part 1)

N.M. Maslova, O.D. Bulynina

**Соціальна медицина
та охорона громадського здоров'я**

Social Medicine and Public Health

Керованість болю у паліативній
медицині як фактор медико-
соціального впливу на якість життя
пацієнтів в кінці їх життя

В.Г. Нестеренко

69 The controllability of pain in palliative
medicine as a factor in the medical
and social impact on the patients' quality
of life at the end-of-life

V.G. Nesterenko

Значення медичного канабісу
для вирішення проблеми забезпечення
знеболенням паліативних хворих
в Україні

В.М. Лехан

87 The importance of medical cannabis
for solving the problem
of providing analgesia
to palliative patients in Ukraine

V.M. Lekhan

Хірургія

Surgery

Перспективи використання кверцетину
як діючої речовини м'яких лікарських
форм для лікування опікових ран
(огляд літератури)

Т.І. Єрмоленко, О.М. Шаповал

94 Prospects of quercetin's using
as an active ingredient of soft medicinal
forms for the treatment of burns wound
(literature review)

T.I. Iermolenko, O.M. Shapoval

Теоретична і експериментальна медицина

УДК: 616.092.18

**БІОМЕДИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ
ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ АУТОФАГІЇ
(огляд літератури)****Срібна В.О.***Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна*

Аутофагія – це процес внутрішньоклітинного перетравлення пошкоджених органел, ділянок цитоплазми, неправильно функціонуючих схильних до агрегації білків та інших небажаних макромолекул і чужорідних сполук. Він необхідний для підтримки гомеостазу клітин і тканин, що сприяє виживанню організму, активно вивчають. Метою цієї роботи став пошук та аналіз літератури про аутофагію як один з основних механізмів підтримки клітинного гомеостазу, в умовах окисного стресу; клітинного старіння; обмеження калорій; а також про цільовий вплив на аутофагію в умовах різних захворювань. Зроблено наступні узагальнення: 1) здатність безпосередньо активуватися у відповідь на інтенсивне утворення в клітинах активних форм кисню дозволяє розглядати аутофагію як важливий елемент антиоксидантного захисту; 2) дієтичне споживання активаторів аутофагії може сприяти здоров'ю і продовжувати тривалість життя за допомогою численних механізмів, включаючи зниження окисного стресу, індукцію аутофагії і пригнічення запалення; 3) у запуску аутофагії актуальності набувають дослідження спрямовані на виявлення ролі сіртуїнів, які є ключовими регуляторами клітинного метаболізму та окисного стресу. На сьогодні сіртуїнзалежні механізми аутофагії потребують дослідження на експериментальних моделях з використанням клітин ссавців; 4) продовження вивчення процесів аутофагії дозволить краще зрозуміти фізіологічні аспекти функціонування клітин, органів та систем та допоможе забезпечити поступ у розробці новітніх стратегій профілактики та лікування захворювань у людини; 5) аутофагія має вирішальне значення для клітинної фізіології. Дисфункція аутофагії залучена до патогенезу різноманітних захворювань людини і тому, терапевтичне використання аутофагії має потенційну біомедичну значимість.

Ключові слова: клітинна загибель, клітинний гомеостаз, окисний стрес, клітинне старіння, обмеження калорій, цільовий вплив на аутофагію.



Цитуйте українською: Срібна ВО. Біомедична значимість терапевтичного використання аутофагії (огляд літератури). Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):6-15. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.svo>

Cite in English: Sribna VO. Biomedical significance of the therapeutic use of autophagy (literature review). Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(1):6-15. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.svo> [in Ukrainian].

Вступ

За останні десятиліття розкрито та детально охарактеризовано механізми загибелі клітин (ЗК) – цілеспрямованого усунення зайвих, необоротно пошкоджених та/або потенційно шкідливих клітин. ЗК проявляється макроскопічними морфологічними змінами. Згідно з класифікацією видів клітинної загибелі Комітету з номенклатури видів клітинної загибелі (Nomenclature Committee on Cell Death, 2005), виділяють 3 типи ЗК: (1) загибель клітин типу I, або апоптоз, яка характеризується скороченням цитоплазми, конденсацією хроматину (пікноз), ядерною фрагментацією (каріорексис) і утворенням бульбашок на плазматичній мембрані, що завершується утворенням маленьких везикул (широко відомих як апоптотичні тільця), які ефективно поглинаються сусідніми клітинами з фагоцитарною активністю та розкладаються в лізосомах; (2) загибель клітин типу II, або аутофагія, що проявляється великою цитоплазматичною вакуолізацією та подібним чином завершується фагоцитним поглинанням і подальшою лізосомальною деградацією; і (3) загибель клітин типу III, або некроз. Слід зазначити, що ця морфологічна класифікація все ще широко використовується, незважаючи на численні обмеження та застереження [1].

Аутофагію (ЗК типу II) активно вивчають. Найкраще на сьогодні вивчена форма аутофагії, також відома як макроаутофагія. Вона вимагає утворення аутофагосоми, яка зливається з лізосомами, утворюючи аутолізосому. Вміст аутолізосоми розкладається, а макромолекули переробляються в клітині [2; 3]. Аутофагія може бути *невибірковою*. Така форма відома як *об'ємна* або *селективна* аутофагія. Описано численні селективні шляхи аутофагії, зокрема, *мітофагія* для мітохондріальної деградації, та *ER-фагія* – для деградації ендоплаз-

матичного ретикулуму [4]. Є дані про те, що порушення регуляції аутофагії пов'язані з різними патологіями, зокрема, такими як нейродегенеративні захворювання та рак [1; 3; 5–10].

Метою цієї роботи став пошук та аналіз літератури про аутофагію як одного з основних механізмів підтримки клітинного гомеостазу, в умовах окисного стресу; клітинного старіння; обмеження калорій; а також про цільовий вплив на аутофагію в умовах різних захворювань.

Аутофагія як один з основних механізмів підтримки клітинного гомеостазу

Аутофагію представляють як катаболічний процес видалення з клітин агрегованих білків, пошкоджених органел і внутрішньоклітинних патогенів. А також виділяють *макроаутофагію* (формування фагофора з подвійною ізольованою мембраною, захоплюючого внутрішньоклітинні структури для злиття з лізосомами), *мікроаутофагію* (захоплення вмісту цитоплазми шляхом інвагінації мембрани лізосом) і *шаперон-опосередковану аутофагію* (пошкоджені молекули доставляються в лізосоми білками-шаперонами) [11–15].

У той час як кожен із зазначених типів морфологічно специфічний. Всі три завершуються доставкою субстратів (надлишково присутніх в клітині органел і їх продуктів) в лізосому для деградації.

Макроаутофагія може бути *неселективною*, коли певна область цитоплазми оточується мембраною, або *селективною*, спрямованою на видалення білкових агрегатів (*агрефагія*), пошкоджених мітохондрій (*мітофагія*), рибосом (*рибофагія*), пероксисом (*нексофагія*), ендоплазматичного ретикулуму (*ретикулофагія*), секреторних гранул (*крінофагія*), ліпідних крапель (*ліпофагія*), а також різних внутрішньоклітинних

патогенів, бактерій і вірусів (*ксенофагія*) [16–18].

Сьогодні вважають, що інтенсивність аутофагії визначається наявністю та вираженістю індукторів, які поділяють на внутрішні (нестача поживних речовин, наявність пошкоджених органел, денатурованих білків і їх агрегатів, окислювальний, метаболічний або токсичний стрес) та зовнішні (наприклад, рапаміцин, інтерферон γ або вітамін D3) [19; 20].

Таким чином, аутофагія є одним з основних механізмів підтримки клітинного гомеостазу.

Аутофагія в умовах окисного стресу

Відомо, що окисний стрес (переважання продукції активних форм кисню (АФК) та азоту над їх інактивацією антиоксидантами) є важливим патогенетичним чинником, що викликає розвиток певних захворювань, запальних та інфекційних патологій. А з віком знижується рівень антиоксидантного захисту клітин, що також підсилює патогенетичну роль окисного стресу [21; 22]. Так, АФК є ефективними індукторами аутофагії [23–25]. Існують дані про те, що АФК виступають регуляторами активації аутофагії. Цей процес необхідний клітинам як для захисту від розвитку окисного стресу, так і для усунення його наслідків (видалення практично всіх органел і макромолекул, пошкоджених в результаті активного протікання вільнорадикальних процесів). Своєчасна і ефективна активація аутофагії запобігає необоротному накопиченню внутрішньоклітинних білкових агрегатів [26], пошкоджених мітохондрій, які є ініціаторами внутрішнього шляху апоптозу [27; 28], та інших пошкоджених органел і мембранних структур.

Є дані про позитивний ефект застосування активаторів й інгібіторів аутофагії при багатьох захворюваннях, пов'язаних з розвитком окисного стресу (зокрема, запальних, нейродегенеративних,

аутоімунних, атеросклерозі, злоякісних новоутвореннях) [29].

Різні форми аутофагії відкривають новий напрям боротьби з віковими патологіями, що добре узгоджується з вільнорадикальної теорією старіння [30]. Проте при пухлинних процесах вважається, що аутофагія захищає пухлинні клітини в умовах гіпоксії і є однією з причин хіміорезистентності [31; 32].

Так, здатність безпосередньо активуватися у відповідь на інтенсивне утворення в клітинах АФК (в умовах окисного стресу), дозволяє розглядати аутофагію як важливий елемент антиоксидантного захисту, тому сьогодні актуальним стає вивчення шляхів і засобів ефективного управління аутофагією.

Аутофагія в умовах (клітинного) старіння

Вважають, що інтенсивність перебігу аутофагії змінюється в процесі старіння клітин і організму в цілому [33]. Як уже визнано, аутофагія регулює клітинний гомеостаз під час розвитку і в молодому віці (до 44 років), і у зрілому. З'являється все більше свідчень того, що у зрілому віці відбувається порушення процесів аутофагії, і вона стає дисфункціональною [34–36].

Вважають, що в молодому віці підтримка вродженої фізіологічної тривалості життя відбувається через різні механізми: в тому числі, за допомогою аутофагії, зв'язування в мітохондріях вільних радикалів і пригнічення предиктора запалення, що призводить до зменшення запалення. Тоді як зниження аутофагії під час старіння призводить до збільшення біомаркерів запалення і накопичення вільних радикалів. Інші дослідження пов'язують підвищену аутофагію з довголіттям та відсутністю вік-асоційованих захворювань, пов'язаних з віком [34; 35; 37]. Механізм відстрочення старіння за участі аутофагії на сьогодні далекий від остаточного розуміння.

Крім того, аутофагія відіграє важливу роль в підтримці стабільності генома за допомогою механізмів, які також остаточно не вивчені [38]. Існує припущення, що аутофагія захищає від вік-асоційованих захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу або метаболічний синдром, нейродегенеративні розлади, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона або хвороба Гантінгтона, імунних/запальних захворювань, рак. При чому аутофагія опосередковує свій вплив через як вроджені, так і адаптивні імунні відповіді [39].

Також є підстави вважати, що модуляція аутофагії може мати терапевтичний потенціал при певних порушеннях, а загальне збільшення рівня аутофагії може допомогти уникнути довгострокових наслідків пошкоджень ДНК, що потребує подальшого вивчення.

Аутофагія в умовах обмеження калорій

Обмеження калорій (ОК) вважають найбільш фізіологічним індуктором аутофагії [40–42]. Зростає число даних про те, що старіння сповільнюють харчові продукти, які містять природні сполуки ресвератролу, катехіни (зокрема, галлат епігаллокатехіну (повністю англійською, EGCG), який у великих кількостях присутній у чаї), екстракт прополісу, креозол і флавіон лютеолізид (флавіон, різновид флавоноїду). А дієтичне споживання таких сполук може сприяти здоров'ю і продовжувати тривалість життя за допомогою численних механізмів, включаючи зниження окисного стресу, індукцію аутофагії і пригнічення запалення (активації NLRP3). Інфламасома NLRP3 є мультибілковим комплексом, який відіграє ключову роль у регуляції вродженої імунної системи та передачі сигналів запалення) [43–46].

Вважають, що ОК індуктує аутофагію через активацію аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази [47] і сиртуїн_1

(СИРТ_1, англійською Sirtuin_1, SIRT_1), «безшумні регулятори інформації» (silent information regulators, SIRT), які є ключовими регуляторами метаболізму та окисного стресу та беруть участь у так званій «позитивній петлі взаємної активації» [48]. СИРТ_1 є NAD⁺-залежною деацетилазою, що діє як в ядрі, так і в цитоплазмі [49; 50]. Цитоплазматичний варіант СИРТ_1 настільки ж ефективний, як і СИРТ_1 ядра. Це пояснює, наприклад, індукування аутофагії за допомогою ресвератролу [51; 52]. А також в цілому можливість фармакологічної регуляції аутофагії. Відповідно, якщо СИРТ_1 деацетилює кілька білкових продуктів гена (ATG5, ATG7 і ATG8/LC3), то і ресвератрол індуктує деацетилювання більш ніж десяти цитоплазматичних білків [53; 54]. СИРТ_1 також деацетилює транскрипційні фактори p53, NF-κB, HSF1, FOXO1, -3, -4 і PGC1α, для яких відомі ефекти в регулюванні тривалості життя [55; 56].

Так, актуальним стає дослідження впливу СИРТ_1, а саме його активаторів та інгібіторів у запуску аутофагії (за умов як ОК, так і моделей різних захворювань).

Цільовий вплив на аутофагію в умовах різних захворювань

Відомо препарати, які використовуються в сучасній фармакотерапії, можуть індукувати або пригнічувати протікання (тривалість) аутофагії [57]. Є дані про цільовий вплив на аутофагію (стимуляція і пригнічення) за певних захворювань легень, печінки, нейродегенеративних та інфекційних хвороб [58–63].

Також відомо про більше ніж 50 клінічних випробувань препаратів, зосереджені в основному на спробі впливу на аутофагію при лікуванні раку [64–66]. Регуляція аутофагії в умовах моделей захворювань людини потребує подальшого вивчення.

Висновки

Аутофагія, або загибель клітин типу II – шлях внутрішньоклітинної деградації для неправильно функціонуючих схильних до агрегації білків, пошкоджених органел, небажаних макромолекул і патогенів, процес необхідний для підтримки гомеостазу клітин і тканин, що сприяє виживанню організму та має визначальне значення для клітинної фізіології. Дисфункція аутофагії є ланкою патогенезу різноманітних захворювань людини, і тому терапевтичне використання аутофагії має потенційну біомедичну значимість.

Здатність безпосередньо активуватися у відповідь на інтенсивне утворення в клітинах активних форм кисню, дозволяє розглядати аутофагію як важливий елемент антиоксидантного захисту, тому сьогодні актуальним стає вивчення шляхів і засобів ефективного управління аутофагією.

Дієтичне споживання активаторів аутофагії може сприяти здоров'ю і продов-

жувати тривалість життя за допомогою численних механізмів, включаючи зниження окисного стресу, індукцію аутофагії і пригнічення запалення.

У запуску аутофагії грають роль сіртуїнів, які є ключовими регуляторами клітинного метаболізму та окисного стресу. Деякі механізми їх роботи ще не з'ясовані. Сіртуїнзалежні механізми аутофагії потребують дослідження на експериментальних моделях з використанням клітин ссавців.

Продовження вивчення процесів аутофагії дозволить краще зрозуміти фізіологічні аспекти та допоможе забезпечити розробку новітніх стратегій профілактики та лікування захворювань людини, пов'язаних з віком.

Фінансування. Роботу виконано у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у 2023 році за підтримки стипендії Президента України для молодих учених 2022–2023 рр.

Конфлікт інтересів відсутній.

References

1. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S, Abrams J, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. DOI: 110.1038/s41418-017-0012-4.
2. Zhao Y, Codogno P, Zhang H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021;22:733-50. DOI: 10.1038/s41580-021-00392-4. PMID: 34302147
3. Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2023;22:1-19. DOI: 10.1038/s41576-022-00562-w. PMID: 36635405.
4. Kirkin V. History of the Selective Autophagy Research: How Did It Begin and Where Does It Stand Today? *J. Mol. Biol.* 2020;432:3-27. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.05.010. PMID: 31082435.
5. Klionsky D, Petroni G, Amaravadi R, Baehrecke E, Ballabio A, Boya P, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 2021;40:e108863. DOI: 10.15252/embj.2021108863. PMID: 34459017.
6. Hernandez G, Perera R. Autophagy in cancer cell remodeling and quality control. *Mol. Cell.* 2022;82:1514-27. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.023. PMID: 354526187.
7. Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ.* 2019;26(4):605-16. DOI: 10.1038/s41418-018-0252-y.

8. Kohler V, Aufschnaiter A, Büttner S. Closing the Gap: Membrane Contact Sites in the Regulation of Autophagy. *Cells*. 2020;9(5):1184. DOI: 10.3390/cells9051184. PMID: 32397538.
9. Locatelli A, Cenci S. Autophagy and longevity: Evolutionary hints from hyper-longeving mammals. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;20;13:1085522. DOI: 10.3389/fendo.2022.1085522. PMID: 36605941.
10. Jimenez-Moreno N, Salomo-Coll C, Murphy L, Wilkinson S. Signal-Retaining Autophagy Indicator as a Quantitative Imaging Method for ER-Phagy. *Cells*. 2023;12(8):1134. DOI: 10.3390/cells12081134. PMID: 37190043.
11. Parzych K, Klionsky D. An Overview of Autophagy: Morphology, Mechanism, and Regulation. *Antioxid. Redox Signal*. 2014;20:460-73. DOI: 10.1089/ars.2013.5371. PMID: 23725295.
12. Anding A, Baehrecke E. Cleaning house: Selective autophagy of organelles. *Dev. Cell*. 2017;4 (1):10-22. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.02.016. PMID: 28399394.
13. Li W, He P, Huang Y, Li Y, Lu J, Li M, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances. *Theranostics*. 2021;1;11(1):222-56. DOI: 10.7150/thno.49860. PMID: 33391472.
14. Krause G, Cuervo A. Assessment of mammalian endosomal microautophagy Methods *Cell Biol*. 2021;164:167-85. DOI: 10.1016/bs.mcb.2020.10.009. PMID: 34225914
15. Wang Y, Lu J. Chaperone-Mediated Autophagy in Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Pharmacological Opportunities. *Cells* 2022;11(14), 2250. DOI: 10.3390/cells11142250. PMID: 35883693.
16. Lamark T, Johansen T. Mechanisms of Selective Autophagy. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2021;37:143-69. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-120219-035530. PMID: 34152791.
17. Faruk M, Ichimura Y, Komatsu M. Selective autophagy. *Cancer Sci*. 2021;112(10): 3972-8. DOI: 10.1111/cas.15112. PMID: 34407274.
18. Vargas J, Hamasaki M, Kawabata T, Youle R, Yoshimori T. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(3):167-185. DOI: 10.1038/s41580-022-00542-2. PMID: 36302887.
19. Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends Biochem. Sci*. 2011;36(1):30-8. DOI: 10.1016/j.tibs.2010.07.007. PMID: 20728362.
20. He J, Dong L, Luo L, Wang K. Redox Regulation of Autophagy in Cancer: Mechanism, Prevention and Therapy. *Life (Basel)*. 2022;13(1):98. DOI: 10.3390/life13010098. PMID: 36676047.
21. Sedlackova L, Korolchuk V. The crosstalk of NAD, ROS and autophagy in cellular health and ageing. *Biogerontology*. 2020;21(3):381-97. DOI: 10.1007/s10522-020-09864-0. PMID: 32124104.
22. Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Nucera S, et al. From Metabolic Syndrome to Neurological Diseases: Role of Autophagy. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:651021. DOI: 10.3389/fcell.2021.651021. PMID: 33816502.
23. Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015;22(3):377-88. DOI: 10.1038/cdd.2014.150. PMID: 25257172.
24. Galati S, Boni C, Gerra M, Lazzaretti M, Buschini A. Autophagy: A Player in response to Oxidative Stress and DNA Damage. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5692958. DOI: 10.1155/2019/5692958. PMID: 31467633.
25. Yun H, Jo Y, Kim J, Shin Y, Kim S, Choi T. Roles of Autophagy in Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3289. DOI: 10.3390/ijms21093289. PMID: 32384691.

26. Tan S, Wong E. Kinetics of protein aggregates disposal by aggrephagy. *Methods Enzymol.* 2017;588:245-81. DOI: 10.1016/bs.mie.2016.09.084. PMID: 28237105.
27. Wallace K. Mitochondrial toxicity. *Toxicology.* 2017;391:1. DOI: 10.1016/j.tox.2017.08.005. PMID: 28823912.
28. Lin Y, Lin K, Huang C, Wei A. MitoTox: a comprehensive mitochondrial toxicity database. *BMC Bioinformatics.* 2021;15;22(10):369. DOI: 10.1186/s12859-021-04285-3. PMID: 34266386.
29. Zuo L, Prather E, Stetskiv M, Garrison D, Meade J, Peace T, Zhou T. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int J Mol Sci.* 2019;10;20(18):4472. DOI: 10.3390/ijms20184472. PMID: 31510091.
30. Nakamura S, Yoshimori T. Autophagy and longevity. *Mol. Cells.* 2018;41(1):65-72. DOI: 10.14348/molcells.2018.2333. PMID: 29370695
31. Das C, Mandal M, Kogel D. Pro-survival autophagy and cancer cell resistance to therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2018;37(4):749-66. DOI: 10.1007/s10555-018-9727-z. PMID: 29536228.
32. Lee M, Park J, Jo S, Joe Y. Enhancing Anti-Cancer Therapy with Selective Autophagy Inhibitors by Targeting Protective Autophagy. *Biomol Ther (Seoul).* 2023;1;31(1):1-15. DOI: 10.4062/biomolther.2022.153. PMID: 36579459.
33. Thorburn A. Autophagy and disease. *J Biol Chem.* 2018;13;293(15):5425-5430. DOI: 10.1074/jbc.R117.810739. PMID: 29191833
34. Wilhelm T, Richly H. Autophagy during ageing - from Dr Jekyll to Mr Hyde. *FEBS J.* 2018;3;6-18. DOI: 10.1111/febs.14453. PMID: 29630766.
35. Stead E, Castillo-Quan J, Miguel V, Lujan C, Ketteler R, Kinghorn K, Bjedov I. Agephagy – Adapting Autophagy for Health During Aging. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:308. DOI: 10.3389/fcell.2019.00308. PMID: 31850344.
36. Javali P, Sekar M, Kumar A, Thirumurugan K. Dynamics of redox signaling in aging via autophagy, inflammation, and senescence. *Biogerontology.* 2023;17. DOI: 10.1007/s10522-023-10040-3. PMID: 37195483.
37. Jin M, Zhang Y. Autophagy and Inflammatory Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1207:391-400. DOI: 10.1007/978-981-15-4272-5_26. PMID: 32671761.
38. Cheng SM, Shieh MC, Lin TY, Cheung CHA. The "Dark Side" of autophagy on the maintenance of genome stability: Does it really exist during excessive activation? *J Cell Physiol.* 2022;237(1):178-88. DOI: 10.1002/jcp.30555. PMID: 34406646.
39. Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism. *Immunity.* 2021;54(3):437-53. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.01.018. PMID: 33691134.
40. Chung K, Chung H. The Effects of Calorie Restriction on Autophagy: Role on Aging Intervention. *Nutrients.* 2019;11(12):2923. DOI: 10.3390/nu11122923. PMID: 31810345.
41. Zhai J, Kongsberg W, Pan Y, Hao C, Wang X, Sun J. Caloric restriction induced epigenetic effects on aging. *Front Cell Dev Biol.* 2023;10:1079920. DOI: 10.3389/fcell.2022.1079920. PMID: 36712965.
42. Zhang B, Huang R, Xu S, He Y, Li J, Wan L, Xiao B, Luo Z. Dietary energy restriction in neurological diseases: what's new? *Eur J Nutr.* 2023;62(2):573-88. DOI: 10.1007/s00394-022-03036-1. PMID: 36369305.
43. Si H, Liu D. Dietary antiaging phytochemicals and mechanisms associated with prolonged survival. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2014;25(6):581-91. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.02.001. PMID: 24742470.

44. Catana C, Atanasov A, Berindan-Neagoe I. Natural Products with Anti-Aging Potential: Affected Targets and Molecular Mechanisms. *Biotechnol Adv.* 2018;36(6):1649-56. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.012. PMID: 29597027.
45. Zhao Q, Peng C, Zheng C, He X, Huang W, Han B. Recent Advances in Characterizing Natural Products That Regulate Autophagy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2019;19(18):2177-96. DOI: 10.2174/1871520619666191015104458. PMID: 31749434.
46. Rubio K, Hernandez-Cruz E, Rogel-Ayala D, Sarvari P, Isidoro C, Barreto G, Pedraza-Chaverri J. Nutriepigenomics in Environmental-Associated Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(3):771. DOI: 10.3390/antiox12030771. PMID: 36979019.
47. Park J, Lee D, Kim D. Redefining the role of AMPK in autophagy and the energy stress response. *Nat Commun.* 2023;14(1):2994. DOI: 10.1038/s41467-023-38401-z. PMID: 37225695.
48. Canto C, Jiang L, Deshmukh A, Matakis C, Coste A, Lagouge M, Zierath J, Auwerx J. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell Metab.* 2011;11:213-9. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.02.006. PMID: 20197054.
49. Hall J, Dominy J, Lee Y, Puigserver P. The sirtuin family's role in aging and age-associated pathologies. *J Clin Invest.* 2013;123(3):973-9. DOI: 10.1172/JCI64094. PMID: 23454760.
50. Soma M, Lalam S. The role of nicotinamide mononucleotide (NMN) in anti-aging, longevity, and its potential for treating chronic conditions. *Mol Biol Rep.* 2022;49(10):9737-48. DOI: 10.1007/s11033-022-07459-1. PMID: 35441939
51. Morselli E, Marino G, Bennetzen M, Eisenberg T, Megalou E, Schroeder S, et al. Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct yet convergent pathways affecting the acetylproteome. *J. Cell Biol.* 2011;192:615-29. DOI: 10.1083/jcb.201008167. PMID: 21339330.
52. Tseng C, Chao Y, Liu Y, Huang Y, Chao H. Dysregulated proteostasis network in neuronal diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1075215. DOI: 10.3389/fcell.2023.1075215. PMID: 36910151.
53. Lee I, Cao L, Mostoslavsky R, Lombard D, Liu J, Bruns N, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105:3374-9. DOI: 10.1073/pnas.0712145105. PMID: 18296641.
54. Zhao S, Sun Y, Wu X, Yang Y, Fan K, Hu K, et al. Sirtuin 1 activator alleviated lethal inflammatory injury via promotion of autophagic degradation of pyruvate kinase M2. *Front Pharmacol.* 2023;14:1092943. DOI: 10.3389/fphar.2023.1092943. PMID: 37101542.
55. Westerheide S, Anckar J, Stevens Jr S, Sistonen L, Morimoto R. Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science.* 2009;323(5917):1063-6. DOI: 10.1126/science.1165946. PMID: 19229036
56. Kuppuswami J, Senthilkumar GP. Nutri-stress, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance-role of heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones.* 2023;28(1):35-48. DOI: 10.1007/s12192-022-01314-9. PMID: 36441381.
57. Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(6):349-64. DOI: 10.1038/s41580-018-0003-4. PMID: 29618831.
58. Nakahira K, Choi A. Autophagy: A Potential Therapeutic Target in Lung Diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305(2):L93-107. DOI: 10.1152/ajplung.00072.2013. PMID: 23709618.
59. Puri P, Chandra A. Autophagy Modulation as a Potential Therapeutic Target for Liver Diseases. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):51-9. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.04.001. PMID: 25755534.
60. Rubinsztein D, Bento C, Deretic V. Therapeutic targeting of autophagy in neurodegenerative and infectious diseases. *J Exp Med.* 2015;212:979-90. DOI: 10.1084/jem.20150956. PMID: 26101267.

61. Muller S, Brun S, Rene F, de Seze J, Loeffler JP, Jeltsch-David H. Autophagy in Neuroinflammatory Diseases. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):856-74. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.015. PMID: 28572049.
62. Panda P, Fahrner A, Vats S, Seranova E, Sharma V, Chipara M, et al. Chemical Screening Approaches Enabling Drug Discovery of Autophagy Modulators for Biomedical Applications in Human Diseases. *Front Cell Dev.* 2019;7:38. DOI: 10.3389/fcell.2019.00038. PMID: 30949479.
63. Sinha R. Autophagy: A Cellular Guardian against Hepatic Lipotoxicity. *Genes (Basel).* 2023;14(3):553. DOI: 10.3390/genes14030553.
64. Marinkovic M, Sprung M, Buljubasic M, Novak I. Autophagy Modulation in Cancer: Current Knowledge on Action and Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;31:11-6. DOI: 10.1155/2018/8023821. PMID: 36874473.
65. Liu D, Zhu H, Li C. Galectins and galectin-mediated autophagy regulation: new insights into targeted cancer therapy. *Biomark Res.* 2023;11(1):22. DOI: 10.1186/s40364-023-00466-9. PMID: 36814341.
66. Wu Q, Sharma D. Autophagy and Breast Cancer: Connected in Growth, Progression, and Therapy. *Cells.* 2023;12(8):1156. DOI: 10.3390/cells12081156. PMID: 37190065.

Sribna V.O.

BIOMEDICAL SIGNIFICANCE OF THE THERAPEUTIC USE OF AUTOPHAGY (literature review)

Autophagy, or is an intracellular degradation pathway for improperly functioning aggregation-prone proteins, damaged organelles, unwanted macromolecules, and invading pathogens. The process is necessary for maintaining cell and tissue homeostasis, which contributes to the survival of the organism, and is actively studied. The purpose of this work was the search, selection and analysis of the literature on autophagy as one of the main mechanisms of maintaining cellular homeostasis under conditions of oxidative stress; cellular aging; calorie restriction; as well as about the targeted effect on autophagy in the conditions of various diseases. The following generalizations were made: 1) the ability to be directly activated in response to the intense formation of reactive oxygen species in cells allows us to consider autophagy as an important element of antioxidant protection, therefore, the study of ways and means of effective autophagy management is becoming relevant today; 2) dietary consumption of autophagy activators may promote health and extend lifespan through multiple mechanisms, including reduction of oxidative stress, induction of autophagy, and suppression of inflammation; 3) studies aimed at elucidating the role of sirtuins, which are key regulators of cellular metabolism and oxidative stress, are gaining relevance in the initiation of autophagy. Currently, sirtuin-dependent mechanisms of autophagy require research in experimental models using mammalian cells; 4) continuing the study of autophagy processes will allow a better understanding of physiological aspects and help ensure progress in the development of new strategies for the prevention and treatment of human diseases (including those related to age); 5) autophagy is crucial for cellular physiology, autophagy dysfunction is involved in the pathogenesis of various human diseases, and therefore the therapeutic use of autophagy has potential biomedical significance.

Keywords: *cell death, cellular homeostasis, oxidative stress, cellular aging, calorie restriction, targeted effect on autophagy.*

Надійшла до редакції 05.02.2024

Відомості про автора:

Срібна Валентина Олександрівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, м. Київ, Україна.

Поштова адреса: Україна, 01024, м. Київ, вул. Академіка Богомольця, 4.

E-mail: valia-z@ukr.net

ORCID: 0000-0003-0673-5131.

УДК: 612.172.2-084:616.12-008.318-092.9

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У НОРМОТЕНЗИВНИХ І СПОНТАННО ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ ЛІНІЇ SHR

**Бабійчук В.Г., Кандибко І.В., Ломакін І.І.,
Кудокоцева О.В., Бабійчук Л.В.**

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

У статті надана порівняльна характеристика стану вегетативної регуляції серцевого ритму у білих безпородних щурів, обраних в якості нормотензивного контролю, та спонтанно гіпертензивні щури (Spontaneously Hypertensive Rats, SHR) в якості моделі хронічної артеріальної гіпертензії. Показано, що у щурів із нормальним рівнем артеріального тиску тонус вегетативної нервової системи характеризується ейтонічною спрямованістю, що свідчить про наявність у них фізіологічних резервів, здатних забезпечити підтримку циркуляторного гомеостазу. Стабільно високі показники артеріального тиску у 12-місячних щурів лінії SHR призводять до значущого (на 30 %) збільшення показника відносної маси серця порівняно з контролем, що свідчить про розвиток у них гіпертрофії серця та ризик виникнення серцево-судинних захворювань. У цієї групи щурів також були зареєстровані зміни вегетативного балансу, що виражались в низькій синхронізації регуляторних складових і зростанні симпатичної ланки регуляції. Отримані в ході аналізу варіабельності серцевого ритму експериментальні дані свідчать про наявність явищ перенапруження і астенізації в регуляторних відділах центральної нервової системи у щурів з хронічною артеріальною гіпертензією, що з часом може призводити до проявів у них гіпертензивної форми дисциркуляторної енцефалопатії та передчасного старіння.

Ключові слова: *серцево-судинної система, хронічна артеріальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму.*



Цитуйте українською: Бабійчук ВГ, Кандибко ІВ, Ломакін ІІ, Кудокоцева ОВ, Бабійчук ЛВ. Порівняльна характеристика стану вегетативної регуляції серцевого ритму у нормотензивних і спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):16-24. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.bkl>

Cite in English: Babiichuk VG, Kandybko IV, Lomakin II, Kudokotseva OV, Babiichuk LV. Comparative characteristics of vegetative regulation state of heart rhythm in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(1):16-24. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.bkl> [in Ukrainian].

Архівовано (archived): <https://doi.org/10.5281/zenodo.12755576>

© Бабійчук В.Г., Кандибко І.В.,
Ломакін І.І., Кудокоцева О.В.,
Бабійчук Л.В., 2024

CC BY-NC-SA

© Babiichuk V.G., Kandybko I.V.,
Lomakin I.I., Kudokotseva O.V.,
Babiichuk L.V., 2024

Відповідальний автор: Кандибко І.В.
✉ Україна, 61016, м. Харків,
вул. Переяславська, 23.
E-mail: kandybko.i.v@gmail.com

Corresponding author: Kandybko I.V.
✉ Ukraine, 61016, Kharkiv,
Pereiaslavsk str., 23.
E-mail: kandybko.i.v@gmail.com

Вступ

Артеріальна Гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань, яке виявляється у 13–15 млн людей в Україні та значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності [1–3].

Основні фактори ризику розвитку хронічної АГ (хАГ) формують послідовність патофізіологічних подій, що призводять до прогресуючого ураження органів-мішеней, ремоделювання судинної стінки, серця та до клінічної маніфестації Серцево-Судинних Захворювань (ССЗ) [2; 3]. Порушення зв'язків в системі регуляції енергетичного гомеостазу формують зміни взаємозв'язку симпатичного та парасимпатичного відділів ЦНС і гуморальних впливів, що забезпечують оптимальну адаптацію до мінливих умов внутрішнього та зовнішнього середовища. Центральною інтегруючою ланкою цих процесів є гіпоталамус та підкоркові центри, а однією з головних еферентних ланок – вегетативна нервова система (ВНС). Враховуючи, що порушення функції ВНС є основою розвитку багатьох захворювань ССС, особливого значення в умовах дії хАГ набуває функціональний стан Центральної Нервової Системи (ЦНС) і ССС та їх вплив на формування регуляторних процесів [2].

Оцінка стану функціональної напруги регуляторних і адаптаційно-компенсаторних реакцій з боку ЦНС та ССС вкрай необхідна при стійких змінах органів і систем організму, які були сформовані в умовах розвитку патологічного процесу. При наступних коректних терапевтичних діях взаємозамінність

і взаємокомпенсація всередині даних функціональних систем дозволять створити в організмі умови для забезпечення кінцевого позитивного пристосувального результату.

Регуляторні впливи ВНС знаходять своє відображення у Варіабельності Серцевого Ритму (ВСР). Визначення ВСР є найбільш інформативним неінвазивним методом кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму – мінливості тривалості інтервалів R-R, послідовних циклів серцевих скорочень за певні проміжки часу. ВСР також визначають як сукупність властивостей динамічного ряду миттєвих частот серцевих скорочень, що визначаються нелінійністю симпатичної, парасимпатичної та гуморальної регуляції та їх існуючими взаємозв'язками [4–6].

Відомо, що причиною гіпертонічної хвороби можуть бути як екзогенні фактори, так і генетичні механізми, що стають все більш поширеними разом із стрімким розвитком сучасного світу [2; 3].

Серед існуючої великої кількості експериментальних моделей АГ спонтанно гіпертензивні щури (Spontaneously Hypertensive Rats, SHR) розглядаються як найбільш тотожні генетично детермінованої есенціальній гіпертензії людини. Артеріальний Тиск (АТ) починає підвищуватися у цих тварин з 3-х місячного віку, досягаючи свого плато 200 мм рт. ст. на 7–15-му тижнях життя. Розвиток хАГ у щурів SHR пов'язують з полігенетичними змінами, з залученням 4-х генів (*Galr2*, *Kcnh1*, *Ache*, *Chrm2* та *Slc5a7*). Відомо також, що у SHR, на відміну від нормотензивних, спостерігається високий ризик ССЗ [7; 8].

Мета роботи – порівняльна характеристика стану вегетативної регуляції серцевого ритму у нормотензивних і спонтанно гіпертензивних спонтанно щурів з генетично детермінованою хронічною артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи

Дослідження виконані на статевозрілих щурах-самцях віком 12–13 місяців. Експерименти були проведені на білих безпородних (нормотензивний контроль) і спонтанно гіпертензивних щурах лінії SHR відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006) при дотриманні вимог Комітету з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (ІПКіК НАН України, 2020), узгоджених з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Щури лінії SHR були обрані в якості моделі хАГ [7; 8]. Нормотензивним контролем були білі безпородні щури.

Усі тварини утримувались в умовах виварію ІПКіК НАН України зі стандартним харчовим раціоном і вільним доступом до їжі і води. Маніпуляції зі щурами виконували в першій половині дня.

Тварини були розділені на 2 групи (по 9 в кожній): 1 – нормотензивний контроль (N); 2 – спонтанно гіпертензивні щури (SHR).

АТ вимірювали непрямим методом за принципом медичної тонометрії, за допомогою електрокардіографа «Полі-Спектр» (компанія «Нейро-Софт»), з використанням спеціальні притискні манжетки "Microlife BP BEO-4" (Microlife, Швейцарія) і датчики пульсу кровоносних судин хвоста тварини [6].

Відносна маса серця визначалась як співвідношення маси серця і маси тіла за формулою: (маса серця, г) × (100/[маса тіла, г]).

Метод аналізу ВСП заснований на розпізнаванні і вимірюванні часових інтервалів між RR-інтервалами ЕКГ, побудові динамічних рядів кардіоінтервалів (кардіоінтервалограми) з подальшим аналізом отриманих числових рядів. Математично метод виконується перетворенням Фур'є з побудовою спектрограми й підрахунком площі спектра у виділених частотних діапазонах [5; 9; 10]. При цьому будується варіаційна крива (крива розподілу кардіоінтервалів або гістограма) і визначаються її основні характеристики: мода (M_0) як показник стану гуморального каналу регуляції ритму серця, яка представляє діапазон найбільш часто зустрічаємих значень RR-інтервалів; амплітуда моди (AM_0), що характеризує симпатичну активність і представляє число кардіоінтервалів, які відповідають значенням або діапазону моди. Обчислюється Показник Адекватності Процесів Регуляції (ПАПР), що відображає відповідність активності симпатичного відділу ВНС і ведучого рівня функціонування синусового вузла, за формулою: $ПАПР = AM_0 / M_0$.

Застосування спектрального аналізу дозволяє кількісно оцінити різні частотні складові коливань ритму серця і наочно графічно представити співвідношення різних компонентів серцевого ритму, що відображають активність певних ланок регуляторного механізму [5; 9].

Потужність хвиль в області високих частот спектра ВСП (High Frequencies, HF) характеризує активність парасимпатичного (вагусного) кардіоінгібіторного центру довгастого мозку. Зміна активності вазомоторного центру довгастого мозку відображені в коливаннях низькочастотного компонента (Low Frequencies, LF). Потужність дуже наднизькочастотного компонента (Very Low Frequencies, VLF) є індикатором управління гуморально-метаболічними процесами. Хвилі в цій області частот тісно

пов'язані з психоемоційним напруженням.

Керуючись рекомендаціями для проведення спектрального аналізу ВСР у щурів [11], ми виділили та проаналізували наступні показники:

HF (мс²) – потужність високочастотних коливань у діапазоні (0,8–3,0) Гц;

LF (мс²) – потужність низькочастотних коливань у діапазоні (0,05–0,79) Гц;

VLF (мс²) – потужність спектра кардіоритму в області дуже низьких частот (0,015–0,04) Гц.

Визначали також Індекс Вегетативної Рівноваги (ІВР), який вказує на співвідношення між активністю симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС, та Індекс Централізації (ІЦ), рівний (HF+LF/VLF).

Статистичну обробку отриманих морфометричних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США), представляли у вигляді середньої арифметичної величини (M) та помилки середньої арифметичної величини (m). На підставі U -критерію Манна-Уїтні між групами розраховували ймовірність відмінностей, які вважали значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У стані спокою варіації кардіоінтервалів являють собою налаштування механізмів контролю серцебиття до характеру діяльності керуючих систем. В першій частині експерименту нами були виявлені особливості, характерні для Вегетативної Регуляції ритму Серця (ВРС) у білих безпородних щурів. До таких особливостей відноситься чутливість показників ССС як індикатора адаптаційних реакцій всього організму. При статистичному аналізі отриманих показників ВРС встановлено, що у щурів із нормальним рівнем АТ основна маса вибірки (більше ніж [93,6±3,2] %) була представлена збалансованим нормотонічним станом вегетативною регуляцією, яка за

величиною вегетативного тону прийнята за вегетативну рівновагу (ейтонію), з оптимальним рівнем симпатичної активності. В такому стані вегетативна регуляція на міжсистемному рівні регуляції периферичних органів і систем більш чутлива до зниження активності парасимпатичного відділу, ніж симпатичного, та зберігає резерв для розвитку компенсаторних реакцій.

Проведене дослідження дозволило встановити переважний тип вегетативної регуляції серця у контрольних, нормотензивних щурів. Нормований розподіл показників ВРС у цих щурів використано в подальших експериментах як вихідний рівень при порівняльній оцінці.

У щурів лінії SHR віком 12 міс зазначалось зміщення показників ВРС в бік посилення симпатичного контуру вегетативної регуляції, що підтверджувалося статистично значущими змінами показників M_0 і A_{M_0} . Значуще підвищення ПАПР та ІЦ, імовірно, обумовлено зростанням впливу надсегментарного рівня регуляції на ритм серця, який відображає церебральні ерготропні впливи на периферичні нижче розташовані рівні (табл. 1).

Одночасно зростав у 1,45 раза ($p < 0,05$) ІВР, що підтверджує усунення вегетативного балансу у бік симпатикотонії. Стабільно високі показники АТ у щурів SHR та підвищена функція адренергічного відділу супроводжувалися приростом ПАПР ($p < 0,05$), що може свідчати про напругу функціональної активності та обмеження рухливості автономного контуру регуляції. Крім цього, в групі спонтанно гіпертензивних щурів виявлено збільшення ІЦ ($p < 0,05$), що можна асоціювати зі скороченням адаптаційного та функціонального резервів вегетативного контролю ритму серця.

Аналіз хвильової структури серцевого ритму показав, що у спонтанно гіпертензивних щурів віком 12 міс значення

Таблиця 1. Показники варіаційної пульсометрії
у нормотензивних і спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR

Групи щурів	Показники варіаційної пульсометрії				
	АМо	Мо	ПАПР	ІВР	ІЦ
1 (N)	88,4±2,4	0,17±0,01	514±21	0,42±0,08	0,2±0,02
2 (SHR)	94,8±2,2*	0,13±0,03*	746±16*	0,61±0,09*	6,5±0,10*

Примітки:

N – нормотензивний контроль (білі безпородні щури);

SHR – spontaneously hypertensive rats (спонтанно гіпертензивні щури);

АМо – амплітуда моди;

Мо – мода;

ПАПР – показник адекватності процесів регуляції;

ІВР – індекс вегетативної рівноваги;

ІЦ – індекс централізації;

* – статистично значущі відмінності від 1 групи щурів ($p < 0,05$).

загальної потужності спектра (TP) значуще збільшувалися (більш ніж в 2 рази) в порівнянні з нормотензивним контролем тієї ж вікової групи за рахунок підвищення тону вегетативних центрів, причому симпатичні впливи на міокард переважали над парасимпатичними. На спектрограмі це проявлялося збільшенням питомої ваги низько- та високочастотних хвиль (LF і HF-хвилі). У тварин SHR також мала місце тенденція до незначного підвищення активності гуморально-метаболическої ланки регуляції (VLF-компонент).

Виявлено збільшення загальної потужності спектра (TP) ВРС в групі SHR ($p < 0,05$), головним чином за рахунок показників вегетативної регуляції. При цьому LF/HF зростає в 1,7 рази, що відображає зниження парасимпатичного впливу на ВРС у щурів з хАГ порівняно з тваринами групи N. Виявлені у щурів SHR зміни показників ВРС підтверджують недостатність нейрогуморальної авторегуляції кровообігу та посилення централізації управління роботою серця. Безперечно, що надмірна централізація управління хронотропною функцією серця позбавляє систему рухливості, обме-

жує її адаптаційні можливості, веде до патологічних відхилень.

Таким чином, у статевозрілих щурів SHR віком 12 міс виявлялися зміни вегетативного балансу, що виражались в низькій синхронізації регуляторних складових і зростанні симпатичної ланки регуляції. Отримані в ході аналізу ВРС експериментальні дані ймовірно свідчать про наявність явищ перенапруження й астенізації в регуляторних відділах ЦНС у тварин з хАГ, що з часом може призводити до проявів ССЗ, гіпертензивної форми дисциркуляторної енцефалопатії та передчасного старіння всіх функціональних систем організму.

АГ розвивається в багатьох випадках внаслідок взаємодії складних судинних, нейрогенних, гормональних, ниркових та метаболічних регуляторних механізмів [2; 3]. Нерідко спостерігається функціональний дисбаланс ВНС із домінуванням симпатичної нервової системи, що ми і спостерігали в наших експериментах. Ця хронічна підвищена симпатична активність може призвести до несприятливих гемодинамічних ефектів, у тому числі до артеріальної та артеріольної вазоконстрикції, підвищення сис-

темного судинного опору та порушення серцевого циклу.

Розвиток вегетативної дисфункції у щурів групи SHR супроводжувався значущим, в порівнянні зі щурами групи N, підвищенням АТ. Так, у тварин групи SHR показники Систолічного АТ (САТ) склали (209,3±5,5) мм рт. ст. проти (124,1±3,2) мм рт. ст. для нормотензивного контролю. Показники Діастолічного АТ (ДАТ) склали (123,1±3,4) мм рт. ст. проти (91,9±2,2) мм рт. ст. для нормотензивного контролю (табл. 2).

Іннервація серця парасимпатичною та симпатичною нервовою системами модулює частоту скорочення серцевого м'яза (інотропна активність) та ЧСС (хронотропна активність). Нами показано зростання ЧСС у щурів з хАГ (341±10) уд/хв проти (302±13) уд/хв для групи контролю ($p<0,05$) (табл. 2), що також може свідчити про прояви дисбалансу ВНС у спонтанно гіпертензивних щурів.

Враховуючи масу тіла експериментальних тварин та вагу серця, ми можемо говорити також про значуще (на 30 %) збільшення показника відносного

коефіцієнта маси серця у щурів SHR відносно групи N. Отримані результати підтверджують літературні дані щодо розвитку гіпертрофії серця у щурів лінії SHR [11] шляхом збільшення показника відносного коефіцієнта маси серця.

Таким чином, нами показано, що хАГ та ВНС тісно пов'язані між собою, тому будь які зміни в роботі ЦНС можуть призводити до вазомоторних порушень та ряду супутніх захворювань ССС. Вегетативна дисфункція також пов'язана з функціональними та структурними змінами в органах-мішенях (серце, мозок, нирки та кровоносні судини), що підвищує ризик ССЗ. ВСР, як метод оцінки вегетативної модуляції серця, може бути використаний в якості інструменту для клінічної оцінки розвитку патологічного процесу та оцінки ефективності наступних терапевтичних заходів.

Висновки

1. Тонус вегетативної нервової системи у щурів із нормальним рівнем артеріального тиску характеризується ейтонічною спрямованістю, що свідчить про наявність фізіологічних резервів, які забезпечують готовність підтримувати циркуляторний гомеостаз.

Таблиця 2. Показники відносного коефіцієнта маси серця, ЧСС та АТ нормотензивних і спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR

Групи щурів	Маса тіла, г	Маса серця, г	Відносна маса серця	ЧСС, уд/хв	Показники АТ, мм рт. ст.	
					САТ	ДАТ
1 (N)	358±7,1	0,98±0,02	0,27	302±13	124,1±3,2	91,9±2,2
2 (SHR)	349±5,7	1,22±0,04*	0,35*	341±10*	209,3±5,5*	123,1±3,4*

Примітка:

ЧСС – частота серцевих скорочень;

АТ – артеріальний тиск;

SHR – spontaneously hypertensive rats (спонтанно гіпертензивні щури);

N – нормотензивний контроль (білі безпородні щури);

САТ – систолічного артеріальний тиск;

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;

* – статистично значущі відмінності від 1 групи щурів ($p<0,05$).

2. Патогенетичні механізми, що лежать в основі підвищення артеріального тиску у щурів SHR, ініціюють каскад вегетативних, кардіальних та судинних порушень, які формують у них стійку артеріальну гіпертензію.

3. Стабільно високий рівень артеріального тиску у щурів лінії SHR супроводжується патологічними змінами варіабельності серцевого ритму, що значуще відрізняється від щурів, обраних за нормотензивний контроль. Характерними рисами вегетативної дисфункції

у спонтанно гіпертензивних щурів є підвищення активності симпатичного відділу та різка централізація регуляторних систем серцевого ритму за ерготропним типом.

Перспективність подальших досліджень полягає в розробці методів терапевтичного впливу, які дозволять знизити глибину проявів серцево-судинних захворювань у спонтанно-гіпертензивних щурів.

Конфлікт інтересів відсутній.

References

1. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368. PMID: 34447992.
2. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ. Res.* 2021;128:847-63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318082. PMID: 33793328.
3. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: An update. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018;16:879-87. DOI: 10.1080/14779072.2018.1540301. PMID: 30354851.
4. Maciorowska M, Krzesinski P, Wierzbowski R, Uzieblo-Zyczkowska B, Gielerak G. Associations between Heart Rate Variability Parameters and Hemodynamic Profiles in Patients with Primary Arterial Hypertension, Including Antihypertensive Treatment Effects. *J Clin Med*. 2022;11(13):3767. DOI: 10.3390/jcm11133767. PMID: 35807052.
5. Yugar LBT, Yugar-Toledo JC, Dinamarco N, Sedenho-Prado LG, Moreno BVD, Rubio TA, et al. The Role of Heart Rate Variability (HRV) in Different Hypertensive Syndromes. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):785. DOI: 10.3390/diagnostics13040785. PMID: 36832273.
6. Лісун ЮБ, Угльов ЕІ. Варіабельність серцевого ритму, застосування та методи аналізу. Знеболення, анестезія та інтенсивна терапія. 2020;4(93):83-9. DOI: 10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693.
7. Lerman LO, Kurtz TW, Touyz RM, Ellison DH, Chade AR, Crowley SD, et al. Animal models of hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73(6):e87-120. DOI: 10.1161/HYP.000000000000090. PMID: 30866654.
8. Jama HA, Muralitharan RR, Xu C, O'Donnell JA, Bertagnolli M, Broughton BRS, et al. Rodent models of hypertension. *British Journal of Pharmacology*. 2022;179(5):918-37. DOI: 10.1111/bph.15650. PMID: 34363610.
9. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front. Public Health*. 2017;5:258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258. PMID: 29034226.
10. Chyzh M. Parameters of spectral analysis of heart rate variability in rats. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2015;25(3):235-45. DOI: 10.15407/cryo25.03.235.

11. Li J, Kemp BA, Howell NL, Massey J, Minczuk K, Huang Q, et al. Metabolic Changes in Spontaneously Hypertensive Rat Hearts Precede Cardiac Dysfunction and Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):e010926. DOI: 10.1161/JAHA.118.010926. PMID: 30764689.

Babiichuk V.G., Kandybko I.V., Lomakin I.I., Kudokotseva O.V., Babiichuk L.V.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF VEGETATIVE REGULATION STATE OF HEART RHYTHM IN NORMOTENSIVE AND SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

The paper covers a comparative description of the state of autonomic regulation of heart rhythm in purebred white rats, chosen as normotensive controls, and Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) as a model of chronic arterial hypertension. In rats with a normal level of blood pressure, the tone of the autonomic nervous system is shown to be characterized by an eitonic orientation, which indicates the presence of physiological reserves capable of maintaining circulatory homeostasis. Sustained high blood pressure in 12-month-old SHR leads to a marked (by 30%) rise in the relative weight of the heart compared to controls, that indicates the development of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats and the risk of developing cardiovascular diseases in them. In this group of rats, changes in the vegetative balance were also found, and they were expressed in the low synchronization of regulatory components and the growth of the regulation sympathetic link. The experimental data obtained during the analysis of heart rate variability demonstrate the presence of phenomena of overstrain and asthenia in the regulatory compartments of the central nervous system in rats with chronic arterial hypertension, which over time can result in manifestations of the hypertensive form of dyscirculatory encephalopathy and premature aging.

Keywords: *cardiovascular system, chronic arterial hypertension, heart rate variability.*

Надійшла до редакції 15.02.2024

Відомості про авторів:

Бабійчук Владислав Георгійович – доктор медичних наук, завідувач відділом кріофізіології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків (ІПКіК НАН України).

Адреса: Україна, 61016, м. Харків, вул. Переяславська, 23; ІПКіК НАН України.

E-mail: babiichukvlad@ukr.net

ORCID: 0000-0002-3341-5822.

Кандибко Ігор Валерійович – аспірант відділу кріофізіології ІПКіК НАН України

Адреса: Україна, 61016, м. Харків, вул. Переяславська, 23; ІПКіК НАН України.

E-mail: kandybko.i.v@gmail.com

ORCID: 0009-0005-6661-793X.

Ломакін Іван Іванович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу кріофізіології ІПКіК НАН України.

Адреса: Україна, 61016, м. Харків, вул. Переяславська, 23; ІПКіК НАН України.

E-mail: 2ilomakin53@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6846-7385.

Кудокоцева Ольга Валентинівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріофізіології ІПКіК НАН України.

Адреса: Україна, 61016, м. Харків, вул. Переяславська, 23; ІПКіК НАН України.

E-mail: kudokosha@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2980-0488.

Бабійчук Людмила Вікторівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу кріобіології системи репродукції ІПКіК НАН України.

Адреса: Україна, 61016, м. Харків, вул. Переяславська, 23; ІПКіК НАН України.

E-mail: babiichuk.lyudmila@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9380-6745.

Infectious and Parasitic Diseases

UDC: 616.9:615.21/.26

ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY WITH STEROIDS IN SARS-CoV-2 INFECTION (literature review)

Moisieieva N.V., Vlasova O.V., Miahkokhlib A.A.

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

In recent years, the SARS-CoV-2 pandemic has posed a significant challenge to global public health. Furthermore, infection with SARS-CoV-2 can result in acute respiratory distress syndrome due to excessive systemic inflammation, leading to multiple organ failure and eventual death. Furthermore, the challenge of reducing excessive systemic inflammation, specifically by decreasing the production of pro-inflammatory cytokines in response to SARS-CoV-2, remains unresolved. The use of glucocorticosteroids for SARS-CoV-2 infection remains controversial. Further research is required to support the routine use of steroids in intensive care protocols for SARS-CoV-2, as the current basis is insufficient. This review provides an analysis of literary sources, guidelines, and modern international recommendations on pathogenetic therapy of SARS-CoV-2 to prevent and eliminate hyperproduction of pro-inflammatory cytokines using glucocorticosteroid agents. The aim of this work is to analyse contemporary literary sources on the clinical and pharmacological justification for the use of glucocorticosteroids in clinical practice for SARS-CoV-2 infection. The scientific literature analysis indicates that glucocorticosteroid therapy cannot be recommended for routine use in therapeutic practice for patients with SARS-CoV-2 infection. Thus, with a mild course of SARS-CoV-2 infection, when the patient does not need oxygen support, glucocorticosteroids are contraindicated. Whereas in severe course, in acute respiratory distress syndrome with severe respiratory failure, their use is absolutely necessary, and they are recommended for mandatory use. There is a need for a generalised definition of the optimal glucocorticosteroid agent, including indications, dosage, and duration of use in SARS-CoV-2 infection therapy programs.

Keywords: *systemic inflammatory reaction, proinflammatory cytokines, hypothalamic-pituitary-adrenal system, glucocorticosteroids.*



Цитуйте українською: Моїсєєва НВ, Власова ОВ, Мякохліб АА. Аспекти фармакотерапії стероїдами при SARS-CoV-2 інфекції (огляд літератури). Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):25-33. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.mvm> [англійською].

Cite in English: Moisieieva NV, Vlasova OV, Miahkokhlib AA. Aspects of pharmacotherapy with steroids in SARS-CoV-2 infection (literature review). Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(1):25-33. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.mvm>

Відповідальний автор: Моїсєєва Н.В.
✉ Україна, 36011, м. Полтава,
вул. Шевченка, 23.
E-mail: natashysh@ukr.net

Corresponding author: Moisieieva N.V.
✉ Ukraine, 36011, Poltava,
Shevchenko str., 23.
E-mail: natashysh@ukr.net

It is now established that infection with SARS-CoV-2 leads to acute respiratory distress syndrome, which causes severe hypoxia and pulmonary edema. This can quickly result in multiple organ failure and ultimately death [1]. Furthermore, literary sources indicate that the mortality of patients in Intensive Care Units (ICU) worldwide, is as high as 60%, despite the use of etiotropic and pathogenetic anti-inflammatory anticytokine therapy, as well as powerful anticoagulant and thrombolytic agents. However, the prevention of excessive production of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-2 remains a challenge, and the use of Glucocorticosteroids (GCs) for this purpose is quite controversial [2]. Scientific sources provide insufficient evidence for the routine use of GCs in the treatment regimens for intensive care units in the severe course of SARS-CoV-2. The advisability of using GCs remains a subject of research and debate [1–3].

The aim of this study was to analyse modern literary sources regarding the latest features of the clinical and pharmacological justification of the use of glucocorticosteroids in SARS-CoV-2 infection in clinical practice.

The nuclear transcription factor (NF- κ B) is believed to regulate the production of pro-inflammatory cytokines. It is expressed in activated B-cells (plasma cells) and stimulates the production of pro-inflammatory cytokines TNF-alpha, IL-1-beta, and IL-6, which ensure the spread of inflammation to other cells. Effective suppression of excessive production of pro-inflammatory cytokines is considered a viable approach to preventing fatal lung damage in patients with SARS-CoV-2, and thus, saving lives [2].

GCs are lipophilic molecules that can diffuse through the cell membrane and bind to glucocorticoid receptors, which are located in the cytoplasm of most cells. After modifying the receptors, they diffuse into the nucleus, where they suppress the nuclear transcription factor gene that regulates the genetically determined production of proinflammatory cytokines [4]. Simultaneously, formation of glucocorticosteroid-induced leucine protein occurs, which is an inhibitor of NF- κ B [5]. Additionally, GCs cause various biological effects, including the blocking of signals from T-lymphocytes, blocking of neutrophil and mast cell degranulation, macrophage inflammatory activation blockade, and an effect on ion channels of bronchial epithelial cells [6].

On the other hand, GCs are stress hormones synthesized in the adrenal cortex and regulated by the hypothalamic-pituitary-adrenal system. They are synthesized according to circadian cycles under normal conditions. Stress factors and anti-inflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1-beta) are able to activate the hypothalamic-pituitary-adrenal system, leading to the synthesis and release of GCs by the adrenal glands, which has an immunomodulatory effect [7]. Corticoid-Binding Globulin (CBG) circulating in the blood binds approximately 90% of cortisol, and determines its inactive form. At the site of inflammation, neutrophil elastase splits CBG, releasing cortisone, where it exerts its anti-inflammatory effect. In addition, the transformation of active cortisol into inactive cortisone is regulated in the tissues by the intracellular enzyme system of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2. In this way, inflammatory signals regulate the expression of the above factors, regulating local GCs activity [8].

Whenever there is an inflammatory process in the body, the hypothalamus-pituitary-adrenal system is stimulated, leading to the activation of the synthesis and release of adrenocorticotrophic hormone and cortisol, in direct proportion to the strength of the inflammatory reaction, with subsequent restructuring of the metabolism with the aim of reducing or eliminating the inflammation. At the same time, the anti-inflammatory effect of GCs is realised by inhibiting the nuclear transcription factor that is hyperactivated during SARS-CoV-2 infection [9]. GCs suppress the activation of pro-inflammatory genes that are responsible for the synthesis of pro-inflammatory cytokines, chemokines and prostaglandins, through the induction of I- κ B synthesis, which reduces the translocation of NF- κ B into the cell nucleus. The concentration of pro-inflammatory cytokines in blood plasma will determine the severity of the course of SARS-CoV-2 infection. GCs also inhibit the development of fibrosis in tissues recovering after inflammation, which is especially important in SARS-CoV-2 infection, when lung fibrosis often develops in the late stages. In addition, during SARS-CoV-2 infection, a decrease in the activity of angiotensin-2 is noted, while GCs are able to activate it or simulate its expression. Many sources indicate a correlation between the effect of GCs and the severity of the inflammatory process [3; 10]. GCs are able to reduce the concentration of C-reactive protein (CRP) and IL-6 without affecting viral clearance. Therefore, GCs may be prescribed to patients with severe SARS-CoV-2, due to their potent anti-inflammatory and immunomodulatory effects.

The use of GCs is appropriate only in patients with a severe course of SARS-CoV-2 infection, in whom a violation of the functioning of the immune system has been established. Synthetic corticosteroids, such as dexamethasone, prednisolone, and methylprednisolone, have the same biological effects as the endogenous cortico-

steroids cortisol and hydrocortisone. Moreover, different GCs differ in the strength of interaction with GC receptors, half-life period, duration of action, frequency of administration. In addition, GCs have multiple (pleiotropic) effects, such as the regulation of cell growth, metabolism, reproduction, maturation, inflammation, appetite, and the immune system [11]. High doses of GCs are able to block the interaction of macrophages with proinflammatory cytokines: IL-1-beta, IL-6, IL-12, IL-17, TNF-alpha, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, blocking inducible NO-synthase and cyclooxygenase-2 [11]. In endothelial cells, GCs are able to inhibit the expression of adhesion molecules responsible for the recruitment of neutrophils and mononuclear phagocytes from the vascular bed into the tissue during inflammation, thereby suppressing inflammation [12]. The development of resistance of cell receptors to endogenous cortisol during endotoxemia, the action of pro-inflammatory cytokines – TNF-alpha, IL-1, -2, -4, -6, -13, interferon gamma was observed, including under the influence of activation of transcription factors (AR – have a lower ability of cells to respond to endogenous cortisone), and lead to a decrease in the concentration of pro-inflammatory cytokines and a simultaneous increase in the concentration of the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10. In addition, synthetic corticosteroids bind to cortisol-binding globulin.

SARS-CoV-2 infection causes damage to the cells of the vascular endothelium, leading to endothelial dysfunction, thrombus formation and microcirculatory dysfunction. And the combination of general systemic inflammation and endothelial dysfunction causes a state of hypercoagulation, with a high risk of developing arterial and venous thrombi. Vascular endothelial cells contain alpha-glucocorticoid receptors in their cytoplasm, which determine the effect of GCs. Therefore, GCs can

regulate endothelial functions, but their effect, whether normal or proinflammatory, depends on the state of the endothelium. SARS-CoV-2 infection is associated with a reduction or loss of the main functions of the endothelium: vasodilation, fibrinolysis, antithrombotic function. The beneficial effect of GCs is suppression of the endothelial expression of cytokine receptors IL-6, IL-8, G-CSF, VEGF, endothelin-1, NF- κ B, arginase-2, cyclooxygenase-2. Therapeutic doses of GCs allow to avoid microcirculation disorders and damage to internal organs. The main effect of GCs in SARS-CoV-2 infection is the simultaneous anti-inflammatory and stabilising effect on the vascular endothelium, reduction of damage to internal organs, tissue swelling and the risk of developing arterial and venous thrombosis [13].

There are data that the use of pulse therapy with GCs means for SARS-CoV-2 infection does not have a significant advantage over the use of high doses of GC (80–240 mg of methylprednisolone). The use of pulse therapy reduces the length of stay of patients in the intensive care unit, but does not have a significant effect on the all-cause mortality due to the frequent development of acute renal failure requiring replacement therapy [14].

An analysis of the literature and recommendations from different countries reveals that specialists have adopted a single-vector approach, which forms the basis of the World Health Organization (WHO) recommendations: 1) the use of GCs is not indicated in patients with a mild course of the disease; 2) systemic GCs therapy is prescribed for patients with a severe or critical course of SARS-CoV-2 infection [15–17].

Thus, the National Health Committee of the People's Republic of China by consensus of experts (2020) recommended the use of GCs in the case of progressive growth of hypoxia, rapidly progressing radiological dynamics in the lungs, hyperactivation of the systemic inflammatory process, recom-

mended methylprednisone in a dosage of 1–2 mg/kg/d IntraVenously (IV) within 3–5 days [18].

The American Thoracic Association, together with the European Respiratory Association (2020), recommended the use of hydrocortisone at a dosage of 200 mg/d IV for 7–10 days in patients on mechanical ventilation and in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) [19].

The Association of Infectious Diseases of the USA (2020) recommended the appointment of dexamethasone at a dose of 6 mg/day for 10 days or an equivalent dose of another glucocorticoid in critically ill patients with saturation indicators less than 94% who require oxygen support, ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). Emphasis is placed on the mandatory appointment of GCs in critically ill patients [20]. A similar recommendation was provided by the US National Institutes of Health (2020), which states that GCs are contraindicated in patients who do not need oxygen therapy, but dexamethasone at a dose of 6 mg/d IV or another GCs is indicated in patients on mechanical ventilation – means in an equivalent dose for 10 days [21].

The latest WHO recommendations (2020) emphasise that GCs therapy should only be initiated in patients with a severe course of SARS-CoV-2 infection or who are in critical condition, with dexamethasone at a dose of 6 mg/day or hydrocortisone 50 mg every 8 hours for 7–10 days [22; 23].

A protocol for the management of severe forms of SARS-CoV-2 infection – MATN+ has also been developed and proposed by the US pulmonology centers [24]. It is emphasised that the increasing hypoxemia in patients with SARS-CoV-2 pneumonia is caused by deep dysregulation of the immune system, the development of severe microcirculation disorders, and an increase in the blood coagulation system. The basis of the proposed therapeutic stra-

tegy for pulmonary involvement in SARS-CoV-2 infection is the combination of GCs (methylprednisolone) with ascorbic acid, thiamine and heparin. Moreover, it is recommended to prescribe intravenous methylprednisolone at a dose of 80 mg/day (40 mg every 12 hours) for 7 days, if necessary, to continue until transfer from the intensive care unit. In patients whose condition is progressively worsening and who have high CRP levels, it is recommended that the dose of methylprednisolone be increased to 80 mg twice daily and, if necessary, to 120 mg twice daily. It is recommended to prescribe ascorbic acid in a dose of 3 g IV 4 times a day for 7 days or before transfer from the intensive care unit under constant glycaemic control. Thiamine is prescribed in a dose of 200 mg IV every 12 hours for 7 days or until transfer from ICU. During the stay in the intensive care unit, the full volume of anticoagulation therapy with enoxaparin at a dose of 1 mg/kg every 12 hours is maintained (the dosage is reduced when the creatinine clearance (ClCr) is less than 30 ml/min). Constant monitoring of anti-Xa factor activity is also carried out. In cases where ClCr <15 ml/min, it is recommended to use unfractionated heparin. High flow oxygen therapy is mandatory, but tracheal intubation should be delayed for as long as possible.

In this protocol, it was additionally recommended to combine the therapy of SARS-CoV-2 infection with the appointment of melatonin at a dosage of 6–12 mg per night, famotidine at a dosage of 40 mg/day, vitamin D at a dosage of 2000–4000 units per day internally, atorvastatin well, in a dosage of 80 mg/day, the purpose of elemental zinc is 50–75 mg/day, magnesium in the form of food additives.

According to the results of the application of the MATN+ protocol, the mortality rate when using methylprednisolone was 6.1%, which is associated with a more adequate dosage of GCs, in contrast to the use of dexamethasone in a dosage of 6 mg,

which was proposed after the RECOVERY study (Great Britain). Moreover, both guidelines insisted on the impracticality of using GCs of SARS-CoV-2 infection in the phase of the first clinical manifestations, in patients without respiratory failure, but needed in requiring oxygen support or mechanical ventilation [24].

An analysis of various literature sources has shown that during the treatment of SARS-CoV-2 infection, damage to the hypothalamic-pituitary-adrenal association occurs, and the damage to the adrenal glands is manifested by the development of central hypocorticism, which can persist for up to a year in surviving patients. Perhaps this is a consequence, directly or under the influence of immune mediators, of damage to the pituitary gland or hypothalamus; many histological studies have shown degeneration of neurons and swelling of the hypothalamus [25]. Autopsy studies of patients with a fatal course of SARS-CoV-2 infection showed the presence of degeneration and necrosis in the cortical substance of the adrenal glands, confirming direct damage to adrenal cells by the virus, which, in turn, was confirmed by the presence of viral antigens in the adrenal tissue [26; 27]. In patients with a fatal course of SARS-CoV-2 infection without signs of adrenal insufficiency, microscopic damage to the adrenal glands was found in 46% of cases. Histological findings included non-specific inflammation, fatty dystrophy, vascular thrombosis, necrosis, haemorrhage and local inflammation of the adrenal glands. Thus, among patients with SARS-CoV-2, 23% had adrenal infarction, of which 88% were bilateral, and only 8% had severe adrenal insufficiency [28]. Some researchers noted frequent bilateral hemorrhages in the tissues of the adrenal glands, which were not always accompanied by signs of severe adrenal insufficiency [29–31]. In view of the results obtained, long-term GCs therapy exceeding 2–4 weeks may cause adrenal insufficiency in patients with SARS-

CoV-2 infection, especially when high therapeutic doses were used, and even without taking into account circadian cycles [32]. Recent studies show that in patients with SARS-CoV-2 there is a relationship between the content of neutrophils and the cortisol levels, so that patients with lymphopenia have higher cortisol levels than patients without lymphopenia. Thus, the presence of lymphopenia can be considered a sign of high endogenous plasma cortisol levels, which also requires a more balanced approach to prescribing GCs therapy [33].

According to the State Register of Medicinal Products of Ukraine, glucocorticosteroids (hydrocortisone, methylprednisolone, dexamethasone), which are registered and indicated for systemic use, including in high therapeutic doses, for the treatment of pathological conditions with a pronounced anti-inflammatory and immunosuppressive effect, have no indications in the instructions for medical the use in SARS-CoV-2 infection, and their use is more considered as symptomatic [34].

Conclusions

The analysis of the scientific literature indicates that today glucocorticosteroid therapy cannot be recommended for routine use in therapeutic practice in patients

with SARS-CoV-2 infection. Therefore, in cases of mild SARS-CoV-2 infection where the patient does not require oxygen support, GCs therapy should be contraindicated. Whereas in cases of severe SARS-CoV-2 infection resulting in acute respiratory distress syndrome, oxygen therapy, mechanical ventilation, or ECMO may be required. In such cases, corticosteroids are necessary and may be recommended for mandatory use. There is a need for a generalised definition of the optimal glucocorticosteroid agent, indications, dosage, and duration of use in SARS-CoV-2 infection therapy programs. This should take into account biomarkers of the severity of the inflammatory process and biomarkers of the body's response to glucocorticosteroid agents.

Connection with scientific topics

The study was performed within the framework of the initiative planned research work of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy "Pharmacological research of biologically active substances and medicinal products for the development and optimization of indications for their use in medical practice" No.0120U103921, 2020–2024.

Conflict of interest is absent.

References

1. Karatash AV, Bilanova LP, Bilash SM, Pronina OM, Bilash VP, Hryn KV, et al. Progress and problems of vaccination against coronaravirus infection COVID-19. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2022;3(166):50-7. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-50-58.
2. Elnoby AS. Clinical Consideration of Glucocorticoids in COVID-19. *J Pharm Pract*. 2021;34(2):181-2. DOI: 10.1177/0897190020987124. PMID: 33455524.
3. Alexaki VI, Henneicke H. The Role of Glucocorticoids in the Management of COVID-19. *Horm Metab Res*. 2021;53(1):9-15. DOI: 10.1055/a-1300-2550. PMID: 33207372.
4. Yarmola T, Tkachenko L, Pustovoyt H, Rustamian S, Talash V, Kostrikova Iu, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis in COVID-19 clinical characteristics and outcomes: A single-center experience. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2023;1(77):40-8. DOI: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.06. [In Ukrainian].
5. Widen C, Gustafsson JA, Wikstrom AC. Cytosolic glucocorticoid receptor interaction with nuclear factor-kappa B proteins in rat liver cells. *Biochem J*. 2003;373(Pt_1):211-20. DOI: 10.1042/BJ20030175. PMID: 12672265.

6. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(1):38-49. DOI: 10.1016/j.tips.2018.11.002. PMID: 30497693.
7. Vandewalle J, Libert C. Glucocorticoids in Sepsis: To Be or Not to Be. *Front Immunol.* 2020;11:1318. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01318. PMID: 32849493.
8. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233-47. DOI: 10.1038/nri.2017.1. PMID: 28192415.
9. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-24. DOI: 10.1126/science.abc6027. PMID: 32661059.
10. Ricciotti E, Laudanski K, FitzGerald GA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids in COVID-19. *Adv Biol Regul.* 2021;81:100818. DOI: 10.1016/j.jbior.2021.100818. PMID: 34303107.
11. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):269-78. DOI: 10.1038/s41423-020-00526-2. PMID: 32868909.
12. Bodnar VA, Koval TI, Kotelevska TM, Marchenko OG, Pryimenko NO, Syzova LM, Izyumska OM. Clinical characteristics of patients with severe and critical during the course of COVID-19. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2023;3(170):39-52. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-3-170-184-194.
13. Ferrara F, Vitiello A. Efficacy of synthetic glucocorticoids in COVID-19 endothelites. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021;394(5):1003-7. DOI: 10.1007/s00210-021-02049-7. PMID: 33443616.
14. Yaqoob H, Greenberg D, Hwang F, Lee C, Vernik D, Manglani R et al. Comparison of pulse-dose and high-dose corticosteroids with no corticosteroid treatment for COVID-19 pneumonia in the intensive care unit. *J Med Virol.* 2022;94(1):349-56. DOI: 10.1002/jmv.27351. PMID: 34542192.
15. Normand ST. The RECOVERY Platform. *N Engl J Med.* 2021;384(8):757-8. DOI: 10.1056/NEJMe2025674. PMID: 32706531.
16. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2021436. PMID: 32678530.
17. Li H, Yan B, Gao R, Ren J, Yang J. Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int Immunopharmacol.* 2021;100:108121. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108121. PMID: 34492533.
18. Qiu T, Liang S, Dabbous M, Wang Y, Han R, Toumi M. Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. *J Mark Access Health Policy.* 2020;8(1):1818446. DOI: 10.1080/20016689.2020.1818446.
19. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, Alba GA, Ginns LC, Krishnan JA, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/ European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 Jul 2020). *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):200287. DOI: 10.1183/16000617.0287-2020. PMID: 33020069.
20. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Cheng VCC, Edwards KM, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2022:ciac724. DOI: 10.1093/cid/ciac72421. PMID: 36063397.

21. Crothers K, DeFaccio R, Tate J, Alba PR, Goetz MB, Jones B, et al. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *Eur Respir J.* 2022;60(1): 2102532. DOI: 10.1183/13993003.02532-2021. PMID: 34824060.
22. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87. DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5. PMID: 32224769.
23. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, et al. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids – an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021; 20(3):418-25. DOI: 10.1007/s12663-021-01532-1. PMID: 33716414.
24. Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(2): 129-35. DOI: 10.1080/14787210.2020.1808462.
25. Akbas EM, Akbas N. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021;165(1):1-7. DOI: 10.5507/bp.2021.011. PMID: 33542545.
- 26 Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282-9. DOI: 10.1002/path.1440. PMID: 12845623.
27. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1136-47. DOI: 10.2353/ajpath.2007.061088. PMID: 17392154.
28. Leyendecker P, Ritter S, Riou M, Wackenthaler A, Meziani F, Roy C, et al. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur Radiol.* 2021;31(2):895-900. DOI: 10.1007/s00330-020-07226-5. PMID: 32852586.
29. Frankel M, Feldman I, Levine M, Frank Y, Bogot NR, Benjaminov O, et al. Bilateral Adrenal Hemorrhage in Coronavirus Disease 2019 Patient: A Case Report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dgaa487. DOI: 10.1210/clinem/dgaa487. PMID: 32738040.
30. Heidarpour M, Vakhshoori M, Abbasi S, Shafie D, Rezaei N. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):134. DOI: 10.1186/s13256-020-02461-2. PMID: 32838801.
31. Teblich A, Langouche L, Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr Connect.* 2019;8(8):R131-43. DOI: 10.1530/EC-19-0318. PMID: 31340197.
32. Akbas EM, Akbas N. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021;165(1):1-7. DOI: 10.5507/bp.2021.011. PMID: 33542545.
33. Panesar NS, Lam CW, Chan MH, Wong CK, Sung JJ. Lymphopenia and neutrophilia in SARS are related to the prevailing serum cortisol. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(5):382-4. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2004.01347.x. PMID: 15147338.
34. State Register of Medicinal Products of Ukraine [Internet]. Available at: <http://www.drlz.com.ua>

Моїсєєва Н.В., Власова О.В., Мягкохліб А.А.

АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СТЕРОЇДАМИ ПРИ SARS-CoV-2 ІНФЕКЦІЇ (огляд літератури)

За останні роки одним із несподіваних і дуже серйозним викликом для забезпечення здоров'я населення в усьому світі стала пандемія SARS-CoV-2. Причому інфекція SARS-CoV-2 призводила до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому в результаті надмірного системного запалення, та розвитку поліорганної недостатності, а згодом і смерті. На даний момент, проблема усунення надмірного системного запалення, тобто зниження продукції прозапальних цитокінів при SARS-CoV-2, залишається відкритою. В цьому розрізі застосування ГлюкоКортикоСтероїдів (ГКС) при інфекції спричиненою SARS-CoV-2, залишається досить суперечливим. У протоколах інтенсивної терапії SARS-CoV-2 явно недостатньо підстав для рутинного застосування стероїдів, їх призначення залишається предметом подальших досліджень. У даному огляді наведено аналіз літературних джерел, настанов, сучасних міжнародних рекомендацій з патогенетичної терапії SARS-CoV-2 для запобігання та усунення гіперпродукції прозапальних цитокінів за допомогою застосування ГКС. Метою роботи був аналіз літератури щодо клініко-фармакологічного обґрунтування застосування ГКС при SARS-CoV-2 інфекції в клінічній практиці. Проведений аналіз продемонстрував, що на сьогодні у пацієнтів з SARS-CoV-2 інфекцією терапія ГКС не може бути рекомендована для рутинного застосування в терапевтичній практиці. Так, при нетяжкому перебігу SARS-CoV-2 інфекції, коли пацієнт не потребує кисневої підтримки, ГКС протипоказані. Тоді як при тяжкому перебігу, при гострому респіраторному дистрес-синдромі з тяжкою дихальною недостатністю їх застосування є обов'язковим. Назріла необхідність узагальненого визначення оптимального глюкокортикостероїдного засобу, показань, його дозування та тривалості призначення в програмах терапії SARS-CoV-2 інфекції.

Ключові слова: системна запальна реакція, прозапальні цитокіни, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система, глюкокортикостероїди.

Надійшла до редакції 15.01.2024

Information about authors:

Moisieieva Natalia V. – Candidate of Medical Sciences, Department of Disaster and Military Medicine, Poltava State Medical University.

Address: Ukraine, 36011, Poltava, Shevchenko str., 23.

E-mail: natashysh@ukr.net

ORCID: 0000-0001-8901-3710.

Vlasova Olena V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2, Poltava State Medical University.

Address: Ukraine, 36011, Poltava, Shevchenko str., 23.

E-mail: dr.vlasova.olena@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4175-5341.

Miahkokhlib Anatolii A. – student, Poltava State Medical University.

Address: Ukraine, 36011, Poltava, Shevchenko str., 23.

E-mail: kiberchelovek@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2261-2764.

Therapy

UDC: 616.12-008.313.2

PLASMA AMINO ACIDS SPECTRUM AND HOLTER ECG MONITORING INDEXES IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Melnychuk I.O., Sharayeva M.L., Kramarova V.N., Lyzogub V.G.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The research was conducted with the aim of establishing a connection between plasma amino acid peculiarities and Holter ECG monitoring indexes in Coronary Artery Disease (CAD) and Atrial Fibrillation (AF) patients. 300 patients were examined divided into 3 groups: I – 149 patients with CAD without arrhythmias, II – 124 patients with CAD and AF paroxysm, and the Control Group (CG) – 27 patients without CAD and arrhythmias. Holter ECG monitoring was performed for the patients with AF within 24 hours after sinus rhythm restoration, and for the patients without AF on the first day of observation. Plasma AA level was detected by the method of ion exchange liquid column chromatography. It was established that there is a significant increase glutamate and Branched-Chain Amino Acids (BCAA) levels in patients of the II group, and significant depletion in glycine levels comparison with the I group patients ($p < 0.05$). In the II group patients, an increase in SupraVentricular (SVE) and Ventricular Extrasystoles (VE) was checked in comparison with the I group patients ($p < 0.05$). Total SVE was significantly correlated with threonine ($r = -0.316$), serine ($r = -0.336$), glycine ($r = -0.397$), isoleucine ($r = 0.317$), BCAA ($r = 0.356$), and glycine+serine sum ($r = -0.302$), $p < 0.05$. AF paroxysm was significantly correlated with taurine ($r = -0.302$), serine ($r = -0.328$), glycine ($r = -0.311$), glutamine ($r = -0.304$), and glycine+serine sum ($r = -0.379$), $p < 0.05$. Total VE was significantly correlated with glycine ($r = -0.370$) and tyrosine ($r = 0.325$), $p < 0.05$. Changes in ST-segment were significantly correlated with tyrosine ($r = 0.307$), phenylalanine ($r = 0.318$), and Aromatic Amino Acids (AAA) ($r = 0.379$), $p < 0.05$. We concluded that glycine, serine, and BCAA are significantly correlated with cardiac arrhythmias. Changes in ST segment are significantly correlated with AAA levels.

Keywords: *heart rhythm violations, ischemia, arrhythmia, metabolomics.*



Цитуйте українською: Мельничук ІО, Шараєва МЛ., Крамарєва ВН, Лизогуб ВГ. Амінокислотний спектр плазми та показники Холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):34-45. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.msk> [англійською].

Cite in English: Melnychuk IO, Sharayeva ML, Kramarova VN, Lyzogub VG. Plasma amino acids spectrum and Holter ECG monitoring indexes in coronary artery disease patients with atrial fibrillation. *Experimental and Clinical Medicine*. 2024;93(1):34-45. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.msk>

Відповідальний автор: Мельничук І.О.
✉ Україна, 01601, м. Київ,
бульвар Тараса Шевченка, 13.
E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

Corresponding author: Melnychuk I.O.
✉ Ukraine, 01601, Kyiv,
Taras Shevchenko Blvd, 13.
E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

Introduction

Coronary Artery Disease (CAD) is the most common CardioVascular (CV) pathology in the world. At the same time, Atrial Fibrillation (AF) is the most widely spread cardiac arrhythmia. Moreover, they are known risk factors for each other and worsen each other prognosis and clinical picture. Also, CAD and AF are characterized by a quantity of the same risk factors: diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, inflammatory disorders, etc. All of them are closely connected with metabolic disturbances [1; 2].

Circulating Amino Acids (AA) are the promising molecules implicated in CV disease pathogenesis. Their role is as biomarkers for CV disease prediction or as a potential therapeutic target for disease treatment and prevention. According to the latest data, an increase in circulating leucine and tyrosine levels and a decrease in glycine, serine, and alanine levels are closely associated with CV pathology [3]. Branch-Chain Amino Acids (BCAAs) are crucial in metabolic disturbances pathogenesis. Their rise leads to the overactivation of the mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) signaling pathway, which is a central regulator of cellular metabolism, and can provoke insulin resistance. Also, a rise of circulating BCAAs leads to their angiotensin-II-induced atrial accumulation, which aggravates tissue fibrosis and mitochondrial oxidation and is possibly linked to AF. Moreover, BCAAs are responsible for platelet activity, promoting their activation and degranulation by thrombomodulin-3 propionylation catabolites, which is an important part of CAD pathogenesis [4]. Aromatic Amino Acids (AAA) and their metabolites can be used as independent CV

event predictors and are closely connected with gut microbiota conditions [5]. Also, according to the big population studies BCAA and AAA are directly associated with arterial hypertension and significantly correlated with each other. Moreover, reported their associations with obesity, diabetes mellitus, hyperuricemia, and thyroid dysfunction [4–6]. So, the role of circulating AA in CV disease pathogenesis is undoubtful, but their changes in patients with arrhythmias are still under discussion.

The aim of study – to analyze the connections between plasma amino acid features and Holter ECG monitoring indexes in coronary artery disease and atrial fibrillation patients.

Materials and Methods

We explored 300 patients in our study. They were divided into 3 groups: I – 149 patients with CAD but without arrhythmias, II – 124 patients with CAD and AF paroxysm, and the Control Group (CG) – 27 patients without CAD and arrhythmias. CAD and AF diagnoses were based on the latest ESC guidelines [5; 6]. All patients were investigated in the Kyiv City Clinical Hospital No.12 in the cardiological and therapeutic departments in 2018–2023. Diagnosis CAD was confirmed by a history of coronary artery stenotic changes during invasive coronary angiography. AF paroxysm was checked by resting 12 leads electrocardiography. Exclusion criteria were: heart failure Class III to IV (by New York Heart Association), thyroid pathology, reported malignancies, chronic kidney disease (Glomerular Filtration Rate, GFR <60 mL/min), valvular AF, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, vegetarians and vegans, pregnancy, usage of probiotics and antibiotics for a month be-

fore the study. No significant difference in risk factors at baseline was seen between investigated groups. The study was conducted at the base and was approved by the ethical commission of the Kyiv City Clinical Hospital No.12 (Protocol No.8 on August 22, 2018). Informed consent was obtained from all patients according to Declaration of Helsinki. Baseline characteristics of the study patients include age, gender, history of Myocardial Infarction (MI), stroke, diabetes mellitus, obesity, Body Mass Index (BMI), uric acid, total bilirubin, GFR, and Total Cholesterol (TC) levels. Uric acid, total bilirubin, creatinine, and TC were checked by the Kyiv City Clinical Hospital No.12 laboratory (certificate "ІІТ" (Cyrillic) – 257/21). Advanced age, obesity, hypercholesterolemia, high stages of chronic kidney disease, gout, and hyperbilirubinemia are known risk factors of AF paroxysm development [1]. That's why these baseline characteristics were analyzed and compared because it can help us to exclude their influence on obtained results.

Holter ECG monitoring was performed for the patients with AF within 24 hours after sinus rhythm restoration, and for the patients without AF on the first day of observation. A channel Holter ECG monitor (Cardiosens_K, Kharkiv, 2014) was used. We assessed Holter monitoring in V1, aVF, and V5 leads during 24 hours. Arrhythmia and conduction abnormalities, ST-segment, and QTc monitoring were evaluated by Holter ECG. Studied main indexes were: maximum heart rate (HR, bpm), minimum HR (bpm), average HR (bpm), total number of SupraVentricular Extrasystoles (SVE), number of pairs SVE, number of groups SVE, number of SupraVentricular Tachycardia (SVT) episodes, longest duration of SVT, maximum HR of SVT episode, number of SVE's per hour, number of AF paroxysm, longest duration of AF paroxysm, total number of Ventricular Extrasystoles (VE), number of pairs

VE, number of groups VE, number of ventricular tachycardia (VT) episodes, longest duration of VT, maximum HR of VT episode, number of VE's per hour, number of pauses more than 3 sec, maximum ST depression (mkV), maximum ST elevation (mkV), maximum ST duration (min) [7].

Plasma AA level was detected by method of ion exchange liquid column chromatography – such AA were identified: lysine, histidine, arginine, ornithine, taurine, asparaginate, threonine, serine, glutamate, proline, glycine, alanine, cysteine, valine, methionine, isoleucine, leucine, tyrosine, phenylalanine, glutamine, ammonia. They include BCAA – isoleucine, leucine, and valine; AAA – tyrosine and phenylalanine; sulfur contains AA (SCAA) – taurine, cysteine, and methionine [6]. Blood sampling from patients was performed on an empty stomach from the cubital vein on the day of hospitalization.

Results were presented as mean \pm standard error or [95% Confidence Interval (CI)] for continuous variables or as a number for categorical variables. The Pearson criterion checked variable distribution for normality. Data were compared using the Wilcoxon signed-rank test or Student t-test with two critical regions by the type of distribution; Spearman's rank correlation coefficient [8]. All calculations were done in MATLAB R2014a (License number 271828, MathWorks, Inc., USA).

Results

The baseline characteristics in the investigated groups were checked. Significant differences in age, gender, BMI, total bilirubin, and smoking history were not found, $p < 0.05$. In the I and II groups uric acid (by 22.66% and 30.53% respectively) and TC (by 32.64% and 43.06% respectively) levels were higher and GFR (by 26.16% and 19.38% respectively) was lower than in CG ($p < 0.05$). In the I and II groups were patients with obesity, diabetes mellitus, stroke, or MI history, such cases were absent in CG (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of the study groups, mean ± standard error

Group Characteristic	I group	II group	CG	P1-2	P2-CG	P1-CG
Age (years)	67.71±3.90	67.96±0.94	56.25±2.18	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Men (%)	48.99	47.97	48.15	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Smoking (%)	51.01	41.46	40.74	p>0.05	p>0.05	p>0.05
History of myocardial infarction (%)	30.87	26.02	0	p>0.05	p<0.05	p<0.05
History of stroke (%)	8.72	8.13	0	p>0.05	p<0.05	p<0.05
Diabetes mellitus (%)	18.12	14.63	0	p>0.05	p<0.05	p<0.05
Obesity (%)	8.84	12.00	0	p>0.05	p<0.05	p<0.05
BMI (kg/m ²)	27.02±0.33	26.93±0.43	27.12±2.10	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Total bilirubin (mmol/l)	11.30±0.09	12.40±0.08	11.7±0.11	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Uric acid (mmol/l)	380.50± ±28.16	404.90± ±36.11	310.2± ±29.12	p>0.05	p<0.05	p<0.05
GFR (ml/min)	62.03±2.31	67.73±1.98	84.01±5.48	p>0.05	p<0.05	p<0.05
TC (mmol/l)	5.73±0.37	6.18±0.31	4.32±0.21	p>0.05	p<0.05	p<0.05

Notes: BMI – Body Mass Index, GFR – Glomerular Filtration Rate, TC – Total Cholesterol, CG – Control Group; P1-2 – Probability between I and II groups; P2-CG – Probability between II and control groups; P1-CG – Probability between I and control groups.

Holter ECG monitoring results were investigated in our study. The average Holter monitoring duration has lasted for (22.13±±0.22) hours. The supraventricular and ventricular arrhythmia and ST-segment changes have significant differences between the investigated groups.

Supraventricular rhythm abnormalities are characterized by changes in HR, SVE, and AF paroxysms. The I and II groups were characterized by significant depletion in average (9.38% and 14.14%, consequently) and minimum HR (13.82% and 11.36%, consequently) in comparison with the CG (p<0.05). The II group had a significant decrease in average HR (5.26%) in comparison with the I group (p<0.05). In the I group patients a significant increase in SVEs per hour, total SVE, single SVE, pair SVE, group SVE, SVT, and its duration

were detected in comparison with the CG (p<0.05). In the II group patients a significant increase in SVEs per hour, total SVE, single SVE, pair SVE, group SVE, SVT, its duration, AF paroxysm, and its duration were detected in comparison with the CG (p<0.05). In the II group patients a significant increase in SVEs per hour, total SVE, single SVE, pair SVE, AF paroxysm, and its duration were detected in comparison with the I group (p<0.05).

Ventricular arrhythmias presented VE and VT. In the I group patients a significant increase in VEs per hour, total VE, single VE, pair VE, and group VE were detected in comparison with the CG (p<0.05). In the II group patients a significant increase in VEs per hour, total VE, single VE, pair VE, and group VE were detected in comparison with the CG (p<0.05). In the II group pa-

tients a significant increase in VEs per hour, total VE, single VE, and pair VE were detected in comparison with the I group ($p < 0.05$). At the same time, VT episodes and pauses of more than 3 seconds were not detected in the investigated groups.

ST-segment changes include ST elevation and depression, and their duration. ST elevation and depression episodes were not observed in the CG and a significant difference in ST-segment changes was not found ($p < 0.05$). The data are shown in *Table 2*.

Table 2. Holter ECG monitoring indexes in investigated groups, mean \pm standard error [95% CI].

Group Characteristic	I group	II group	CG	P1-2	P2-CG	P1-CG
Maximum HR, bpm	110.20 \pm \pm 2.48	106.60 \pm \pm 3.89	109.80 \pm \pm 3.97	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Minimum HR, bpm	45.60 \pm \pm 1.68	46.90 \pm \pm 1.66	52.91 \pm \pm 1.30	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Average HR, bpm	66.98 \pm \pm 0.99	63.46 \pm \pm 1.24	73.91 \pm \pm 2.20	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
SVE total	36 [24–43]	729 [331–982]	7 [0–15]	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
SVE single	32 [24–43]	502 [307–766]	7 [0–15]	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
SVE pair	0 [0–3]	27 [8–42]	0	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
SVE group	0 [0–1]	5 [0–9]	0	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
SVT	0 [0–1]	0 [0–1]	0	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Longest SVT, sec.	0 [0–16]	0 [0–42]	0	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
SVEs per hour	8 [3–17]	38 [11–112]	0 [0–2]	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
AF paroxysm	0	0 [0–1]	0	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p > 0.05$
Longest AF paroxysm, sec.	0	0 [0–44]	0	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p > 0.05$
VE total	0 [0–3]	3 [0–15]	0 [0–1]	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
VE single	0 [0–3]	3 [0–15]	0	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
VE pair	0 [0–2]	3 [0–15]	0	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
VE group	0 [0–1]	0 [0–2]	0	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
VT	0	0	0	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Longest VT, sec.	0	0	0	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
VE's per hour	14 [5–19]	32 [17–41]	0 [0–1]	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Pauses more than 3 sec.	0	0	0	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Longest pauses, sec.	0	0	0	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Changes ST segment, quantity episodes	0 [0–3]	0 [0–6]	0	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Maximum ST depression, mkV	0 [0–118]	0 [0–124]	0	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Maximum ST elevation, mkV	0 [0–133]	0 [0–112]	0	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$

Continuation of Table 2

Characteristic /group	I group	II group	CG	P1-2	P2-CG	P1-CG
Maximum ST episode duration, minutes	2 [1-5]	2 [1-5.5]	0	p>0.05	p<0.05	p<0.05

Notes: HR – Heart Rate, SVE – SupraVentricular Extrasystoles, SVT – SupraVentricular Tachycardia, AF – Atrial Fibrillation, VE – Ventricular Extra-systoles, VT – Ventricular Tachycardia, CG – Control Group; P1-2 – Probability between I and II groups; P2-CG – Probability between II and control groups; P1-CG – Probability between I and control groups.

The plasma AA spectrum was analyzed in investigated groups. In the I group patients a significant decrease in glycine, valine, and alanine levels was found in comparison with the CG (p<0.05). In the II group patients a significant increase in glutamate, and a significant decrease in glycine, valine,

alanine, serine, and glutamine levels were checked in comparison with the CG (p<0.05). In the II group, a significant rise in glutamate and a significant depletion in glycine levels were detected in comparison with the I group (p<0.05). The data are shown in *Table 3*.

Table 3. Plasma amino acid spectrum in CAD patients with or without AF compared with the control group, mean [95% CI], μmol/l

Group Amino acid	I group	II group	CG	P1-2	P2-CG	P1-CG
Lysine	25.35 [19.44; 133.33]	29.84 [19.36; 112.24]	91.83 [17.18; 181.32]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Histidine	11.52 [9.48; 53.04]	10.32 [9.60; 46.48]	46.49 [5.56; 63.38]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Arginine	13.13 [8.57; 87.5]	22.96 [9.12; 79.55]	62.09 [6.63; 119.32]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Ornithine	16.04 [10.01; 122.22]	22.09 [11.78; 88.00]	75.59 [7.85; 179.89]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Taurine	12.04 [4.80; 29.41]	7.87 [4.30; 45.29]	23.97 [3.28; 53.37]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Asparaginate	4.82 [1.42; 6.08]	3.95 [1.83; 4.39]	4.43 [0.79; 9.39]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Threonine	21.19 [12.87; 63.22]	17.65 [14.23; 69.54]	61.82 [10.97; 91.46]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Serine	15.08 [13.70; 52.17]	20.64 [13.49; 29.37]	60.18 [11.51; 103.45]	p>0.05	p<0.05	p>0.05
Glutamate	18.67 [15.64; 29.41]	25.23 [21.51; 36.76]	17.57 [7.34; 20.15]	p<0.05	p<0.05	p>0.05
Proline	25.00 [16.33; 63.46]	23.33 [16.67; 82.50]	80.23 [13.33; 115.38]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Glycine	31.18 [20.95; 147.90]	28.04 [21.50; 44.82]	189.00 [56.56; 281.40]	p<0.05	p<0.05	p<0.05

Continuation of Table 3

Group Amino acid	I group	II group	CG	P1-2	P2-CG	P1-CG
Alanine	57.86 [45.64; 145.29]	56.25 [48.31; 131.65]	206.28 [40.47; 345.24]	p>0.05	p<0.05	p<0.05
Cysteine	6.52 [5.32; 78.95]	5.69 [5.21; 39.47]	44.83 [5.32; 88.45]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Valine	28.56 [22.44; 142.86]	25.89 [19.48; 137.50]	34.87 [13.97; 82.86]	p>0.05	p>0.05	p<0.05
Methionine	2.71 [2.07; 9.18]	3.97 [2.64; 11.09]	6.03 [2.37; 16.13]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Isoleucine	8.33 [5.78; 31.50]	11.02 [6.86; 36.17]	31.38 [5.34; 46.88]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Leucine	16.35 [12.70; 61.54]	23.07 [12.90; 63.46]	51.87 [12.90; 92.31]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Tyrosine	8.01 [5.84; 35.71]	7.69 [5.96; 15.07]	21.10 [9.57; 44.12]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Phenyl- alanine	6.79 [6.08; 23.53]	12.14 [6.69; 24.12]	17.64 [5.56; 29.41]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Glutamine	78.22 [57.14; 337.26]	74.01 [51.19; 164.44]	234.79 [96.18; 398.53]	p>0.05	p<0.05	p>0.05

Notes: CG – Control Group; P1-2 – Probability between I and II groups; P2-CG – Probability between II and control groups; P1-CG – Probability between I and control groups.

Also, we combined plasma AA according to their biochemical properties and exchange and compared these results for investigated groups. In the II group, a significant rise in BCAA was found in comparison with the I group (p<0.05). In the II group, a significant rise in BCAA and a de-

crease in glycine+serine sum was found in comparison with the CG (p<0.05). In the I group, a significant decrease in glycine+serine sum was checked in comparison with the CG (p<0.05). The data are shown in *Table 4*.

Table 4. Plasma amino acid combinations in CAD patients with or without AF compared with the control group, mean [95% CI], μmol/l

Group Characteristic	I group	II group	CG	P1-2	P2-CG	P1-CG
SCAA	16.6 [11.29; 124.88]	17.19 [11.80; 133.10]	85.76 [10.73; 139.83]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
BCAA	52.84 [40.73; 214.77]	61.55 [54.41; 260.92]	109.88 [38.63; 215.67]	p<0.05	p<0.05	p>0.05
AAA	14.54 [11.40; 60.29]	19.85 [11.69; 47.63]	38.74 [14.30; 77.63]	p>0.05	p>0.05	p>0.05
glycine+serine	47.40 [34.78; 188.10]	56.55 [39.73; 95.82]	208.52 [28.07; 363.95]	p>0.05	p<0.05	p<0.05

Notes: SCAA – sulfur-contains amino acids, BCAA – branched chain amino acids, AAA – aromatic amino acids, CG – Control Group; P1-2 – Probability between I and II groups; P2-CG – Probability between II and control groups; P1-CG – Probability between I and control groups.

The correlation analysis between plasma AA spectrum, their combinations, and Holter ECG monitoring findings was done in our study. Spearman's correlation analysis was used to explore their correlations. The largest amount of correlations was checked between Holter ECG monitoring indexes and glycine (total number = 7), threonine (total number = 5), BCAA (total number = 5), and glycine+serine sum (total number = 5). The highest amount of correlations was found between total SVE (total number = 6) and plasma amino acids. Total SVE was significantly correlated with thre-

onine ($r=-0.316$), serine ($r=-0.336$), glycine ($r=-0.397$), isoleucine ($r=0.317$), BCAA ($r=0.356$), and glycine+serine sum ($r=-0.302$), $p<0.05$. AF paroxysm was significantly correlated with taurine ($r=-0.302$), serine ($r=-0.328$), glycine ($r=-0.311$), glutamine ($r=-0.304$), and glycine+serine sum ($r=-0.379$), $p<0.05$. Total VE was significantly correlated with glycine ($r=-0.370$) and tyrosine ($r=0.325$), $p<0.05$. Changes in ST-segment were significantly correlated with tyrosine ($r=0.307$), phenylalanine ($r=0.318$), and AAA ($r=0.379$), $p<0.05$. The data are presented in *Figure*.

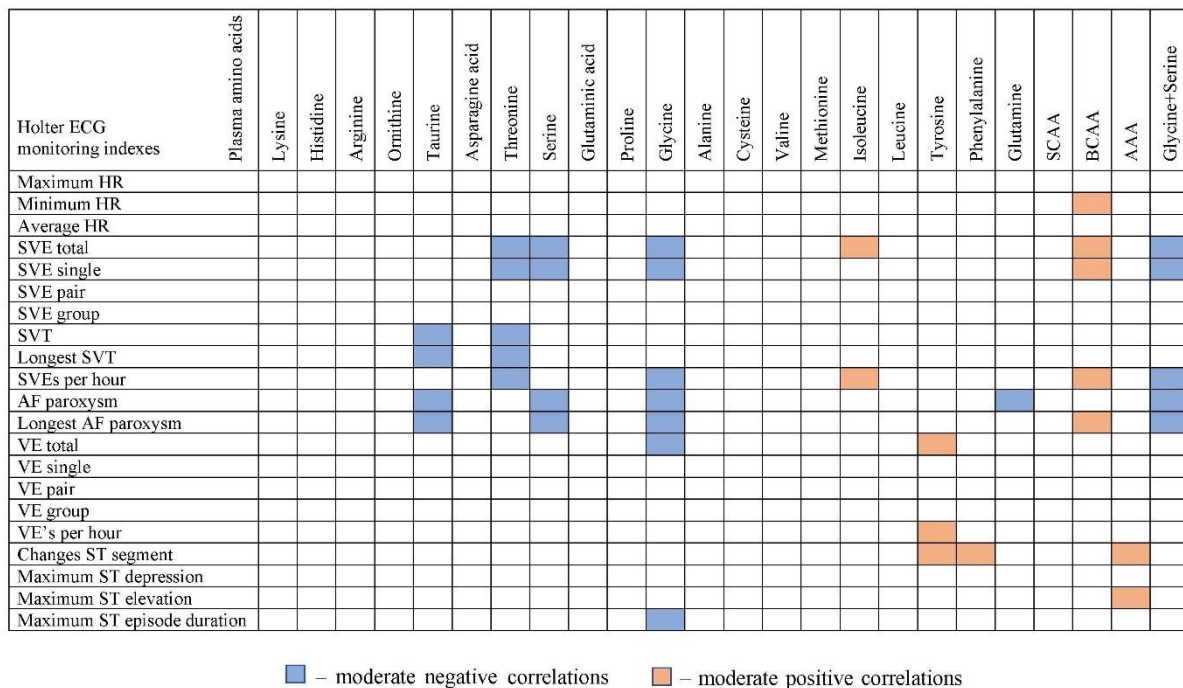


Fig. Correlation heatmap in plasma amino acids spectrum and Holter ECG monitoring indexes.

Notes: SCAA – Sulfur-Contain Amino Acids, BCAA – branched chain amino acids, AAA – Aromatic Amino Acids, HR – Heart Rate, SVE – SupraVentricular Extrasystoles, SVT – SupraVentricular Tachycardia, AF – Atrial Fibrillation, VE – Ventricular Extrasystoles, $p<0.05$.

Discussion

According to our results plasma glycine and serine levels were inversing associated with cardiac arrhythmia. Also, plasma gly-

cine levels were significantly lower in CAD patients with and without AF. Previous studies suggested that glycine has cardioprotective properties, can regulate lipids

and glucose metabolism, and prevents platelets and immune cell activation [9; 10]. Moreover, a decrease in circulating glycine level is associated with CV diseases, such as myocardial infarction, arterial hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, and metabolic disorders, such as diabetes mellitus and dyslipidemia [3; 9; 11]. In animal studies, the glycine antihypertensive effect is explained by endogenous glycine receptor $\alpha 2$ activation, which stimulates the release of transforming growth factor β and endothelin-1 cardiomyocytes [11]. In experimental studies, dilated cardiomyopathy is associated with serine metabolism violations, by alterations in non-glycolytic glucose metabolism in cardiomyocytes [12].

According to our results, threonine was also inversing correlated with supraventricular arrhythmias. The serine/threonine phosphorylation mechanism plays a crucial role in cardiomyocyte depolarization and is an important part of cardiac arrhythmogenic state, including AF development [13].

In this study, taurine was also inversing correlated with supraventricular arrhythmias. Taurine is widely known as a famous antioxidant, which can prevent cardiac apoptosis and fibrosis, and regulates intracellular calcium homeostasis [14].

According to our data AAA (tyrosine and phenylalanine) were directly significantly correlated with changes in ST-segment. In experimental studies, the rise in circulating phenylalanine and tyrosine levels associated with myocardial infarction, by increase in oxidative stress and inflammation in cardiomyocytes [15].

Despite of numerosity of data about AA's role in cardiomyocyte metabolism, and their influence on CV disease development, their pathogenetic role is still unclear. Most data are based on experimental, or animal studies. So, the associations between AA exchange alterations and arrhythmias in CAD patients is up-to-date and important scientific question.

Conclusions

According to our study results the plasma amino acid peculiarities and their associations with Holter ECG monitoring indexes were analyzed:

1. in the patients with coronary artery disease and atrial fibrillation a significant rise in glutamate and branched-chain amino acids, and a significant depletion in glycine levels was found in comparison with coronary artery disease patients without arrhythmia ($p < 0.05$);

2. in the patients with coronary artery disease and atrial fibrillation an increase in supraventricular and ventricular extrasystoles was checked in comparison with patients with coronary artery disease and without atrial fibrillation ($p < 0.05$);

3. total SVE was significantly correlated with threonine ($r = -0.316$), serine ($r = -0.336$), glycine ($r = -0.397$), isoleucine ($r = 0.317$), BCAA ($r = 0.356$), and glycine+serine sum ($r = -0.302$) ($p < 0.05$);

4. AF paroxysm was significantly correlated with taurine ($r = -0.302$), serine ($r = -0.328$), glycine ($r = -0.311$), glutamine ($r = -0.304$), and glycine+serine sum ($r = -0.379$) ($p < 0.05$);

5. total VE was significantly correlated with glycine ($r = -0.370$) and tyrosine ($r = 0.325$) ($p < 0.05$);

6. changes in ST-segment were significantly correlated with tyrosine ($r = 0.307$), phenylalanine ($r = 0.318$), and AAA ($r = 0.379$) ($p < 0.05$).

Perspectives for further research

Despite of numerosity of data about AA's role in cardiomyocyte metabolism, and their influence on CV disease development, their pathogenetic role is still unclear. Most data are based on experimental, or animal studies. So, the associations between AA exchange alterations and arrhythmias in CAD patients is up-to-date and important scientific question.

Financing

This study did not receive external funding. The study was done according to the department scientific study work "Changes in protein, carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease

and arterial hypertension with heart rhythm disorders, possibilities of drug correction" 2021–2023 (state registration number 0121U108875).

Conflicts of interest is absent.

References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(40):4194. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab648. Erratum for: *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. PMID: 34520521.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4242. PMID: 31504439.
3. Hu S, Lin Z, Hu MJ, Tan JS, Guo TT, Huang X, Hua L. Causal relationships of circulating amino acids with cardiovascular disease: a trans-ancestry Mendelian randomization analysis. *J Transl Med*. 2023;21(1):699. DOI: 10.1186/s12967-023-04580-y. PMID: 37805555.
4. Karadeniz A, Babayigit E, Gorenek B. Could Branched-Chain Amino Acids Be a New Landmark in Metabolic Syndrome and Cardiac Arrhythmias? *Can J Cardiol*. 2022;38(8):1326. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.03.008. PMID: 35306103.
5. Nemet I, Li XS, Haghikia A, Li L, Wilcox J, Romano KA, et al. Atlas of gut microbe-derived products from aromatic amino acids and risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 2023;44(32):3085-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad333. PMID: 37342006.
6. Mahbub MH, Yamaguchi N, Hase R, Takahashi H, Ishimaru Y, Watanabe R, et al. Plasma Branched-Chain and Aromatic Amino Acids in Relation to Hypertension. *Nutrients*. 2020;12(12):3791. doi: DOI: 10.3390/nu12123791. PMID: 33322015.
7. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, Barsness GW, Blum K, Cvach M, et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular Disease in the Young. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(19):e273-344. PMID: 28974521. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000527.
8. Faizi N, Alvi Y. *Biostatistics Manual for Health Research*. Elsevier; 2023. 290 p.
9. Wittemans LBL, Lotta LA, Oliver-Williams C, Stewart ID, Surendran P, Karthikeyan S, et al. Assessing the causal association of glycine with risk of cardio-metabolic diseases. *Nat Commun*. 2019;10(1):1060. DOI: 10.1038/s41467-019-08936-1. PMID: 30837465.
10. Melnychuk IO. Platelets amino acids profile and cardiometabolic risk factors in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation. *The world of medicine and biology*. 2023;4(86):110-4. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-4-86-110-114.
11. Lu Y, Zhu X, Li J, Fang R, Wang Z, Zhang J, et al. Glycine prevents pressure overload induced cardiac hypertrophy mediated by glycine receptor. *Biochem Pharmacol*. 2017;123:40-51. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.11.008. PMID: 27836671.

12. Perea-Gil I, Seeger T, Bruyneel AAN, Termglinchan V, Monte E, Lim EW, et al. Serine biosynthesis as a novel therapeutic target for dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3477-89. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac305. PMID: 35728000.
13. Ai X, Yan J, Pogwizd SM. Serine-threonine protein phosphatase regulation of Cx43 dephosphorylation in arrhythmogenic disorders. *Cell Signal*. 2021;86:110070. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110070. PMID: 34217833.
14. Jong CJ, Sandal P, Schaffer SW. The Role of Taurine in Mitochondria Health: More Than Just an Antioxidant. *Molecules*. 2021;26(16):4913. DOI: 10.3390/molecules26164913. PMID: 34443494.
15. Al-Sadoon I, Wittmann I, Kun S, Ahmann M, Konyi A, Verzar Z. Assessment of serum phenylalanine and tyrosine isomers in patients with ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(2):e23613. DOI: 10.1002/jcla.23613. PMID: 33043503.

Мельничук І.О., Шараєва М.Л., Крамарева В.Н., Лизогуб В.Г.

АМІНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ПЛАЗМИ ТА ПОКАЗНИКИ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРИНГУ ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Дослідження проведено з метою встановлення зв'язку між особливостями амінокислотного складу плазми та показниками холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на Ішемічну Хворобу Серця (ІХС) та Фібриляцію Передсердь (ФП). Обстежено 300 пацієнтів, які були розподілені на 3 групи: I (ІХС без аритмій) – 149 пацієнтів, II (ІХС та ФП) – 124 хворих, Контрольна Група (КГ) – 27 пацієнтів без ІХС та аритмії. Холтерівське моніторування ЕКГ проводили хворим з ФП протягом 24 годин після відновлення синусового ритму, а пацієнтам без ФП – у першу добу спостереження. Рівень АК у плазмі крові визначали методом іонообмінної рідинної колонкової хроматографії. Встановлено, що у хворих II групи присутнє достовірне підвищення рівня глутамату та амінокислот з розгалуженим ланцюгом (Branched-Chain Amino Acids, ВСАА), а також достовірне зниження рівня гліцину порівняно з пацієнтами I групи ($p < 0,05$). У хворих II групи відзначено збільшення надшлуночкових (НШЕ) та шлуночкових екстрасистол (ШЕ) порівняно з хворими I групи ($p < 0,05$). Загальна кількість НШЕ достовірно корелювала з треоніном ($r = -0,316$), серином ($r = -0,336$), гліцином ($r = -0,397$), ізолеїцином ($r = 0,317$), ВСАА ($r = 0,356$) і сумою гліцин+серин ($r = -0,302$) плазми ($p < 0,05$). Пароксизм ФП достовірно корелював з таурином ($r = -0,302$), серином ($r = -0,328$), гліцином ($r = -0,311$), глутаміном ($r = -0,304$) і сумою гліцин+серин ($r = -0,379$) плазми ($p < 0,05$). Загальна кількість ШЕ достовірно корелювала з гліцином ($r = -0,370$) і тирозином ($r = 0,325$) плазми, $p < 0,05$. Зміни сегмента ST достовірно корелювали з тирозином ($r = 0,307$), фенілаланіном ($r = 0,318$) та ароматичними АК ($r = 0,379$) плазми ($p < 0,05$). Ми дійшли висновку, що гліцин, серин і ВСАА достовірно корелюють із серцевими аритміями. Зміни сегмента ST достовірно корелюють з рівнями ароматичних АК.

Ключові слова: порушення серцевого ритму, ішемія, аритмія, метаболоміка.

Надійшла до редакції 18.01.2024

Information about the authors:

Melnychuk Iryna – PhD, associate professor, Internal Medicine Department No.4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address: Ukraine, 01601, Kyiv, Taras Shevchenko Blvd, 13.

E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0659-1476.

Sharayeva Maryna – PhD, associate professor, Internal Medicine Department No.4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address: Ukraine, 01601, Kyiv, Taras Shevchenko Blvd, 13.

E-mail: malesha.kyiv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8891-7336.

Kramarova Viktoriia – MD, PhD, professor, Internal Medicine Department No.4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address: Ukraine, 01601, Kyiv, Taras Shevchenko Blvd, 13.

E-mail: viktoriia.kramarova@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2978-3320.

Lyzogub Viktor – MD, PhD, professor, chief of Internal Medicine Department No.4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address: Ukraine, 01601, Kyiv, Taras Shevchenko Blvd, 13.

E-mail: vglizogub@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3603-7342.


УДК: 616.36-003.826-008.9-06:616.24-002]-036.1-07

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ЗА КОМОРБІДНОСТІ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ СЕРЕДНЬОЇ ВАЖКОСТІ

*Хухліна О.С., Рачинська І.В., Мандрик О.Є., Ткач Є.П.
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна*

Коморбідність Стеатотичної Хвороби Печінки, асоційованої з Метаболічною Дисфункцією (СХП МД), та Негоспітальної Пневмонії (НП) є актуальним питанням сучасної медицини в зв'язку з широким поширенням захворювань серед популяції. Метою дослідження було встановити особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки за наявності супутньої негоспітальної пневмонії. Обстежено 67 хворих на СХП МД на тлі ожиріння I ступеня: 32 хворих на СГ із ожирінням I ступеню НП середньої тяжкості (1 група), 35 хворих на СГ із ожирінням I ступеню (2 група). Було встановлено, що клінічний перебіг стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з ожирінням та негоспітальною пневмонією середньої важкості характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних синдромів у порівнянні з хворими на СХП без НП: астено-вегетативного синдрому у 2,1 раза, диспепсичного – у 4,4 раза, абдомінально-больового – у 8,8 раза, холестатичного – 3,7 раза ($p < 0,05$). За коморбідного перебігу СХП МД та НП спостерігалась вища частота біохімічних синдромів у порівнянні з хворими на СХП без НП: цитолізу – у 2,2 раза, мезенхімального запалення – у 2,3 раза, холестази – в 3,9 раза, печінковоклітинної недостатності – в 2,9 раза ($p < 0,05$). Також за коморбідного перебігу цих двох захворювань спостерігався вищий ступінь стеатозу печінки (гепаторенальний індекс більше в 1,4 раза у порівнянні з групою хворих на СХП, $p < 0,05$). Частота випадків S3 ступеню стеатозу печінки переважав при СХП за коморбідності з НП у 2,0 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ізольованим перебігом СХП.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, стеатоз печінки, біохімічні синдроми.

	<p>Цитуйте українською: Хухліна ОС, Рачинська ІВ, Мандрик ОЄ, Ткач ЄП. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):46-55. https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.krm</p>
	<p>Cite in English: Khukhlina OS, Rachynska IV, Mandryk OYe, Tkach YeP. Peculiarities of the clinical course of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in comorbidity with community-acquired pneumonia of medium severity. Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(1):46-55. https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.krm [in Ukrainian].</p>

Відповідальний автор: Рачинська І.В.
✉ Україна, 58012, м. Чернівці,
вул. Фастівська, 2.
E-mail: rachynska.ivanna.ls14@bsmu.edu.ua

Corresponding author: Rachynska I.V.
✉ Ukraine, 58012, Chernivtsi,
Fastivska str., 2.
E-mail: rachynska.ivanna.ls14@bsmu.edu.ua

Вступ

Актуальність вивчення коморбідного перебігу Стеатотичної Хвороби Печінки, асоційованої з Метаболічною Дисфункцією (СХП МД), у осіб із ожирінням, що перенесли негоспітальну пневмонію (НП), визначна, оскільки така коморбідність є розповсюдженим явищем, зумовлена каскадом реакцій взаємообтяження, що призводять до важкого перебігу НП та прогресування СХП МД [1; 2]. Незважаючи на те, що вивченням проблеми СХП МД в наші дні займаються вчені з усіх розвинених країн світу, частота розвитку цієї патології та її ускладнень зростає. У промислово розвинених країнах від 20 % до 40 % населення страждає на СХП МД. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey, Третього національного дослідження здоров'я та харчування) серед пацієнтів із нормальною масою тіла розповсюдженість СХП МД становить до 16 % випадків [3], у хворих з ожирінням – до 76 % [4]. СХП МД має тісний патогенетичний зв'язок із ожирінням, ІнсуліноРезистентністю (ІР), артеріальною гіпертензією та дисліпідемією [5], тому розглядається як печінкова маніфестація Метаболічного Синдрому (МС) [6]. СХП МД – це динамічний стан, який може регресувати до ізольованого стеатозу з відносно сталим рівнем активності або спричинити прогресуючий фіброз, що призводить до цирозу печінки (F4 стадія фіброзу) [7]. У 25 % хворих на СХП МД розвивається СтеатоГепатит (СГ), серед яких у 25 % формується цироз печінки [8].

На сьогодні не встановлені патогенетичні механізми взаємообтяження СХП

МД та негоспітальної пневмонії, зокрема, особливості функціонального стану печінки, маркери основних клінічних синдромів СХП МД, не описані особливості її клінічного перебігу у хворих на ожиріння та пневмонію.

Метою дослідження було встановити особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, у хворих на ожиріння та негоспітальну пневмонію середньої тяжкості.

Матеріал та методи

Обстежено 67 хворих на СХП МД на тлі ожиріння І ступеня, з яких 32 хворих на СГ із ожирінням І ступеню та коморбідною негоспітальною пневмонією середньої тяжкості (ІІІ група) (1 група) (18 чоловіків та 14 жінок), 35 хворих на СГ із ожирінням І ступеню (20 чоловіків, 15 жінок) (2 група). Для визначення залежності перебігу СХП МД від наявності НП групи хворих були рандомізовані за віком, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів склав $(53,8 \pm 3,34)$ роки.

Діагноз СХП МД встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 (Неалкогольна жирова хвороба печінки), за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного синдромів, а також результатів Ультрасонографії (УСГ) обстеження із зсувнохвильовою еластографією. Для виявлення стеатозу гепатоцитів та оцінки його ступеню використовували стеатотест (Лабораторія «Сінево», Україна). Ступені стеатозу оцінювались наступним чином:

S0 – стеатоз відсутній (<5 %);
 S1 – легкий (але клінічно значущий) стеатоз (5–33 %);
 S2, S3 – середній та важкий стеатоз (34–100 %).

Діагностику та лікування НП здійснювали згідно з рекомендаціями Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика», 2019.

При надходженні хворих у стаціонар визначали функціональний стан печінки за загальноприйнятим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, протеїнограми, ліпидограми, обчислення коефіцієнту де Рітіса (відношення рівня АспартатАміноТрансферази (АсАТ) до рівня АланінАміноТрансферази (АЛАТ), який доцільно розраховувати в разі перевищення рівня трансаміназ не менше ніж у п'ять разів). Для визначення структурних змін паренхіми печінки проводили УСГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням ГепатоРенального Індексу (ГРІ) (Webb M. et al., 2009). Еходенситометрію печінки проводили натще на апараті Ultima RA («Радмир» ДП АТ НДІРВ, Харків, Україна) із використанням конвексного датчика (частота 3–5 МГц) з подальшою цифровою гістографічною обробкою УСГ-зображень. ГРІ розраховували за формулою (Webb M. et al., 2009):

$$\text{ГРІ} = \text{MLE}/\text{МКЕ} \quad (1),$$

де MLE – mean liver echogenicity (середня ехогенність печінки);

МКЕ – mean kidney echogenicity (середня ехогенність нирок).

Усім хворим проводили антропометрію з визначенням Індексу Маси Тіла (ІМТ), Обводу Талії (ОТ), Обводу Стегон

(ОС) та їх співвідношення: індексу талія/стегна:

$$\text{ІТС} = \text{ОТ}/\text{ОС} \quad (2).$$

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) ± стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження

Клінічно у групі хворих на СХП МД, яка розвинулась на тлі ожиріння, без супутньої пневмонії, ураження печінки проявлялося наступними клінічними синдромами: астено-вегетативним (40,0 %), диспепсичним (20,0 %), холестатичним (15,6 %), абдомінально-більовим (8,6 %), гепатомегалією (100,0 %),

спленоомегалією (11,4 %) та Печінково-Клітинною Недостатністю (ПКН) (20,0 %) (табл. 1). Водночас, частота виникнення даних синдромів за умов НП у хворих на СХП була наступна: астено-вегетативний синдром (100,0 %) виникав частіше у 2,5 рази, ніж при СХП без НП ($p < 0,05$), диспепсичний виникав частіше у 4,37 рази (87,5 %) ($p < 0,05$), холестатичний (54,4 %) виникав частіше у 3,72 рази ($p < 0,05$), частота гепатомегалії (100,0 %) статистично не відрізнялась між групами порівняння ($p > 0,05$), однак, частота абдомінально-більового синдрому (75,0 %) перевищувала таку при СХП без НП у 8,75 рази ($p < 0,05$), частота спленоомегалії (37,5 %) не вірогідно переважала за умови коморбідності з НП ($p > 0,05$).

Аналіз частоти маніфестації біохімічних синдромів СХП за коморбідності з НП та без НП вказує на наявність

статистично значущої різниці ($p < 0,05$) між групами. Так, частота цитолізу та мезенхімально-запального синдромів при СХП та НП перевищувала частоту їх виникнення при СХП без НП відповідно у 2,19 та 2,33 рази ($p < 0,05$), частота холестатичного синдрому у хворих на СХП та НП перевищувала показник у хворих на СХП без НП у 3,94 рази ($p < 0,05$), а прояви печінково-клітинної недостатності спостерігалися у 2,97 рази частіше ($p < 0,05$) (табл. 1).

Аналіз неорганоспецифічних біохімічних маркерів пошкодження печінки (табл. 2) вказує на те, що СХП без НП супроводжувався активним цитолізом гепатоцитів: встановлено підвищення активності АсАТ у 2,0 рази та АлАТ – у 2,9 рази ($p < 0,05$), водночас, при СХП із НП активність АсАТ – перевищила показник у Практично Здорових Осіб (ПЗО) у 3,0 та АлАТ – у 3,8 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Частота виникнення клінічних та біохімічних синдромів стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, на тлі ожиріння залежно від наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості (n, %)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	СХП із НП, n=32		СХП, n=35		OR	95 % ДІ
	Абс.	%	Абс.	%		
Астено-вегетативний	32	100,0	14	40,0	2,50*	1,13–5,51
Диспепсичний	28	87,5	7	20,0	4,37*	1,67–11,39
Холестатичний	17	54,4	5	15,6	3,72*	1,23–11,24
Абдомінально-більовий	24	75,0	3	8,6	8,75*	2,40–31,86
Гепатомегалія	32	100,0	35	100,0	1,0	0,51–1,97
Спленоомегалія	12	37,5	4	11,4	3,28	0,96–11,21
Цитоліз	32	100,0	16	45,7	2,19*	1,02–4,72
Холестаза б/х	18	56,3	5	15,6	3,94*	1,31–11,84
Мезенхімальне запалення	32	100,0	15	52,5	2,33*	1,07–5,08
ПКН	19	59,4	7	20,0	2,97*	1,10–7,99

Примітки: СХП – стеатотична хвороба печінки;

НП – негоспітальна пневмонія;

Холестаза б/х – холестаза біохімічно;

ПКН – печінково-клітинна недостатність;

* – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у групі хворих на СХП із НП ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Біохімічні показники маркерів пошкодження печінки та її функціонального стану у хворих на стеатотичну хворобу печінки та ПЗО залежно від наявності негоспітальної пневмонії

Показники, одиниці вимірювання	ПЗО, n=25	СХП із НП, n=32	СХП, n=35
Білірубін загальний, мкмоль/л	19,20±1,15	45,27±2,23*	33,10±2,29*/**
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	4,51±0,27	17,87±1,25*	9,54±1,30*/**
Білірубін некон'югований, мкмоль/л	14,69±0,43	27,40±1,37*	23,56±1,25*
АсАТ, од/л	25,33±1,53	78,25±1,47*	51,63±1,23*/**
АлАТ, од/л	22,71±1,48	85,44±2,53*	67,12±2,31*/**
Коефіцієнт де Рітиса	1,11±0,01	0,92±0,01*	0,77±0,01*/**
ГГТ, од./л	34,52±5,27	132,75±7,17*	103,63±5,88*/**
ЛФ, од./л	58,52±4,36	108,53±5,39*	72,15±4,46*/**
Тимолова проба, у.о.	2,50±0,17	6,27±0,17*	3,97±0,23*/**
Загальний білок, г/л	75,53±4,35	54,38±2,42*	65,22±2,31**
Альбумін, г/л	43,22±2,65	29,38±1,34*	37,51±1,45**

Примітки:

ПЗО – практично здорові особи;

СХП – стеатотична хвороба печінки;

НП – негоспітальна пневмонія;

АсАТ – аспартатамінотрансфераза;

АлАТ – аланінамінотрансфераза;

ГГТ – гамма-глутамінтрансфераза;

ЛФ – лужна фосфатаза;

* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СХП із НП ($p < 0,05$).

Коефіцієнт де Рітиса (табл. 2) перебував у межах зниження у 1,2–1,4 раза у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), що вказує на СХП, який залежав від наявності НП ($p < 0,05$). У хворих на СХП без НП зареєстрована істотна гіпербілірубінемія, що перевищувала вміст у крові загального білірубину у ПЗО в 1,7 раза ($p < 0,05$). При цьому вміст кон'югованого білірубину перевищував норму у 2,1 раза ($p < 0,05$), некон'югованого білірубину – у 1,6 раза ($p < 0,05$). За наявності НП при СХП показники загального, прямого та непрямого білірубину перевищували показник у ПЗО відповідно у 2,4 раза, 3,9 раза та 1,9 раза відповідно ($p < 0,05$), однак відрізнялися від показника у групі хворих на СХП лише відносно вмісту загального та прямого білірубину ($p < 0,05$)

Зміни вищезазначених показників вказують на формування у хворих на СХП цитолітичного синдрому м'якої активності, а при СХП із НП – стеатогепатиту помірної активності.

Аналіз біохімічних маркерів холестазу вказує на те, що активність ЛФ була підвищеною у хворих на СХП – у 1,2 раза, а на СХП із НП – у 1,9 раза ($p < 0,05$). Активність ГГТ була підвищена при СХП та СХП та НП – у 3,0 раза та 3,8 раза відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, клінічні прояви холестазу при СХП підтверджувалися біохімічними маркерами – підвищеною активністю пристінкових ферментів ЛФ та ГГТ, а також прямою гіпербілірубінемією, яка була вищою за наявності НП – у 3,9 раза проти 2,1 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

У хворих обох груп був встановлений синдром мезенхімального запалення, однак максимальні його прояви були зареєстровані у групі хворих на СХП із НП. Так, показник тимолової проби при СХП та СХП із НП перевищив рівень у ПЗО відповідно у 1,6 раза та 2,5 раза відповідно ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$) (табл. 2).

Незначну тенденцію до зниження білоксинтезувальної функції печінки спостерігали у хворих на СХП (зниження вмісту загального білка – у 1,2 раза, альбумінів крові – у 1,2 раза) ($p > 0,05$). У хворих на СХП із НП встановлено істотніше зниження вмісту в крові загального білка та альбумінів – у 1,4 раза та 1,5 раза відповідно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Ультразвукове дослідження печінки обстежених хворих на СХП обох груп виявило вірогідний ступінь гепатомегалії (у 100,0 % хворих), середньозернисту трансформацію структури та неоднорідне ущільнення («строкатість», гіперехогенність) паренхіми печінки із дорзальним згасанням ультрасонографічного сигналу внаслідок її дифузної жирової інфільтрації, а також істотний ступінь розвитку стеатозу печінки. Ехоструктура печінки була порушеною в усіх хворих із переважанням дифузної неоднорідності обох часток печінки (табл. 3).

Ступінь гепатомегалії дещо відрізнявся у групах. Так, розмір правої та лівої часток печінки у хворих на СХП перевищив розміри у ПЗО у 1,5 раза та 1,4 раза відповідно ($p < 0,05$). За наявності НП встановлено вищий ступінь гепатомегалії – відповідно збільшення розмірів правої та лівої часток у 1,6 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці у групах порівняння ($p < 0,05$).

Також було встановлено характерні УСГ-зміни гепато-ренального індексу, який за умов СХП та СХП із НП перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,1 раза та 1,6 раза ($p < 0,05$), що свідчить про вищий ступінь стеатозу гепатоцитів за коморбідності з НП.

Крім збільшення печінки, у 11,4 % хворих на СХП та у 37,5 % хворих із СХП із НП виявлено помірну спленомегалію ($p < 0,05$).

Обстеження хворих шляхом інтегрального Steato-тесту показало наступні результати (табл. 4). У хворих на СХП без коморбідної патології було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 57,1 % пацієнтів, однак, при СХП із НП встановлено у 2,3 раза менше випадків S1 ступеня СП ($p < 0,05$). S2 ступінь СП при СХП із НП зустрічався з частотою, вищою в 1,6 раза у порівнянні з СХП ($p < 0,05$), а S3 ступінь СП при СХП із НП перевищував частоту при СХП у 2,0 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Результати ультрасонографічного дослідження печінки хворих на стеатогепатит залежно від наявності коморбідної негоспітальної пневмонії, ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	ПЗО, n=25	СХП із НП, n=32	СХП, n=35
Розмір правої частки печінки, мм	112,1±2,4	178,2±2,3*	167,9±2,5*/**
Розмір лівої частки печінки, мм	74,7±1,3	116,5±1,6*	106,8±1,5*/**
Гепаторенальний індекс, у.о.	1,15±0,07	2,47±0,01*	1,82±0,02*/**

Примітки:

ПЗО – практично здорові особи;

СХП – стеатотична хвороба печінки;

НП – негоспітальна пневмонія;

* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СХП із НП ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит за ступенем стеатозу печінки (за показником Steato-тесту) залежно від наявності коморбідної негоспітальної пневмонії (n, %)

Ступінь стеатозу печінки	СХП із НП, n=32	СХП, n=35
S0	0	0
S1	8/25,0	20/57,1*
S2	13/40,6	9/25,7*
S3	11/34,4	6/17,1*

Примітки:

СХП – стеатотична хвороба печінки;

НП – негоспітальна пневмонія;

Отримані результати вказують на істотно вищий ступінь стеатозу печінки при СХП за коморбідності із негоспітальною пневмонією. Максимальний S3 ступінь СП переважав при СХП за коморбідності з НП.

Обговорення результатів

Клінічний перебіг стеатогепатиту метаболічної етіології за коморбідності з пневмонією характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних та біохімічних синдромів СГ. Вогнище запалення у легнях формує високий ступінь синдрому ендогенної інтоксикації із надходженням великої кількості токсинів, прозапальних цитокінів, медіаторів запалення у системний кровообіг, сприяє розвитку метаболічного ацидозу. Основне метаболічне навантаження щодо знешкодження ендотоксинів в організмі забезпечує печінка. За наявності СХП на тлі ожиріння ушкоджена печінка має обмежену можливість щодо знешкодження токсичних метаболітів, ендотоксинів бактерій, продуктів їх метаболізму, додатково перебуває під впливом антибактеріальних засобів, призначених задля ліквідації збудника НП, більшість з яких мають гепатотоксичні властивості. Таким чином, за коморбідності СХП із НП зростає інтенсивність астено-вегетативного синдрому, який є відображенням синдрому ендогенної

інтоксикації, мезенхімально-запального синдрому, оскільки низькоінтенсивне запалення при СГ доповнюється цитокіновим штормом та інфільтрацією легеневої тканини поліморфноядерними лейкоцитами та формуванням розлогої ділянки запалення та підвищеної циркуляції прозапальних агентів у системному кровообігу [2; 5; 6].

Зростання частоти диспепсії за коморбідності з НП при СХП можна пояснити підвищеним навантаженням на печінку внаслідок ендотоксикозу та інтенсивного оксидативного стресу. Внаслідок цього порушується функціональний стан печінки із секреції жовчі, формується патологічна за складом жовч, яка не містить достатньої кількості жовчних кислот, що беруть участь у травленні, активації протеолітичних та ліполітичних ферментів підшлункової залози. Абдомінально-больовий синдром низької інтенсивності при СХП протікає у вигляді дискомфорту у правій підреберній ділянці та епігастрії, що зумовлено гепатомегалією із розтягненням та напруженням Гліссонової капсули, яка містить больові рецептори. Водночас, субплевральне розміщення пневмонічного вогнища у таких хворих може сприяти розвитку больового синдрому, що ірадіює в праву половину живота і підсилює прояви абдомінально-больового синдрому [1; 5].

Результати нашого дослідження показали збільшення ступеня гепатомегалії (за розмірами правої та лівої часток печінки) у хворих на СХП за коморбідності з НП, що можна пояснити збільшення кількості активних циркулюючих лейкоцитів, лімфоцитів, які, крім запального вогнища в легенях також підсилено надходять до паренхіми печінки і ушкоджують стеатотично змінені гепатоцити, формують некрози гепатоцитів, сприяючи зростанню синдрому цитолізу, мезенхімального запалення та ПКН, сприяють активації сполучної тканини із формуванням фіброзу печінки, перетисканням синусоїдів, розвитку початкової портальної гіпертензії. Вогнищеві запальні інфільтрати та фіброзні септи у печінковій паренхімі стискають внутрішньопечінкові жовчні протоки і сприяють формуванню синдрому холестазу, який також може бути ініційований втратою полюсності гепатоцитів із патологічним транспортуванням жовчної міцели замість холангіолярного – на синусоїдальний бік гепатоцита із потраплянням усього складу жовчної міцели в системний кровообіг. Слід також зазначити, що більшість антибіотиків, рекомендованих у якості емпіричної терапії НП, можуть викликати як синдром цитолізу гепатоцитів за різними механізмами дії, так і синдром холестазу, посилюючи інтенсивність клінічної картини СХП [2; 3].

Коморбідний перебіг СХП із НП характеризується вищим ступенем стеатозу печінки ($p < 0,05$). Дане явище за умов НП можна пояснити зростанням ПКН під впливом ендогенної інтоксикації, запалення, впливу антибіотиків тощо із зростанням ступеня функціональної недостатності мітохондрій, зокрема, гальмуванням β -окиснення жирних кислот в гепатоцитах із їх депонуванням у вигляді нейтрального жиру (велико-

або дрібнокраплинний стеатоз гепатоцитів). Зазначеним процесам, ймовірно, сприяє зростання ступеня інсулінорезистентності, зумовлене інтоксикаційними та прооксидантними впливами коморбідної пневмонії, що підтверджується нашими дослідженнями та низкою літературних джерел [1–4].

Висновки

1. Клінічний перебіг стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з ожирінням та негоспітальною пневмонією середньої важкості характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних синдромів у порівнянні з хворими на СХП без НП: астено-вегетативного – у 2,1 раза, диспепсичного – у 4,4 раза, абдомінально-больового – у 8,8 раза, холестатичного – 3,7 раза ($p < 0,05$).

2. Перебіг стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та НП характеризується вищою частотою біохімічних синдромів у порівнянні з хворими на СХП без НП: цитолізу – у 2,2 раза, мезенхімального запалення – у 2,3 рази, холестазу – в 3,9 раза, печінковоклітинної недостатності – в 2,9 раза, та їх інтенсивністю ($p < 0,05$).

3. Коморбідний перебіг СХП із НП характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (гепаторенальний індекс більше в 1,4 раза) у порівнянні з групою хворих на СХП ($p < 0,05$). Частота випадків S3 ступеня стеатозу печінки переважав при СХП за коморбідності з НП у 2,0 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ізольованим перебігом СХП.

Перспективи подальшого дослідження у даному напрямку буде вивчення патогенетичних механізмів взаємообтяження стеатотичної хвороби печінки та негоспітальної пневмонії за їх коморбідності.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Chen VL, Hawa F, Berinstein JA, Reddy CA, Kassab I, Platt KD, et al. Hepatic Steatosis Is Associated with Increased Disease Severity and Liver Injury in Coronavirus Disease-19. *Dig Dis Sci.* 2021;66(9):3192-8. DOI: 10.1007/s10620-020-06618-3. PMID: 32980956.
2. Herrero R, Sanchez G, Asensio I, Lopez E, Ferruelo A, Vaquero J, et al. Liver-lung interactions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(Suppl_1):48. DOI: 10.1186/s40635-020-00337-9. PMID: 33336286.
3. Borisov AN, Blum CA, Christ-Crain M, Ebrahimi F. No obesity paradox in patients with community-acquired pneumonia-Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Nutr Diabetes.* 2022;12(1):12. DOI: 10.1038/s41387-022-00190-7. PMID: 35322019.
4. Ghilotti F, Bellocco R, Ye W, Adami HO, Trolle Lagerros Y. Obesity and risk of infections: Results from men and women in the Swedish National March Cohort. *Int J Epidemiol.* 2019;48(6):1783-94. DOI: 10.1093/ije/dyz129. PMID: 31292615.
5. Barmanray RD, Cheuk N, Furlanos S, Greenberg PB, Colman PG, Worth LJ. In-hospital hyperglycemia but not diabetes mellitus alone is associated with increased in-hospital mortality in community-acquired pneumonia (CAP): A systematic review and meta-analysis of observational studies prior to COVID-19. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022;10(4):e002880. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-002880. PMID: 35790320.
6. Chacko KR, Reinus J. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):387-401. DOI: 10.1002/hep.26717. PMID: 24002776.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57. DOI: 10.1002/hep.29367. PMID: 28714183.
8. Golabi P, Paik JM, Eberly K, de Avila L, Alqahtani SA, Younossi ZM. Causes of death in patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), alcoholic liver disease and chronic viral Hepatitis B and C. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100556. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100556. PMID: 34800721.

Khukhlina O.S., Rachynska I.V., Mandryk O.Ye., Tkach Ye.P.

PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE IN COMORBIDITY WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA OF MEDIUM SEVERITY

The comorbidity of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Community-Acquired Pneumonia (CAP) is an important issue in modern medicine due to the wide spread of diseases among the population. MASLD is a dynamic condition that can regress to isolated steatosis with a relatively constant level of activity or cause progressive fibrosis leading to liver cirrhosis (F4 fibrosis stage). 25% of patients with MASLD develop steatohepatitis, among which 25% develop liver cirrhosis. The aim of the study was to establish the features of the clinical course of steatotic liver disease in the presence of concomitant community-acquired pneumonia. 67 patients with MASLD on the background of obesity of the 1st degree were examined: 32 patients with steatohepatitis, obesity of the 1st degree and CAP of moderate severity (group 1); 35 patients with steatohepatitis and obesity of the 1st degree (group 2). We established that the clinical course of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in comorbidity with obesity and non-hospital pneumonia of moderate severity is characterized by a higher frequency and intensity of clinical syndromes compared to patients with isolated MASLD: astheno-vegetative by 2.1 times, dyspeptic – 4.4 times, abdominal pain –

8.8 times, cholestatic – 3.7 times ($p < 0.05$). We observed that in case of the comorbid course of MASLD and CAP a frequency of biochemical syndromes was higher: cytolysis – 2.2 times, mesenchymal inflammation – 2.3 times, cholestasis – 3.9 times, hepatocellular insufficiency – in 2.9 times ($p < 0.05$). During the comorbid course of these two diseases a higher degree of hepatic steatosis (1.4 times) was observed in comparison with the group of patients with isolated MASLD ($p < 0.05$). The frequency of cases of S3 degree of hepatic steatosis prevailed in MASLD in comorbidity with CAP by 2.0 times ($p < 0.05$) in comparison with the isolated course of MASLD.

Keywords: *metabolic syndrome, obesity, hepatic steatosis, biochemical syndromes.*

Надійшла до редакції 13.02.2024

Відомості про авторів:

Хухліна Оксана Святославівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

Адреса: Україна, 58012, м. Чернівці, вул. Фастівська, 2.

E-mail: oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-1086-2785.

Рачинська Іванна Василівна – аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

Адреса: Україна, 58012, м. Чернівці, вул. Фастівська, 2.

E-mail: rachynska.ivanna.ls14@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-4517-666X.

Мандрик Ольга Євгенівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

Адреса: Україна, 58012, м. Чернівці, вул. Фастівська, 2.

E-mail: mandryk.olha@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-2784-4348.

Ткач Єлизавета Петрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

Адреса: Україна, 58012, м. Чернівці, вул. Фастівська, 2.

E-mail: tkach.elyzaveta@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5166-0859.

Технології медичної діагностики та лікування

УДК: 612.821:159.9.072

СУЧАСНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ
(огляд літератури, частина 1)**Маслова Н.М., Булинїна О.Д.***Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

У сучасній медицині приділяють особливу увагу проблемі когнітивних порушень, які є поширеними та мають значний вплив на якість життя пацієнта. Когнітивні функції людини (пам'ять, мова, виконавча функція, абстрактне мислення, увага та візуально-просторові здібності) пов'язані з певними структурами мозку та специфікою взаємодії цих структур. Останнім часом проблемі додементних (легких та помірних) когнітивних порушень приділяється дедалі більша увага практичних лікарів та дослідників. Спектр когнітивних порушень у літньому віці ширший і включає не лише деменцію та хворобу Альцгеймера, а й менш тяжкі, помірні когнітивні порушення. Доступні інструменти оцінки цих порушень варіюються від тих, що призначені для вивчення одного нейропсихологічного домену, до повного нейропсихологічного тестування. У даному огляді представлений аналіз найпоширеніших сучасних методів вивчення стану когнітивних функцій у діапазоні від класичних нейропсихологічних тестів (тест малювання годинника, тест Лурія, коректурний тест Бурдона, тест на завершення речень, шкала мінімальної оцінки ментального статусу, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій) до більш складних, які використовуються у репрезентативних на національному рівні популяційних дослідженнях. У статі обговорюються переваги та обмеження різних методик, з наголосом на необхідність комплексного підходу до оцінки когнітивних функцій, що необхідно для діагностики тяжких та легких когнітивних порушень, оцінки пошкодження мозку, визначення здатності приймати рішення та тестування на інтелектуальні порушення.

Ключові слова: психофізіологічні тести, головний мозок, когнітивні порушення, скринінговий тест, деменція.



Цитуйте українською: Маслова НМ, Булинїна ОД. Сучасні методи аналізу когнітивних функцій (огляд літератури, частина 1). Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):56-68. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.mab>

Cite in English: Maslova NM, Bulynina OD. Modern methods of cognitive functions analysis (literature review, part 1). Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(1):56-68. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.mab> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Маслова Н.М.
✉ Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.
E-mail: nm.maslova@knmu.edu.ua

Corresponding author: Maslova N.M.
✉ Ukraine, 61022, Kharkiv, Nauky ave., 4.
E-mail: nm.maslova@knmu.edu.ua

Сучасна медицина приділяє особливу увагу проблемі когнітивних порушень, оскільки в міру збільшення тривалості життя проблема збереження інтелектуальних функцій стає все більш актуальною. В міжнародній медичній літературі та вітчизняних журналах опубліковано велика кількість статей, посібників, клінічних рекомендацій, присвячених дослідженню, підтриманню та збереженню когнітивних функцій людини.

За оцінками багатьох авторів [1–3] факторами ризику деменції є серцево-судинні захворювання, діабет та порушення обміну глюкози, нестача фізичної активності та затяжний сидячий спосіб життя, куріння тютюну та вживання алкоголю, ожиріння та надмірна вага, соціальна ізоляція та нестача соціальної активності, хронічний стрес, нестача вживання поживних речовин, когнітивної стимуляції та активної розумової освіти. Ці фактори можуть бути скореговані за допомогою здорового способу життя та медичного втручання, що допоможе знизити ризик розвитку деменції. Сучасній медицині потрібні надійні дані про стан здоров'я та адекватні інструменти вимірювання, моніторингу та відстеження ранніх змін когнітивних здібностей конкретних осіб та населення загалом. Існує безліч когнітивних тестів, однак на сьогоднішній день немає єдиної думки про те, які інструменти слід використовувати в різних клінічних ситуаціях. У цій статті ми розглядаємо низку когнітивних тестів, які використовувалися у репрезентативних на національному рівні популяційних дослідженнях старіння [2; 3].

Сучасні дослідження в галузі когнітивної нейронауки свідчать про зв'язок когнітивних здібностей зі структурними та функціональними особливостями головного мозку [4; 5]. Більше того, когнітивні функції забезпечуються узгодже-

ною роботою таких структур мозку, як кора головного мозку, гіпокамп, таламус, базальні ганглії, мозочок та інші. Взаємодія цих структур дозволяє виконувати різноманітні когнітивні завдання, такі як мислення, увага, пам'ять, мова, сприйняття та прийняття рішення.

Когнітивні функції – найбільш складні функції головного мозку, що забезпечують процес пізнання світу та цілеспрямовану взаємодію з ним. До когнітивних функцій відносять здатність підтримувати оптимальний рівень психічної активності (це увага); здатність запам'ятовувати, зберігати та відтворювати інформацію (це пам'ять); цілеспрямована рухова активність (це праксис), а також гнозис – сприйняття інформації, що надходить від органів почуттів; мова – це розуміння зверненого мовлення, побудова власного мовлення, читання та письмо і, звичайно, здатність керувати своєю поведінкою та виконувати поставлені завдання, займатися пізнавальною діяльністю [6].

Згідно досліджень Miller E.K. et al. (2001), Jung R.E. et al. (2007), Basu R. et al. (2021), Ohtake M. et al. (2024), когнітивні функції обумовлені роботою нейрональних ансамблів. Рівень розвитку когнітивних здібностей пов'язаний зі структурними та функціональними відмінностями у латеральній префронтальній корі, медіальній фронтальній корі, задній корі та сенсорних областях потиличної та тім'яної кори, а також дугоподібних волокон, що з'єднують ці області. Це підкреслює, що в мозку немає сфокусованого центру когнітивних функцій, а когнітивні процеси пов'язані з активністю мережі, що включає в себе лобові та тім'яні області мозку. При цьому тім'яна кора активується під час генерації символів та абстрактних правил, у той час як префронтальна кора – під час перевірки гіпотез, прийняття рішень, вибору та блокування дій [7–10].

Функції лобових часток включають виконавчу функцію, увагу, ініціацію, розгальмовування, моніторинг, мовлення та контроль емоцій. Кора лобових часток пов'язана з іншими підкірковими областями, у тому числі смугастим тілом, базальними гангліями та таламусом. Ці зв'язки називаються лобовими підкорковими мережами та лобовими підкірковими ланцюгами. Фронтальні підкіркові ланцюги збалансовані за допомогою прямих та непрямих шляхів, що складаються з нейротрансмітерів та рецепторів. Пластичність контуру опосередкована вивільненням дофаміну в смугастому тілі після введення холінергічних засобів та агоністів гамма-аміномасляної кислоти. Багато досліджень показали, що у пацієнтів з ураженнями, обмеженими хвостатим ядром, таламусом та базальними гангліями, спостерігаються симптоми синдрому лобової частки, спричиненого руйнуванням лобового підкоркового контуру [11]. В основі нейропатології з дисфункцією лобових часток, лобового підкіркового контуру лежать хвороба Паркінсона, деменція, інсульт та зловживання алкоголем.

Когнітивні функції людини визначають адаптаційні можливості людини. Проте патологічні зміни (невродегенеративні захворювання, судинні захворювання, травми головного мозку, інфекційні та токсичні впливи), що впливають на ці функції, можуть призвести до розвитку когнітивних порушень, що ускладнюють процес адаптації.

Когнітивні порушення – це суб'єктивне та/або об'єктивне погіршення вищих мозкових функцій порівняно з вихідним вищим рівнем внаслідок органічної патології головного мозку, що впливає на ефективність навчання, професійної, побутової та соціальної діяльності [12; 13].

Значущість проблеми скринінгу методів дослідження когнітивних функцій полягає у великій кількості аспектів. Це

перш за все інноваційна сфера когнітивних наук, яка постійно розвивається. Саме здійснення скринінгу дозволяє виявити найбільш ефективні та перспективні підходи для подальших досліджень. Це порівняльна сфера, пов'язана з існуванням великої кількості методів вивчення когнітивних функцій. (Важливо мати можливість порівняти їх ефективність, достовірність та застосовність до конкретних дослідницьких питань; різноманітність когнітивних завдання та галуз дослідження).

Додаткова актуальність скринінгу методів дослідження обумовлена ще й індивідуалізацією підходів. Існують різні когнітивні профілі та особливості, тому важливо мати різноманітні методи вивчення когнітивних функцій. Скринінг дозволяє вибирати методи, що найбільше відповідають індивідуальним потребам та особливостям піддослідних. Також скринінг є актуальним для клінічної практики. Наприклад, при діагностиці та оцінці когнітивних розладів, таких як деменція або шизофренія. Він допомагає обирати найбільш точні та надійні методи для діагностики та моніторингу стану пацієнтів. З розвитком технологій скринінг методів допомагає відстежувати та оцінювати нові технології та їх потенціал для дослідження когнітивних процесів. Таким чином, скринінг сучасних методів дослідження когнітивних функцій залишається актуальним у контексті різноманітних потреб та напрямків дослідження у цій галузі.

Для оцінки когнітивних функцій прийнято використовувати як окремі психофізіологічні тести, так і їх комбінації. Ці інструменти дають можливість диференційовано оцінювати окремі когнітивні функції: швидкість мови, динамічний праксис, концентрацію уваги, орієнтацію у просторі та часі й т.д. Використання цих інструментів дозволяє визначити ступінь тяжкості когнітивних

розладів, які можуть бути легкими, помірними та вираженими (деменція).

До першого типу досліджень належать такі, як тест малювання годинника, тест Лурія, коректурний тест Бурдона, тест на завершення речень (Hayling Sentence Completion Test) [14]. До другого типу досліджень належать прості комбіновані тести. Наприклад, методика Mini-Cog, шкали оцінки когнітивних функцій помірної складності, такі як набір тестів виявлення лобової дисфункції (Frontal Assessment Battery), шкала мінімальної оцінки ментального статусу (Mini Mental State Examination, MMSE), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), і складні психофізіологічні системи, такий як Прогресивні матриці Равена (Raven's Standard Progressive Matrices).

Тест малювання годинника (Clock Drawing Test, CDT) – інструмент, що широко використовується для виявлення когнітивних розладів зорово-просторової функції, залежної від лобової частки та скронево-тім'яної кори. Незважаючи на часте використання клініцистами, CDT критикується за його погану прогностичну цінність у легких випадках порушень.

Sejunaite K. et al. (2023) провели оцінювання CDT як інструменту скринінгу ранньої стадії когнітивних порушень при підтвердженій біомаркерами хвороби Альцгеймера та депресивному розладі. Логістична регресія показала, що як для пацієнтів з депресивним розладом, так і для пацієнтів з хворобою Альцгеймера з високими оцінками за шкалою MMSE (27 і вище) значущою прогностичною змінною є нерівномірна відстань між числами. При погіршенні MMSE (24–26 балів) додаткова помилка встановлення стрілок годинника є предиктором захворювання. В умовах високого MMSE рівні дискримінації були

прийнятними під час використання детальної оцінки, але поганими при використанні шкали Шульмана для двох груп захворювання. Таким чином, в ідеалі сучасний діагностичний процес повинен проводитися до того, як когнітивні здібності впадуть нижче за здоровий рівень. Це робить CDT малоприслужним при скринінгу пацієнтів із дуже легкими когнітивними порушеннями [15; 16].

Тест Лурія призначено для обстеження людей зі значними ураженнями лобових часток, які не могли змінити свою реакцію на запрограмовану рухову задачу за зміни порядку дій у завданні. Лобова частка виконує регуляторну функцію, полегшуючи та пригнічуючи реакції, а різні рухові програми, розроблені за допомогою тесту Лурією, використовуються, щоб допомогти відрізнити лобово-скроневу деменцію від інших розладів на основі цього спостереження. Триетапний тест Лурія необхідний для визначення того, чи допомагає складність виконання цього завдання відрізнити когнітивно нормальних людей похилого віку від людей з легкими когнітивними порушеннями [17], лобово-скроневою деменцією та хворобою Альцгеймера.

Процедура триетапного тесту Лурія вимагає, щоб пацієнти повторювали три рухи руки, які виконує дослідник. Потім пацієнтів просять повторити рухи без керівництва дослідника. Оцінка 0 записується, якщо пацієнт не може імітувати рух або виконати три незалежні цикли. Порядок дій тесту Лурії у дослідженні [18] був наступним: кулак, поріз і ляпас; інші автори використовували послідовність ляпаса, кулака та удару. Результати тесту Лурія оцінювалися як нормальні чи ненормальні. Тест вважався ненормальним, якщо рухи рук за типом чи послідовністю відрізнялися від рухів дослідника. Як погіршення результатів тесту Лурія рідка зустрічається у людей

з нормальним когнітивним сприйняттям і зустрічається у <10 % людей з легкими когнітивними порушеннями. Ці дані можуть бути корисними для диференціації нормальних суб'єктів та пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями від хвороби Альцгеймера та лобно-скроневої деменції, але не дозволяє диференціювати лобно-скронеvu деменцію та хвороби Альцгеймера. Тест Лурії може бути корисним у міжкультурному контексті, оскільки він невербальний, а на його ефективність не впливає освіта. Існують обмеження щодо використання тесту у дітей.

Тест Бурдона – одна з найпопулярніших методик дослідження уваги. З його допомогою оцінюють концентрацію та стійкість уваги, виявляють швидкість стомлюваності. Метод широко застосовують у тестуванні людей будь-якого віку: від школярів до дорослих [19]. Коректурна проба має низку обмежень. При проведенні дослідження враховують: стан зору випробуваного, рівень грамотності, наявність захворювань, що знижують можливість концентрації.

В основі методики коректурної проби Бурдона лежить робота випробуваного зі спеціальним бланком. Випробуваний повинен викреслювати певні символи з рядів випадково розташованих символів. Тривалість дослідження варіюють в залежності від задачі. Зазвичай на весь тест виділяється 5–10 хвилин [20]. Коректурна проба Бурдона – один з різновидів тестів на увагу. Фахівці різного роду використовують його, якщо хочуть зрозуміти, як швидко персонал засвоює нову інформацію, чи вміє зосереджуватися на завданнях. Результати тесту враховуються при розподілі посад, складаних програм навчання персоналу.

Вікові когнітивні зміни зазвичай пов'язані із зниженням виконавчих функцій, а саме специфічного компоненту

виконавчих функцій і семантичного гальмування. Виконавчі функції включають створення, збереження та налаштування планів, спрямованих на досягнення цілей цього завдання. Вони включають три основні характеристики: гальмуючий контроль, що включає самоконтроль і контроль втручання; когнітивну («розумову») гнучкість, пов'язану з творчістю, і робочу пам'ять. Погіршення виконавчих функцій пов'язані з такими причинами як: порушення мозкового кровообігу, зміни у мозковій структурі (зі втратою нейронів), погіршення мієлінізації. Властивості мієліну, що обгортає аксони нейронів, можуть погіршуватися з віком, що впливає на швидкість передачі сигналів у мозку і, отже, на виконавчі функції. З віком також можуть відбуватися зміни у рівнях нейромедіаторів (наприклад, дофаміну, серотоніну), що мають значення для виконавчих функцій. Щодо специфічного компоненту, виконавчих функцій, таких як планування, прийняття рішень та контроль імпульсів, вони часто виявляються особливо вразливими до вікових змін, оскільки вони вимагають великої кількості ресурсів мозку і комплексної координації між різними областями мозку [21]. Семантичне гальмування може відбуватися не тільки при патологічних змінах у головному мозку, а і у зв'язку з віковими змінами, такі як втрата нейронів та зміни у мережах мозку, що відповідають за обробку семантичної інформації. Це може призвести до повільнішого доступу до словникових даних, понять та асоціацій, що впливає на швидкість та точність мовленнєвих завдань, таких як знаходження правильного слова під час розмови або письма. Цей феномен часто спостерігається у відносно здорових людей старшого віку і може поглиблюватися при розвитку патологічних станів, таких як хвороба Альцгеймера або інші форми деменції [22].

Тест Хейлінга на завершення речень – це стандартний нейропсихологічний інструмент, що широко використовується для вимірювання виконавчих функцій, а саме вербальної ініціації та придушення. Вербальна ініціація – це когнітивна здатність, що дозволяє швидко і послідовно генерувати слова за певними критеріями. Придушення, в контексті когнітивної психології та нейропсихології відноситься до здатності мозку пригнічувати або зменшувати активність непотрібних або небажаних думок, дій або відповідей. Це важлива виконавча функція, яка дозволяє людям зосереджуватися на релевантних завданнях і контролювати імпульсивні дії. Придушення допомагає управляти увагою та поведінкою, забезпечує гнучкість мислення та адаптивну реакцію на зміни в навколишньому середовищі. Таким чином, придушення є ключовою когнітивною функцією, що дозволяє ефективно управляти увагою, поведінкою та мисленням. Тест спрямований на перевірку виконавчих процесів ініціації та придушення в емоційному контексті.

Тест Хейлінга використовується для оцінки вікових змін у когнітивних функціях. Для оцінки величини ефекту віку оцінювалися результати тесту Хейлінга на завершення пропозицій у групах молодих та літніх людей. Хейлінга складається з двох режимів (автоматичного та гальмування) по 15 пропозицій до кожного. В обох випадках інтерв'юер зачитує вголос незакінчені пропозиції, а учасник має завершити кожну пропозицію.

При проведенні тесту в автоматичному режимі учасникам пропонується назвати слово, пов'язане з початком речення, і зробити це як найшвидше. Наприклад, інтерв'юер починає: «Він надіслав листа без...», – а пацієнт закінчує: «...штампу». Затримка часу в автоматичному режимі вимірює швидкість, з якою учасник ініціює автоматичну відповідь.

При підрахунку результату три бали нараховуються за незв'язане слово, один бал – коли відповідь семантично пов'язана з пропозицією, і жодного бала якщо вказано зв'язане слово. Більша кількість балів відповідає нижчій продуктивності.

У режимі гальмування учасникам пропонують як найшвидше завершити речення словом, яке зовсім не пов'язане з ним і не має жодного сенсу в контексті речення. Наприклад, інтерв'юер починає: «Шофер хотів загальмувати свій...», – а пацієнт закінчує: «...яблуко». Якщо пацієнт правильно завершує пропозицію замість використання незв'язаного слова, йому/їй повторюють інструкції завдання. Затримка часу у стані гальмування дає інформацію про час, необхідний для придушення правильної відповіді та знайдення неправильної. Три бали нараховуються, якщо пропозиція помилково завершена зв'язаним словом, один бал – якщо названо антонім, семантично пов'язане слово, або слово, яке неясно відсилає до пропозиції. Бали не зараховуються, якщо надається абсолютно незв'язане слово. Більша кількість балів свідчить про нижчу продуктивність. Загальний час виконання обох режимів Тесту Хейлінга становить приблизно 5 хвилин.

Зниження показників емоційного тесту Хейлінга, особливо у відповідь на негативні пропозиції, відповідає емоційному змісту і пред'являє підвищені вимоги до системи виконавчих функцій [23].

Servera-Crespo T. et al. (2017) в своїх працях виявили значні вікові ефекти для затримок відповіді як в автоматичному (g Хеджеса = 0,81), так і в інгібуючому стані (g Хеджеса = 0,98), хоча останні два розміри ефекту не відрізнялися один від одного. Навпаки, аналіз помилок виявив значну різницю між невеликим ефектом, що спостерігається в автоматичному режимі (g Хеджеса = 0,13)

порівняно з помірним ефектом, що спостерігається в стані гальмування (g Хеджеса = 0,55). Таким чином, автори рекомендують застосовувати тест Хейлінга для кращого розуміння гальмівного функціонування у людей похилого віку [22; 24].

Батарей тестів лобової частки (Frontal Assessment Battery, FAB) для оцінки лобової частки мозку складається з шести субтестів, які допомагають визначити виконавчі функції, увагу, когнітивний контроль, планування, гнучкість, мислення та інші аспекти. Ці тести є простим інструментом для оцінки функції біля ліжка хворого [25]. Для проходження тесту FAB потрібно близько 10 хвилин, і його легко проводити. Надійність та валідність FAB-тесту доведена у пацієнтів із цілою низкою захворювань, зокрема при хворобі Паркінсона. Тест показав хорошу валідність та надійність при диференціації між пацієнтами з порушенням лобової долі та здоровими особами [26; 27], при оцінці дисфункції лобових часток у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та пацієнтів з лобово-скроневою деменцією [28]. Cunha P.J. et al. повідомили [29], що тест FAB корелює з іншими нейропсихологічними тестами людей із залежністю від психоактивних речовин. Paviour D.C. et al. показали [30] валідність тесту FAB для визначення виконавчої дисфункції у пацієнтів з прогресуючим супрануклеарним паралічем. FAB-тестування може бути використане для виявлення дисфункції лобових часток та швидкого прийняття рішення про стратегії лікування пацієнтів з інсультом, особливо у пацієнтів із нормальними когнітивними показниками MMSE [31; 32].

Одним із найпоширеніших способів визначення інтелектуального дефіциту є тест **Mini-Cog** [33]. Цей простий інструмент скринінгу складається всього з трьох компонентів: завдання на запа-

м'ятовування трьох слів із затримкою (слова можуть бути використані будь-які, загальнозвживані, добре знайомі пацієнту), тесту із малюванням годинника (з великим круглим циферблатом зі стрілками, що показують певний час; наприклад, без п'ятнадцяти два) та згадування трьох слів, які були названі в першому завданні. Для оцінки результату за кожне правильне слово надають 1 бал. Якщо пацієнт назвав менше трьох слів, – припускають когнітивні порушення. У такому випадку необхідно більш детальне обстеження. Цей тест корисний для виявлення потенційних випадків зниження когнітивних функцій у пацієнтів з ризиком післяопераційного делірію [34].

Наступним досить популярним тестом є MMSE, або **тест оцінки мінімального рівня (когнітивних порушень)**. З назви зрозуміло, що тест використовують для оцінки легких когнітивних порушень, таких як легка когнітивна дисфункція чи рання стадія деменції. Така оцінка є важливою при ризику деменції, який залишається не поміченим.

У деяких людей з легкими когнітивними порушеннями розвивається деменція, але в інших зберігається стабільність або повністю відновлюються функції. MMSE часто використовують для оцінки когнітивних порушень у клінічних, дослідницьких та суспільних умовах [35–37]. Опитувальник складається з 30 питань для оцінки порушень пам'яті, уваги, сприйняття інформації, орієнтування на місцевості, у часі та просторі, спроможності рахувати та писати без помилок. Максимально у цьому тесті можна набрати 30 балів, що буде відповідати найвищим когнітивним здібностям. Результати тесту трактують наступним чином: 28–30 балів – норма, 24–27 балів – умовні когнітивні порушення, 20–23 бали – легка деменція, 11–19 балів – помірна деменція, менше 10 балів – важка деменція [38].

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – це інструмент короткого когнітивного скринінгу, відомий своїми хорошими психометричними властивостями та чутливістю для виявлення легких когнітивних порушень [39]. З його допомогою оцінюють увагу, здатність концентруватися, виконавські функції, пам'ять, мовлення, оптико-просторову діяльність, концептуальне мислення, спроможність безпомилково рахувати та орієнтуватися у просторі. Обстеження пацієнта при допомозі МоСА займає приблизно 10 хв. Максимальна кількість балів – 30, норма – 26 і більше. Інструмент скринінгу МоСА перевершує MMSE в ідентифікації умовних когнітивних порушень. Обидва тести виявилися точними у виявленні хвороби Альцгеймера [40]. Однак, у дослідженні Carson N. et al. (2018) [41] критерії застосування шкали МоСА були переглянуті. Автори показали, що пороговий бал в шкалі МоСА дорівнює 23, замість спочатку рекомендованого балу в 26. Це коригування збільшило діагностичну точність дослідження.

Метод когнітивного скринінгу Університету Сент-Луїса (Saint Louis University Mental Status, SLUMS) є альтернативою MMSE та Монреальському когнітивному тесту. Він дозволяє передбачити можливих розвиток деменції до появи когнітивних порушень [42]. Spencer R.J. et al. (2022) [43] вважають SLUMS «адекватно чутливим» для виявлення когнітивних порушень, але автори визнають, що немає достатніх описів надійності тесту. Зважаючи на те, що психометричні властивості тесту встановлені не точно, його слід використовувати з обережністю при скринінгу когнітивних порушень.

Wu Y. et al. (2023) [44] порівняли чутливість та специфічність SLUMS, МоСА та MMSE у дорослих з Черепно-Мозковою Травмою (ЧМТ) середнього

та важкого ступеня. Між методиками не було виявлено суттєвих відмінностей. Але відповідно до аналізу кривої ROC, оптимальні порогові значення для обстеження SLUMS, МоСА та MMSE склали 24,5; 21,5 та 28,5 відповідно. При цьому порогове значення чутливість і специфічність дослідження SLUMS були добре збалансовані і перевищували 80 %. У зв'язку з останнім автори дійшли висновку, що дослідження SLUMS краще підходить, ніж MMSE або МоСА, для оцінки когнітивних функцій у пацієнтів із ЧМТ середнього та важкого ступеня.

Висновки

У мозку відсутній єдиний центр когнітивних функцій. Когнітивні процеси пов'язані з активністю лобової та тім'яних його областей. Порушення роботи цих областей мають зв'язок з різними захворюваннями. Так, наприклад, дисфункція лобової області найчастіше пов'язана з хворобою Паркінсона, деменцією, інсультом або зловживанням алкоголем.

Для оцінки когнітивних функцій використовують окремі психофізіологічні тести (тест малювання годинника, тест Лурія, коректурний тест Бурдона, тест на завершення речень та ін.) та їх комбінації (Mini-Cog, тест оцінки мінімального рівня (когнітивних порушень), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій, метод когнітивного скринінгу Університету Сент-Луїса та ін.). Вибір методики дослідження залежить від виду та важкості захворювання, віку, рівня освіти. Наприклад, тест малювання годинника не інформативний при легких когнітивних порушеннях. Тест Лурія навпаки використовується при легких когнітивних порушеннях і для диференціації лобово-скроневої деменції від інших когнітивних розладів (наприклад, хвороби Альцгеймера).

Для дослідження різних когнітивних функцій підходять тести різних авторів. Наприклад, тест Бурдона використовується для дослідження уваги, а тест Хейлінга – для вивчення виконавчих функцій (вербальної ініціації та придушення) та їх вікових змін.

Моніторинг методів вивчення порушень когнітивних функцій є корисним методом порівняльного дослідження, що деталізує характеристики цільових груп для використання різних тестів та розширює можливості їх клінічної діагностики.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні методів дослідження

порушень когнітивних функцій з порівнянням станів до та після розвитку захворювання (анкети довіреної особи щодо зниження когнітивних здібностей у людей похилого віку), враховують культурний контекст, дозволяють проводити скринінг спільнот на деменцію, дозволяють вивчити функціональну активність, «соціальне функціонування». Також необхідним є вивчення відомого невербального теста Равена, окорухових порушень при когнітивних розладах, зорово-вербального тесту Кінга-Девіка.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Rodriguez-Sanchez E, Mora-Simon S, Patino-Alonso MC, García-García R, Escribano-Hernández A, Garcia-Ortiz L, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol.* 2011;11:147. DOI: 10.1186/1471-2377-11-147. PMID: 22093337.
2. De Looze C, Feeney J, Seeher KM, Amuthavalli Thiyagarajan J, Diaz T, Kenny RA. Assessing cognitive function in longitudinal studies of ageing worldwide: some practical considerations. *Age Ageing.* 2023;52(Suppl_4):iv13-25. DOI: 10.1093/ageing/afad122. PMID: 37902512.
3. Langa KM, Ryan LH, McCammon RJ, Jones RN, Manly JJ, Levine DA, et al. The Health and Retirement Study Harmonized Cognitive Assessment Protocol Project: Study Design and Methods. *Neuroepidemiology.* 2020;54(1):64-74. DOI: 10.1159/000503004. PMID: 31563909.
4. Haier RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K, Alkire MT. Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage.* 2004;23(1):425-33. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.04.025. PMID: 15325390.
5. Pietschnig J, Gerdesmann D, Zeiler M, Voracek M. Of differing methods, disputed estimates and discordant interpretations: the meta-analytical multiverse of brain volume and IQ associations. *R Soc Open Sci.* 2022;9(5):211621. DOI: 10.1098/rsos.211621. PMID: 35573038.
6. Klasik A, Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Augustyniak E. Funkcje poznawcze, ich rozwój oraz nowoczesne metody diagnozowania [Cognitive functions, their development and modern diagnostic methods]. *Przegl Lek.* 2006;63(Suppl_1):29-34. PMID: 17471820. [In Polish].
7. Jung RE, Haier RJ. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci.* 2007;30(2):135-54; discussion 154-87. DOI: 10.1017/S0140525X07001185. PMID: 17655784.
8. Ohtake M, Abe K, Hasegawa M, Itokazu T, Selvakumar V, et al. Encoding of self-initiated actions in axon terminals of the mesocortical pathway. *Neurophotonics.* 2024;11(3):033408. DOI: 10.1117/1.NPh.11.3.033408. PMID: 38726349.

9. Basu R, Gebauer R, Herfurth T, Kolb S, Golipour Z, Tchumatchenko T, Ito HT. The orbitofrontal cortex maps future navigational goals. *Nature*. 2021;599(7885):449-452. DOI: 10.1038/s41586-021-04042-9. PMID: 34707289.
10. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167. PMID: 11283309.
11. Kokubo K, Suzuki K, Hattori N, Miyai I, Mori E. Executive Dysfunction in Patients with Putaminal Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(9):1978-85. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.047. PMID: 26187790.
12. Chun CT, Seward K, Patterson A, Melton A, MacDonald-Wicks L. Evaluation of Available Cognitive Tools Used to Measure Mild Cognitive Decline: A Scoping Review. *Nutrients*. 2021;13(11):3974. DOI: 10.3390/nu13113974. PMID: 34836228.
13. Rodriguez-Sanchez E, Mora-Simon S, Patino-Alonso M, Garcia-Garcia R, Escribano-Hernandez A, Garcia-Ortiz L, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol*. 2011;11(1):147. DOI: 10.1186/1471-2377-11-147. PMID: 22093337.
14. Barker MS, Bender JR, Chow J, Robinson GA. An emotion-eliciting version of the Hayling Sentence Completion Test. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2022;44(9):665-80. DOI: 10.1080/13803395.2022.2157797. PMID: 36562376.
15. Sejunaite K, Gaucher F, Lanza C, Riepe MW. Clock Drawing Test: Types of Errors and Accuracy in Early Cognitive Screening. *J Alzheimers Dis*. 2023;95(4):1597-608. DOI: 10.3233/JAD-230110. PMID: 37718798.
16. Spenciere B, Alves H, Charchat-Fichman H. Scoring systems for the Clock Drawing Test: A historical review. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):6-14. DOI: 10.1590/1980-57642016dn11-010003. PMID: 29213488.
17. Weiner MF, Hynan LS, Rossetti H, Falkowski J. Luria's three-step test: what is it and what does it tell us? *Int Psychogeriatr*. 2011;23(10):1602-6. PMID: 21554794. DOI: 10.1017/S1041610211000767.
18. Beschin N, MacPherson SE, Barozzi N, Della Sala S. Luria's fist-edge-palm test: A small change makes a big difference. *Cortex*. 2023;169:191-202. DOI: 10.1016/j.cortex.2023.09.011. PMID: 37944207.
19. Kamphuis GH. [A study on the reliability of the Bourdon Wiersma test]. *Ned Tijdschr Psychol*. 1962;17:269-75. PMID: 14453502. [In Dutch].
20. Zakharova MN, Machinskaya RI. Voluntary Control of Cognitive Activity in Preschool Children: Age-dependent Changes from Ages 3-4 to 4-5. *Psychol Russ*. 2023;16(3):122-131. DOI: 10.11621/pir.2023.0309. PMID: 38024576.
21. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303. Erratum in: *Arch Neurol* 1999;56(6):760. PMID: 10190820.
22. Cervera-Crespo T, Gonzalez-Alvarez J. Age and Semantic Inhibition Measured by the Hayling Task: A Meta-Analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017;32(2):198-214. DOI: 10.1093/arclin/acw088. PMID: 28365747.
23. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12):1985-92. DOI: 10.1001/archneur.58.12.1985. PMID: 11735772.
24. Lima CF, Meireles LP, Fonseca R, Castro SL, Garrett C. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *J Neurol*. 2008;255(11):1756-61. DOI: 10.1007/s00415-008-0024-6. PMID: 18821046.

25. Cohen OS, Vakil E, Tanne D, Molshatzki N, Nitsan Z, Hassin-Baer S. The frontal assessment battery as a tool for evaluation of frontal lobe dysfunction in patients with Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25(2):71-7. DOI: 10.1177/0891988712445087. PMID: 22689698.
26. Takagi R, Kajimoto Y, Kamiyoshi S, Miwa H, Kondo T. [The frontal assessment battery at bed side (FAB) in patients with Parkinson's disease]. *No To Shinkei.* 2002;54(10):897-902. PMID: 12476579. [In Japanese].
27. Biundo R, Weis L, Pilleri M, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Antonini A. Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2013;120(4):627-33. DOI: 10.1007/s00702-013-1004-2. PMID: 23483334.
28. Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, Hahn-Barma V, Pillon B, Dubois B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1104-7. DOI: 10.1001/archneur.61.7.1104. PMID: 15262742.
29. Cunha PJ, Nicastrì S, de Andrade AG, Bolla KI. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addict Behav.* 2010;35(10):875-81. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.05.005. PMID: 20584570.
30. Paviour DC, Winterburn D, Simmonds S, Burgess G, Wilkinson L, Fox NC, et al. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase.* 2005;11(4):274-82. DOI: 10.1080/13554790590962933. PMID: 16093228.
31. Han M, Kim DY, Leigh JH, Kim MW. Value of the Frontal Assessment Battery Tool for Assessing the Frontal Lobe Function in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med.* 2020;44(4):261-72. DOI: 10.5535/arm.19111. PMID: 32721991.
32. Kopp B, Rosser N, Tabeling S, Sturenburg HJ, de Haan B, Karnath HO, Wessel K. Performance on the Frontal Assessment Battery is sensitive to frontal lobe damage in stroke patients. *BMC Neurol.* 2013;13:179. DOI: 10.1186/1471-2377-13-179. PMID: 24237624.
33. Yajima S, Nakanishi Y, Matsumoto S, Ookubo N, Tanabe K, Kataoka M, Masuda H. The Mini-Cog: A simple screening tool for cognitive impairment useful in predicting the risk of delirium after major urological cancer surgery. *Geriatr Gerontol Int.* 2022;22(4):319-24. DOI: 10.1111/ggi.14367. PMID: 35253337.
34. Tran J, Nimojan T, Saripella A, Tang-Wai DF, Butris N, Kapoor P, et al. Rapid cognitive assessment tools for screening of mild cognitive impairment in the preoperative setting: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2022;78:110682. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110682. PMID: 35193049.
35. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):CD010783. DOI: 10.1002/14651858.CD010783.pub3. PMID: 34313331.
36. Martino PL, Cervigni MA, Infante L, Audisio EO, Politis DG. Mini Mental State Examination (MMSE): valores normativos para el área metropolitana de la ciudad de Rosario, Argentina [Mini Mental State Examination (MMSE): Normative data for the Rosario Metropolitan Area, Argentina]. *Vertex.* 2020;XXX(147):1-8. PMID: 33890924. [In Spanish].

37. Gallegos M, Morgan ML, Cervigni M, Martino P, Murray J, Calandra M, et al. 45 Years of the mini-mental state examination (MMSE): A perspective from ibero-america. *Dement Neuropsychol.* 2022;29;16(4):384-87. DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2021-0097. PMID: 36530763.
38. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(9):922-35. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x. PMID: 1512391.
39. Gonçalves J, Gerardo B, Nogueira J, Afonso RM, Freitas S. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): An update normative study for the Portuguese population. *Appl Neuropsychol Adult.* 2023;14:1-7. DOI: 10.1080/23279095.2023.2252949. PMID: 37708840.
40. Rashedi V, Foroughan M, Chehrehnegar N. Psychometric Properties of the Persian Montreal Cognitive Assessment in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2021;11(1):51-7. DOI: 10.1159/000514673. PMID: 33976692.
41. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(2):379-88. DOI: 10.1002/gps.4756. PMID: 28731508.
42. Noyes ET, Major S, Wilson AM, Campbell EB, Ratcliffe LN, Spencer RJ. Reliability and Factor Structure of the Saint Louis University Mental Status (SLUMS) Examination. *Clin Gerontol.* 2023;46(4):525-31. DOI: 10.1080/07317115.2022.2120446. PMID: 36068666.
43. Spencer RJ, Noyes ET, Bair JL, Ransom MT. Systematic Review of the Psychometric Properties of the Saint Louis University Mental Status (SLUMS) Examination. *Clin Gerontol.* 2022;45(3):454-66. DOI: 10.1080/07317115.2022.2032523. PMID: 35107414.
44. Wu Y, Wang Y, Zhang Y, Yuan X, Gao X. A preliminary study of the Saint Louis University Mental Status examination (SLUMS) for the assessment of cognition in moderate to severe traumatic brain injury patients. *Appl Neuropsychol Adult.* 2023;30(4):409-13. DOI: 10.1080/23279095.2021.1952414. PMID: 34372718.

Maslova N.M., Bulynina O.D.

MODERN METHODS OF COGNITIVE FUNCTIONS ANALYSIS (literature review, part 1)

In the field of modern medicine, there is a significant focus on addressing cognitive impairments due to their widespread prevalence and substantial impact on patients' quality of life. The human brain's cognitive functions are closely tied to a wide range of structural and functional characteristics of individual brain regions, as well as the specific interactions between these regions. When individuals engage in cognitive activities, such as solving complex tasks, the efficiency of processing and transmitting information between different brain areas becomes a key consideration. Each of these brain regions is meticulously designed to assess various neuropsychological functions, including memory, language, executive function, abstract thinking, attention, and visuospatial abilities. Recently, healthcare professionals and researchers have been increasingly focusing on pre-dementia (mild and moderate) cognitive impairments. The spectrum of cognitive impairments in the elderly is broad, encompassing not only dementia and Alzheimer's disease but also less severe, moderate cognitive impairments. Assessment tools vary, ranging from those designed to evaluate a single neuropsychological domain to comprehensive neuropsychological testing, which evaluates all neuropsychological domains. This review provides an analysis of the most common modern methods, including classical neuropsychological tests and the use of eye-tracking technology, which offers quantitative assessment

and sensitive detection of cognitive impairments in conditions such as dementia, concussion, traumatic brain injuries, autism spectrum disorders, and attention deficit hyperactivity disorder, among others. The review also discusses the advantages and limitations of these methodologies, highlighting the necessity of a comprehensive approach to assessing cognitive functions. This comprehensive approach is crucial for diagnosing both severe and mild cognitive impairments, evaluating brain damage, determining decision-making capacity, and testing for intellectual disabilities.

Keywords: *psychophysiological tests, brain, cognitive disorders, screening test, dementia.*

Надійшла до редакції 15.02.2024

Відомості про авторів

Маслова Наталія Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри фізіології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: nm.maslova@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-3828-9466.

Булініна Оксана Дмитрівна – магістр медицини, старший викладач кафедри фізіології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: bulalex16@gmail.com

ORCID: 0009-0007-5792-086X.

Соціальна медицина та охорона громадського здоров'я

УДК: 614.216:616.8-009.7-036-092-085.211

**КЕРОВАНІСТЬ БОЛЮ У ПАЛІАТИВНІЙ МЕДИЦИНІ
ЯК ФАКТОР МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОГО ВПЛИВУ
НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ В КІНЦІ ЇХ ЖИТТЯ****Нестеренко В.Г.***Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

Наявність та адекватність знеболювання є одним з факторів істотного впливу на якість життя паліативних хворих. На сучасному етапі розвитку система паліативної та хоспісної допомоги в Україні не забезпечує якісне знеболення більшості пацієнтів. У зв'язку з цим ми провели дослідження літературних джерел на PubMed та Google Scholar, а також нормативно-правових актів України. Предметом вивчення був перелік і зміст різних аспектів болю та знеболення у паліативних хворих, які мають враховувати у своїй роботі медичні та соціальні працівники, що надають паліативну допомогу, а також організатори охорони здоров'я. Ми запропонували розширити наукову дискусію про види болю та відповідне ним знеболювання. Вивчення нормативно-правової документації про порядок надання паліативної допомоги в Україні та протоколу лікування хронічного болю у паліативних хворих виявило їх відповідність сучасним протоколам та правилам країн із розвиненими системами паліативної допомоги. Проте ми також виявили, що практична реалізація існуючих правил значно відрізняється їх невиконанням. Ми дійшли висновку про необхідність розширення використання наркотичних та ненаркотичних знеболюючих в українській паліативній медицині, зміцнення матеріально-технічної бази хоспісів та ліквідації їх кадрового дефіциту. У статті висвітлена низка питань патофізіології болю. Ми визначили, що у питання відчуття болю паліативними хворими важливими є її причини, так і чутливість, яку можна оцінити за кількома шкалами у балах. Ми дійшли висновку, що адекватна реакція пацієнтів на біль спрощує діагностику та призначення адекватного лікування, а надмірна та «стоїчна» реакція їх ускладнюють. Ми зауважили, що лікування хронічного болю передбачає використання медикаментозної терапії, гіпнозу, когнітивно-поведінкової терапії, фізичних вправ та фізіотерапевтичних процедур.

Ключові слова: *хронічний біль, ноцицепція, фармакотерапія, наркотичні знеболювальні, ненаркотичні знеболювальні.*



Цитуйте українською: Нестеренко В.Г. Керованість болю у паліативній медицині як фактор медико-соціального впливу на якість життя пацієнтів в кінці їх життя. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):69-86. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.nes>

Cite in English: Nesterenko VG. The controllability of pain in palliative medicine as a factor in the medical and social impact on the patients' quality of life at the end-of-life. Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(1):69-86. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.nes> [in Ukrainian].

Вступ

За визначенням Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ, 2002), паліативна допомога необхідна для поліпшення якості життя пацієнтів із смертельними діагнозами (дітей і дорослих) їхніх сімей та опікунів, полегшення їх страждань, зниження болю та інших фізичних симптомів, надання психосоціальної і духовної підтримки [1; 2]. Постачальники паліативних послуг належать до ланок первинної медичної допомоги, госпіталів, служби швидкої допомоги, і зазвичай утворюють команди з лікарів різних спеціальностей, з обов'язковою спеціалізацією одного з членів команди на питаннях знеболення. Порядок надання паліативної допомоги в Україні визначений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1308 від 04.06.2020 [3]. Принципами організації паліативної допомоги є забезпечення її доступності (незалежно від місцезнаходження та соціального статусу пацієнтів) та адекватне знеболення (як у зв'язку з основним паліативним діагнозом, так і у зв'язку з болісними медич-

ними процедурами). Знеболення є однією з базових потреб паліативних хворих (рис. 1). Задля досягнення мети зменшення страждань достане знеболення є обов'язковим. Здоров'я та благополуччя людей також пов'язують із відсутністю болю [4–6].

Не всі положення Наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні» (2020) на сьогодні є реалізованими у практичній охороні здоров'я. Зокрема, цим наказом було введено нову спеціальність «лікар з паліативної допомоги» [7], яка мала бути внесена до національного класифікатору професій. Але на практиці цього ще не відбулося [8]. Так само неповне виконання положень наказу стосується й знеболення. Зокрема, не відбувається створення кабінетів лікування хронічного болю як відокремлених структурних підрозділів закладів охорони здоров'я.

Уніфікований клінічний протокол паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі (2012) [9]

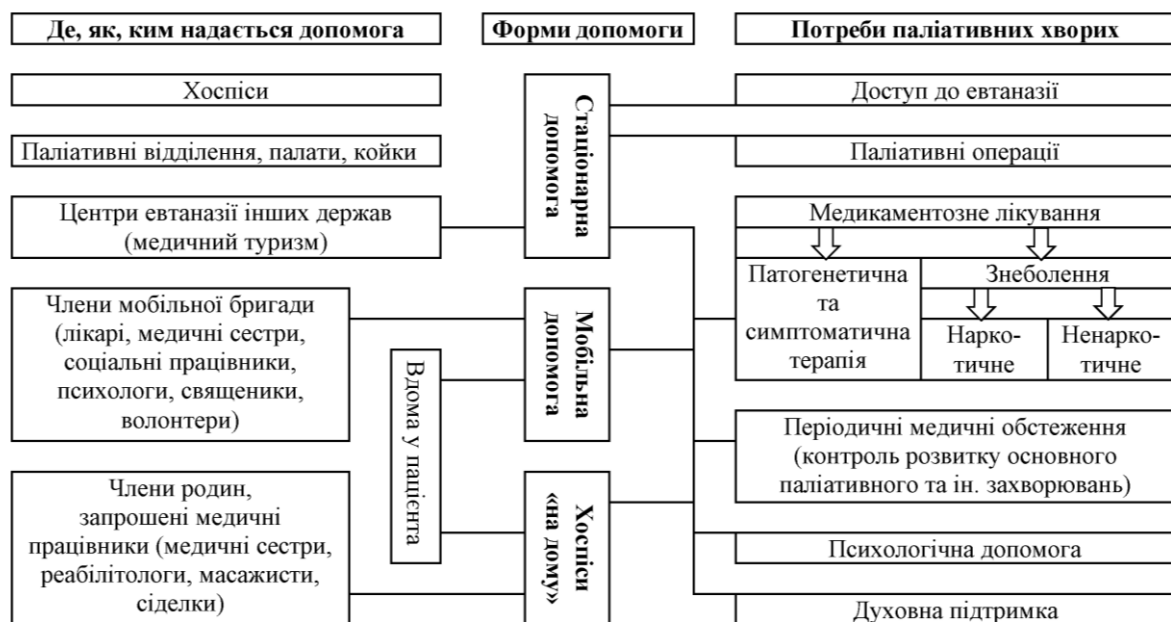


Рис. 1. Основні потреби паліативних пацієнтів, форми та методи їх задоволення в Україні.

містить відомості про паліативного знеболення практично для всіх пацієнтів з III та IV стадіями онкологічних захворювань. У протоколі зазначено, що біль, який не лікується, може повністю знищити людину як особистість, викликає відчуття безпорадності, непотрібності, залежності від лікарів та опікунів, сторонніх осіб, збільшує ризик суїцидів. Таким чином біль і знеболення у паліативній медицині має велике медико-соціальне значення. Вивчення вимог протоколу також виявляє відсутність деяких важливих організаційних рішень, що мають значення для достатнього знеболення. Так, у картах паліативних хворих відсутні маршрутні листи з визначенням обов'язкового отримання знеболення, з алгоритмами переведення в інші лікувальні заклади у випадках неможливості організувати таке знеболення у закладі.

Таким чином, навіть прийняття (затвердження та оприлюднення) необхідних нормативно-правових актів не дає гарантій щодо належної організації медичної допомоги паліативним хворим та забезпечення їх базових потреб. У випадках, коли закладені у законодавстві не працюють або працюють недостатньо ефективно, необхідний критичний аналіз організаційних рішень, оцінка готовності надавати необхідні медичні та соціальні послуги, виявлення головних перешкод реалізації запланованих заходів.

Метою дослідження було визначення переліку і змісту аспектів болю і знеболення у паліативних хворих, які мають враховувати у своїй роботі медичні та соціальні працівники, що надають паліативну допомогу, а також організатори охорони здоров'я.

Матеріали і методи

Дослідження проведено із використанням методу системного аналізу з рівнем покрокової деталізації, запропонованим Голубковим Є.П. [10]. Також ви-

користаний бібліосемантичний метод з використанням стандартних пошукових алгоритмів джерел у Google Scholar та на PubMed, за ключовими словами «хронічний біль» та «паліативна допомога».

Результати та їх обговорення

Як вже було зазначено у «Вступі», знеболення є однією з базових потреб більшості паліативних хворих. Воно може бути необхідним у зв'язку з основним паліативним діагнозом, коморбідними станами, що супроводжуються хронічним болем, з проведенням паліативних оперативних втручань та інших медичних процедур, що викликають біль [11; 12]. Недостатнє знеболення, нераціональний вибір препаратів можуть бути пов'язані з відсутністю надійних знань про види болю, механізми його виникнення. І навпаки, розуміння цих аспектів дозволяє покращити якість життя пацієнтів всіх профілів лікування, обрати адекватні діагностичні та лікувальні підходи [13–15].

У світі біль є симптомом, з яким пацієнти найчастіше звертаються за медичною допомогою. У паліативній медицині він супроводжує більшість патологічних станів [16; 17]. Український протокол лікування хронічного болю у паліативних хворих [9], з посиланням на Міжнародну Асоціацію вивчення болю (*International Association for the Study of Pain, IASP*) [18], пов'язує хронічний біль перш за все з онкологічними захворюваннями та виділяє такі типи болю: за силою – слабкий, середній та сильний (нестерпний) біль; за тривалістю – *постійний* та *нападоподібний*; за джерелом та механізмом виникнення – *ноцицептивний* (який поділяють на соматичний та вісцеральний), *нейропатичний* (пов'язаний із перезбудженням або механічним або хімічним пошкодженням нервів) та *каузалгію* (біль, зумовлений ураженням нервів пухлиною та посилений

симпатичними нервами). Хронічний біль розглядається також у контексті його попереднього лікування.

Звернення до першоджерел (документів та публікацій IASP) [19–22] показало, що з паліативною медициною також може бути пов'язаний і гострий біль. Тому доцільним був розгляд механізмів його виникнення та їх порівняння з механізмами хронічного болю. Гострий біль часто супроводжується ознаками гострого стресу (збільшенням артеріального тиску, потовідділення, частоти серцевих скорочень та дихання, розширенням зіниць, та ін.), а хронічний – порушеннями механізмів відновлення (втраатою апетиту, втотою, зниженням лібідо, тривогою, депресією тощо). Сила сенсорних та емоційних порушень у пацієнтів з болем коливається у широкому діапазоні залежно від індивідуальної терпимості болю [23–27]. На сприйняття болю значний вплив мають думки та емоції. Для паліативної медицини важливим є факт неправильного сприйняття клініцистами хронічного болю, що викликає або посилює тривогу та депресію або погіршує когнітивні функції (виконавчі функції, увагу, пам'ять). У такому випадку пацієнтів часто лікують від психічних розладів без належної уваги до знеболення. Ефект від антидепресантів, транквілізаторів та нейролептиків може знижувати біль разом із психіатричними симптомами. Але розуміння первинності болю може позбавити пацієнтів від побічної дії перелічених препаратів [28–31].

Важливими є й інші патофізіологічні аспекти болю. Так, сила гострого болю більше корелює із ступенем ушкодження органів і тканин, ніж хронічного. Нейропатичний біль пов'язаний із дисфункцією (розбалансованістю) периферичної або центральної нервової системи, а ноцицептивний – із пошкодженням тканин. Соматичні больові сигнали над-

ходять переважно від шкірі (із поєднанням відчуття болю та печії) та органів опорно-рухового апарату (носять гострий або тупий локальний характер), а вісцеральні – від інших внутрішніх органів. Характер вісцерального болю залежить від органу, з якого він походить: біль від паренхиматозних органів більш локальний та різкий, від порожнистих органів – розлитий, глибокий та спазматичний. Вісцеральний біль паренхиматозних органів більшою мірою пов'язаний із ураженням капсул, меншою – глибоких сполучних тканин. Хронічний онкологічний біль, біль у попереку переважно є поєднаними ноцицептивно-нейропатичними [32–41].

Передача больового сигналу відбувається від спеціалізованих больових рецепторів, рецепторів розтягнення, тиску. Сигнал передається до спинного мозку, а звідти – до центрів болю головного мозку. Частина імпульсів також передається через бічні нервові стовпи по протилежній джерелу болі стороні, до таламусу та кори. Для розуміння хронічного болю важливими є явища *гіперальгезії* (непомірно сильного відчуття болю), яке виникає у зв'язку з сенсibiliзацією нейронів до болю. В результаті тривалого болю, якій не лікують адекватно, може виникнути надто сильний больовий сигнал у відповідь на мінімальне подразнення будь-яких периферичних нервів. Варіантом сенсibiliзації є виникнення *алодинії*, больової реакції на не больовий подразник. Біль від рецепторів розтягнення та тиску викликає відчуття болю або ж значно посилює больовий сигнал за умов тривалого набряку, знаходження у горизонтальному положенні без зміни пози. Зважаючи на електрохімічну природу передачі нервових сигналів, важливими для виникнення болю є також гуморальні механізми. У формуванні болю, перетворенні його із гострого на хронічний, сенси-

білізації нервової системи приймають участь медіатори запалення (ацетилхолін, серотонін, адреналін, простагландини, брадикінін та ін.). Зменшення набряку, нормалізація температури тканин зазвичай послаблюють біль [42–46].

Іншим напрямком зменшення болю є регуляція його сприйняття за рахунок психологічних налаштувань, медитативних технік, гіпнотерапії, рефлексотерапії, фізіотерапії, наркотичних та ненаркотичних знеболювальних препаратів, анксиолітиків, антидепресантів, протисудомних препаратів. Лікування хронічного болю потрібно починати одразу, коли з'являються відповідні умови: коли пацієнт звертається за медичною допомогою та може отримати її відповідно до клінічних протоколів та від медичного персоналу із достатньою кваліфікацією.

Індивідуальна чутливість до болю коливається від надмірної до стоїчної. Вміння (спроможність) пацієнта стоїчно переносити біль має як позитивні, так і негативні наслідки. Позитивним наслідком є зниження ризиків сенсibiliзації до болю, негативним – ризик посилення психічних та соматичних симптомів (депресії, аутичних розладів, виснаження морфологічних та біохімічних компенсаторних механізмів). Стоїчна реакція на біль також утруднює швидку оцінку реального рівню болю медичними працівниками. Але навіть якщо пацієнт не скаржиться на біль, визначити його вплив на хворого допомагають такі ознаки як тремтіння, вегетативні реакції (дермографізм, температура шкірних покривів, потовиділення), гримаси болі. Останні є невід'ємною частиною діагностики сили сприйняття болю за Візуально-Аналоговою Шкалою (ВАШ) [47–49]. Відсутність скарг на біль може також бути пов'язана із віком (маленькі діти можуть плакати, але не скаржитися, у літніх пацієнтів з деменцією за-

мість скарг на біль можуть бути напади агресії, відчуженість, стони), відсутністю можливості рухатися (у пацієнтів під час сесії, паралізованих пацієнтів), відсутності можливості говорити (німі пацієнти, пацієнти з аутичними розладами) [50–52]. Для оцінки відчуття та наявності болі лікарі звертають увагу на рефлексивні прояви, які важко приховати (стон, гримаси, тремтіння). Під час операції анестезіологи орієнтуються на вегетативні реакції, розширення або звуження зіниць, прискорення серцебиття та дихання, гримаси, рух очних яблук, мимовільне моргання, а також звертаються до пацієнта, якому важко говорити, щоб він моргнув певну кількість разів, якщо той не може говорити. А пацієнтів з аутичними розладами реакцією на біль може бути відсторонення, втрата контакту з оточуючими [53–55].

Оцінка інтенсивності болю може бути вербальною (сильний та слабкий біль; сильний, середній та слабкий) або бальною, за ВАШ, в якій 0 означає відсутність болю, 10 – нестерпний біль. Таким чином шкала є десятибальною, але варіантів оцінок може бути одинадцять. Для дітей та неграмотних пацієнтів на шкалу додають малюнки обличчя з гримасами, та пропонують показати той вираз обличчя, який на їх думку відповідає рівню болю зараз або у згаданий час раніше. Оцінка за ВАШ є корисною для визначення як болючості проведених медичних процедур, так і ефективності призначеного знеболення. У більшості пацієнтів самооцінка сильного болю за ВАШ є більш об'єктивною, ніж помірного та слабого [56–58].

У педіатричній практиці, для дітей у віці від двох місяців до семи років, а також для оцінки болю дорослих, які не можуть говорити через інтубацію, використовується альтернативна шкала болю ВАПНО (Втішність, Активність, Плач, Ноги, Обличчя; англ. – *Face, Legs,*

Activity, Cry, Consolability scale, або *FLACC*). Шкала використовує 5 критеріїв оцінки соматичних та емоційних проявів болю, за кожний з яких може бути надана оцінка 0, 1 або 2 бали (*таблиця 1*). Сума балів всіх категорій оцінюється як комфортний або розслаблений стан (0 балів), легкий дискомфорт (1–3 бали), помірний біль (4–6 балів) або ж сильний дискомфорт/біль (7–10 балів) [59–61].

створених у пацієнта під час когнітивно-поведінкової терапії [62; 63].

Оцінка болю включає не тільки визначення її реальної інтенсивності та рівня сприйняття, але й вплив на якість життя, сон, настрій, спроможність мислити, навчатися, працювати, здатність до самообслуговування, лібідо [28]. Але слід враховувати, що словом «біль» пацієнт може характеризувати свій душевний стан, рівень страждань, тривоги,

Таблиця 1. Оцінювання проявів болю у дітей віком 2 місяці-7 років за шкалою ВАПНО.

Критерій	Кількість балів		
	1	2	3
Втішність	Стан розслаблений	Можна заспокоїти дотиками, обіймами або розмовами	Важко втішити або заспокоїти
Активність	Лежить спокійно, положення нормальне, легко рухається	Звивається, пересувається, рухається вперед-назад, напружений	Рухи різкі, вигинається назад
Плач	Не плаче уві сні та коли прокинувся	Стогне та скиглить, іноді скаржиться	Постійний плаче (ридає), кричить, часто скаржиться
Ноги	У нормальному положенні, розслаблені	Напружені, можуть бути незначні рухи	Б'є ногами або підтягує їх
Обличчя	Без особливого виразу або посмішки	Час від часу є гримаси, хмурий, замкнений, не зацікавлений оточуючим стан	Підборіддя тремтить, щелепа стиснута

Надмірна реакція на біль, яка не відповідає силі проявів патологічного процесу, може призвести до появи постійного страху нових нападів, який призводить до невротизації, появи або загострення симптомів депресії, втоми, відстороненості від оточуючого світу, виникнення істерії, дратівливості, надмірних скарг. Стоїчна або надмірна реакція на біль утруднює діагностику та правильність призначення знеболюючих препаратів. Неадекватна реакція на біль може бути врегульована вольовими зусиллями, з використанням налаштувань,

страхів, пригніченого настрою, і навіть симптоми клінічної депресії. Надмірні скарги на біль можуть бути продиктовані користою отримати наркотичні знеболюючі або лікарняний, істеричними (демонстративними) станами, наявністю синдрому Мюнхгаузена, браком співчуття та уваги у самотніх людей. Різні типи реакції на біль та їх можливі наслідки представлені на *рис. 2*.

Для лікування болю використовуються наркотичні та ненаркотичні анальгетики (*таблиця 2*), а також ад'ювантні препарати (міорелаксанти, антидепре-

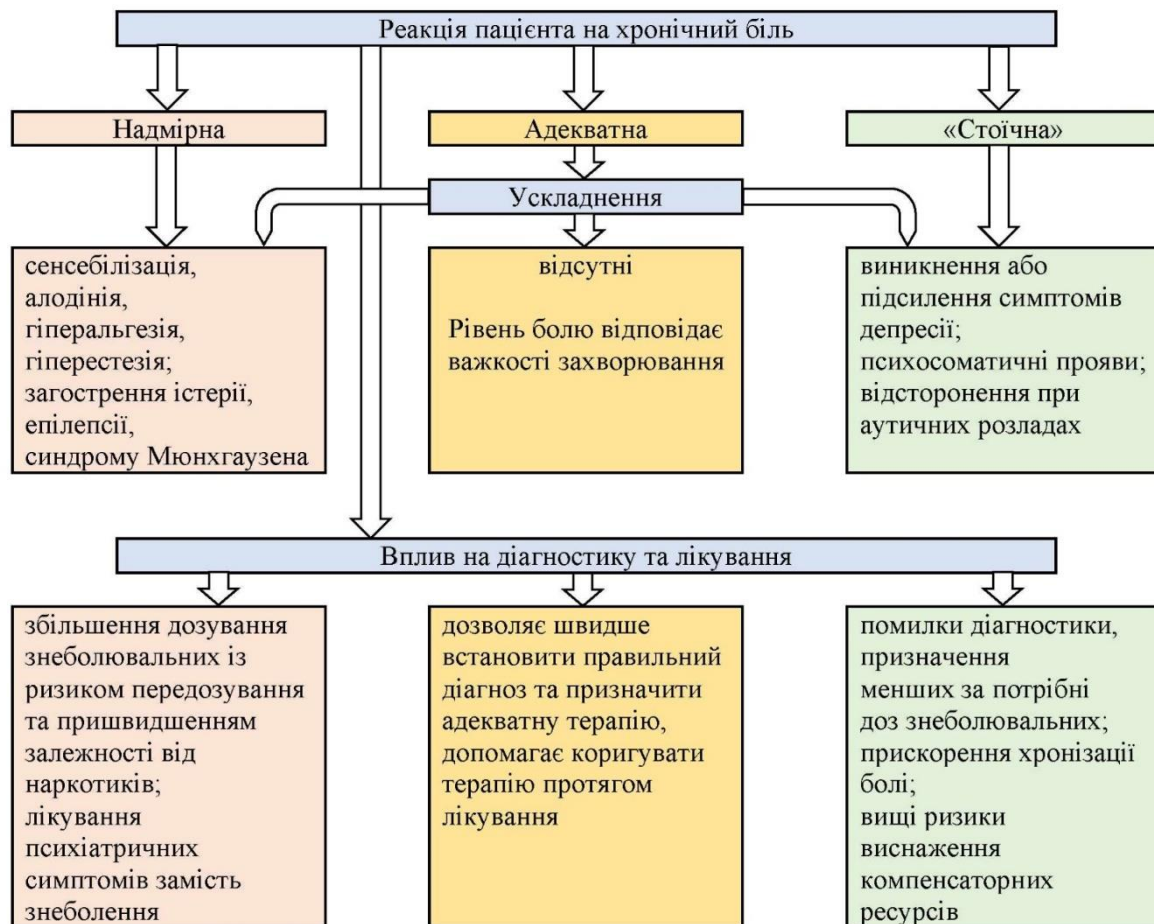


Рис. 2. Ускладнення від надмірної та «стоїчної» реакції на біль, їх вплив на діагностику та лікування.

Таблиця 2. Препарати для лікування хронічного болю у паліативних хворих відповідно до національного протоколу (рік) та «трьох сходинок» ВООЗ/ІАНРС (2008)

«Сходінка» знеболення	Препарати (разова/максимальна добова доза*)
1. легкий біль	1.1. нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (ацетилсаліцилова кислота, парацетамол (0,5 г/1,6 г), ібупрофен (0,2–0,4 г/1,2–1,6 г), індометацин, мелоксикам (7,5–15 мг/7,5–15 мг), дексалгін (25 мг/75 мг), еторикоксиб (50–120 мг/150 мг)); 1.2. ад'ювантні (допоміжні) препарати (мідокалм (50 мг/150 мг), баклофен (5 мг/30 мг), тизанідин (2–8 мг/24 мг), амітриптилін (25 мг/75 мг), карбамазепін (0,2–0,4 г/1,2 г));
2. помірний біль	2.1. слабкі опіоїди (кодеїн, трамадол); 2.2. НПЗП; 2.3. ад'ювантні препарати;
3. сильний/нестерпний біль	3.1. сильні опіоїди (морфін, фентаніл, гідроморфон, метадон, бупренорфін, тримеперидин, буторфанол, налбуфін); 3.2. ад'ювантні препарати.

Примітки: разові та максимальні добові дози вказані відповідно до [65].

санти, протисудомні препарати, анксиолітики, нейролептики, снодійні та седативні препарати, антигістамінні засоби, місцеві анестетики, агоністи центральних альфаадренорецепторів), що посилюють дію знеболювальних центральної дії. Вибір знеболювальних для лікування хронічного болю відповідає принципу ВООЗ та Міжнародна Асоціація хоспісної та паліативної допомоги (англ. *International Association for Hospice and Palliative Care, IAHPC*) «трьох сходинок» (2008) [9; 64].

Анальгетики використовують перорально, інфузійно та локально (наприклад, у вигляді блокад, пластирів). «Золотим стандартом» знеболення є **морфін**. Його добре відомий побічний ефект швидкого формування залежності не беруть до уваги для використання у терапії наприкінці життя [9; 66]. Використання знеболювальних за принципом «сходинок» передбачає поступовий перехід від біль слабких до більш сильних препаратів, а також поступове підвищення дозування. Використання ад'юватних препаратів дозволяє використовувати менші дози знеболювальних, що особливо важливо для наркотичних засобів.

Полегшення хронічного болю може відбутися внаслідок проведення паліативного оперативного втручання: завдяки видалення об'ємного новоутворення, що тиснуло на нерви, відновлення прохідності дихальних, сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту. Ефективним також є шлях зміни відчуття болю. Когнітивно-поведінкова терапія дозволяє пацієнтам формувати власні стратегії долаття болю. Більшість цих стратегій заснована на переоцінці значення болю та відволікання уваги. Для лікування хронічного болю можуть бути ефективними гіпноз, рефлексотерапія, фізіотерапія, фізичні вправи, молитви, медитації. Однією з важливих при-

чин особливого ставлення (без абсолютної відмови, з визнанням права на існування) у США та країнах Європи із розвинутою «західною» медициною є саме позитивний вплив на стан деяких альтернативних (народних, нетрадиційних) методів на стан паліативних пацієнтів [28; 67–72]. Наприклад, у США вивченням цих методів займається спеціалізована державна установа Національний центр США з комплементарної та інтегративної медицини (*NCCIH*) Національного інституту охорони здоров'я (англ. – *National Institutes of Health, NIH*) [73; 74].

Для подолання слабкого та помірного болю може вистачати пероральних НПЗП, більшість з яких не можна давати натще. Проблема подразнення слизовою оболонки НПЗП з ризиком кровотеч є актуальною у світлі необхідності тривалого знеболення. У літніх пацієнтів при призначенні цих препаратів також слід враховувати індивідуальну переносимість, ризики ниркової недостатності та судинних криз (інфаркту міокарду та інсульту), ризики. Важливою особливістю цих препаратів є відсутність ризику залежності [75–80].

Наявність сильного болю передбачає використання наркотичних знеболювальних. Перш за все опіоїдів, агоністів (морфін, оксикодон) антагоністів та агоністів-антагоністів (бупренорфін, буторфанол) однойменних рецепторів у центральній нервовій системі. Необхідність тривалого знеболення у паліативній медицині вимагає вибору препаратів з мінімальним звиканням та іншими побічними діями. У національному протоколі лікування хронічного болю у паліативних хворих [9] є застереження не говорити хворим про обов'язковий розвиток залежності, а лише про її високий ризик. Також є застереження для лікарів про можливість помилкової діагностики залежності у випадку недостатнього дозування знеболювального.

Вимога додаткової дози може бути неправильно розцінена як залежність.

Призначення ненаркотивних знеболюючих зазвичай передує призначенню наркотичних, а їх спільне призначення дозволяє зменшити дози наркотичних, що зменшує ризики звикання. Приймання наркотичних знеболюючих більше трьох місяців вимагає оцінки болю, покращення функціонального стану пацієнта, ознак залежності. Якщо рівень болю не знижується навіть із підвищенням дози – наркотичні знеболюючі відмінюють. Одним за важливих ризиків подальшого приймання наркотиків є смерть від зупинки дихання [81–85]. Літні люди та немовлята зазвичай більш чутливі до опіюїдів, та потребують менших доз, ніж молоді. Побічними діями опіатів також є підвищення потовідділення, закріпи, сухість у роті, нудота, блювання. Ці наслідки є частими. Також є менш часті побічні дії у вигляді міоклонічних судом, сверблячка шкіри, бронхоспазму, пригнічення дихання, затримки сечі, психіатричних симптомів (дисфорії, делірію, галюцинацій уві сні). Щодо цих симптомів застосовують симптоматичне лікування. Якщо воно не ефективне – препарат змінюють на інший. У зв'язку з ризиком пригнічення дихання з опіатами з великою обережністю слід призначати такі препарати як бензодіазепіни, міорелаксанти та габапентин. Небажано також поєднувати використання опіатів із алкоголем.

Окремої уваги потребує питання лікування хронічного болю у паліативних хворих *метадоном*. Цей препарат є важливим для позбавлення від наркотичної залежності у рамках програм «Зниження шкоди» (англ. – *Harm Reduction*), яка тісно пов'язана з такою категорією паліативних хворих, як ВІЛ-інфіковані (хворі на СНІД) [86; 87]. Лікування метадоном має проводитися під контролем ЕКГ, оскільки він має вплив на подовження

інтервалу QT. Смертність від використання метадону є найвищою серед опіюїдів, тому для його призначення лікарям потрібна спеціальна підготовка. Препарат належить до групи ліків з «відтермінованою токсичністю» за рахунок тривалої циркуляції у крові. Токсичність препарату може викликати або підсилювати прояви печінкової та ниркової недостатності. У пацієнтів похилого віку він часто викликає закріпи та надмірну седацію, яка може призводити до падіння пацієнтів, що рухаються самотійно. Порушення рівноваги можуть відбуватися внаслідок раптового затмарення свідомості. Також серед побічних дій препарату частими є нудота, блювання, закріпи, сверблячка, міоклоноус, пригнічення дихання. Внаслідок останнього ускладнення препарат з обережністю призначають при хронічній обструктивній хворобі легень та синдромі обструктивного апное сну. За наявності деменції та енцефалопатій метадон може викликати галюцинації.

Пацієнт-контрольована анальгезія є частиною пацієнторієнтованого підходу у паліативному лікуванні, але, на жаль, саме щодо знеболення цього принципу не часто дотримуються в Україні [88–91]. Проведений аналіз розвитку системи Паліативної та Хоспісної Допомоги (ПХД) Великобританії показав, що на певному етапі свого розвитку (приблизно 35–40 років тому) країна перебувала у стані, у якому зараз перебуває Україна (тобто без інтеграції системи ПХД до національної системи охорони здоров'я). Це стосувалося також й організації адекватного знеболення [92]. Але футуристичні моделі розвитку української системи охорони здоров'я [93] дають надію на поступове повторення шляху Великобританії до однієї з кращих у світі систем ПХД, і зокрема у питаннях забезпечення знеболенням паліативних пацієнтів та на якість їх життя.

На якість життя пацієнтів також впливає вибір оптимальних форм медичних препаратів, серед яких мінімальна кількість препаратів має вводитися парентерально. Ненаркотичні та наркотичні знеболюючі можуть бути введені перорально або трансдермально. Останній спосіб використовують для препаратів, які мають постувати в організм цілодобово, для введення під час сну пацієнта. При цьому слід врахувати, що саме внутрішньовенний спосіб введення знеболюючих препаратів забезпечує найшвидший початок їх дії. Саме тому для точного дозованого і безперервного (періодичного болюсного) введення знеболювальних найкращим способом є використання шприцевого насосу. Якщо такі пристрої відсутні, внутрішньовенна інфузія за допомогою крапельниць вимагає постійного контролю з боку медичного персоналу.

Болюсним введенням називають «протитовхування» зі шприца в катетер протягом короткого періоду часу. Така одноразова дія створює необхідну концентрацію знеболювального в об'ємі інфузійної рідини, яка потім поступає крапельно протягом певного періоду часу.

При необхідності тривалого знеболювання кількість та інтервал болюсного введення препаратів має контролювати лікар. Важливим для хоспісів є кадрове забезпечення, яке часто є меншим за потребу. Лікар у хоспісі має працювати цілодобово та контролювати знеболення кожні 4 години, з метою запобігання передозування наркотичних препаратів. Болюсні дози (наприклад, 1 мг морфіну) пацієнти можуть вводити собі самостійно, натискаючи кнопку не раніше чим кожні 6 хвилин. Натискання кнопки раніше не призведе до введення нової дози препарату, що дозволяє запобігти передозуванню. Також не можна використовувати подібні дозатори у маленьких дітей, дорослих із деменцією.

Але необхідність спати, стомлюваність, зумовлена хворобою, сонливість від введення знеболюючих препаратів, багато з яких мають седативний ефект, вимагають забезпечувати хоспіси вартісною технікою для контролю знеболювання. Але сучасний рівень фінансування стаціонарної хоспісної допомоги не дозволяє купити всю необхідну техніку для знеболення, незважаючи на певні успіхи у реалізації програм медичних гарантій щодо знеболення [28; 90; 94–96]. Вдосконалення державного управління системою хоспісною та паліативною допомогою має включати системні кроки щодо більшої доступності знеболювальних, зокрема наркотичних.

Для періодичного знеболення також можна використовувати внутрішньом'язовий шлях. Поступово надходження знеболювального з м'язу до крові забезпечує більш тривалий знеболюючий ефект у порівнянні з внутрішньовенним, але є більш болісним для пацієнта само по собі. В онкологічній практиці достатньо часто також практикують підшкірне введення знеболювального. Морфін також можна вводити епідурально (5,0–10,0 мг) та інтратректально (0,5–1,0 мг). В останньому випадку введення морфіну часто комбінують із введенням місцевих анестетиків (зіконотид, клонідин) [28; 97].

Висновки

Якісне знеболювання є однією з головних потреб паліативних хворих. Відсутність та недостатність знеболення значно знижують якість їх життя. На сучасному етапі розвитку система паліативної та хоспісної допомоги в Україні не забезпечує якісне знеболення більшості пацієнтів, що ми пов'язуємо із незавершеною реформою як системи паліативної допомоги, так і системи охорони здоров'я в цілому. Ми пропонуємо розширити наукову дискусію про види болю та відповідне ним знеболювання.

Вивчення нормативно-правової документації про порядок надання паліативної допомоги в Україні та протоколу лікування хронічного болю у паліативних хворих виявило їх відповідність сучасним протоколам та правилам систем із розвиненими системами паліативної допомоги. Проте практична реалізація існуючих правил значно відрізняється у бік їх невиконання. Тому ми проаналізували відомості щодо болю і знеболювання та зробили у статті необхідні акценти, які мають враховувати практики та організатори охорони здоров'я, автори навчальних програм по паліативній допомозі дорослим і дітям.

Ми вважаємо необхідним розширити використання наркотичних та ненаркотичних знеболюючих у українській паліативній медицині. Українські заклади охорони здоров'я потребують зміцнення матеріально-технічної бази хоспісів для закупки необхідного для знеболення обладнання, достатньої кількості ставок медичного персоналу, зокрема для контролю складного процесу постійного знеболювання. Одночасно з цим потрібно вивчення та широке обговорення у професійних колах патофізіологічних та діагностичних аспектів болю у паліативних хворих.

Ми визначили, що у питання відчуття болю паліативними хворими важливими

є як причини болю, так і її сприйняття. Об'єктивний контроль сприйняття болю можна проводити з використанням візуально-аналогової шкали болю та шкали втішності, активності, плачу, стану ніг та обличчя. Ми дійшли висновку, що адекватна реакція пацієнтів на біль спрощує діагностику та призначення адекватного лікування, а надмірна та «стоїчна» реакція їх ускладнюють. Лікування хронічного болю передбачає використання ненаркотичних та наркотичних знеболювальних, а також засобів ад'ювантної терапії, з різноманітними шляхами введення в організм. Зменшенню болю також сприяють засоби нетрадиційної медицини, гіпноз, когнітивна-поведінкова терапія, фізичні вправи та фізіотерапевтичні процедури.

Перспективи подальших досліджень стосуються уточнення переліку наркотичних та ненаркотичних знеболювальних залежно від природи хронічного болю при різних паліативних захворюваннях, що ми можемо рекомендувати для достатнього знеболювання більшості паліативних хворих. Також необхідно вивчити питання використання медичного канабісу. Закон про його легалізацію вже проходить підготовку для введення у дію в Україні.

Конфлікт інтересів відсутній.

References

1. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(2):91-6. DOI: 10.1016/s0885-3924(02)00440-2. PMID: 12231124.
2. Teoli D, Schoo C, Kalish VB. Palliative Care. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30725798.
3. Порядок надання паліативної допомоги. Затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1308 від 04 чер 2020, чинний станом на 20 бер 2024. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0609-20>
4. Shevchenko AS, Shevchenko VV, Brown GW. The preventive direction of modern theories of health and health-saving in public health and education. *Inter Collegas*. 2024;11(1):7p. In press. DOI: 10.35339/ic.11.1.ssb.

5. Shtefan LV, Shevchenko AS. Measured health indicators in valeological disciplines curriculum. Materials of the Scientific and practical conference dedicated to the 150th anniversary of the Department of Hygiene and Ecology No.1 of the Kharkiv National Medical University "Preventive medicine of Ukraine: problems and ways to solve them" (Ukraine, Kharkiv, KhNMU, 16 Oct 2023). P. 96-7. DOI: 10.5281/zenodo.10020035.
6. Heera HS, Najar SSH, Shevchenko AS, Lytvynenko OYu. Valeological relationship of physical workability with health indicators. *Inter Collegas*. 2023;10(1):33-6. DOI: 10.35339/ic.10.1.hns.
7. Наказ № 1308 від 04.06.2020 Міністерства охорони здоров'я України «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні», із змінами і доповненнями від 27.12.2023, чинний станом на 20.03.2024. Верховна Рада України. Законодавство України. Доступно на: <http://surl.li/umwut>
8. Національний класифікатор України. Класифікатор професій ДК 003:2010. Затверджений наказом Державного комітету України з питань технічного регулювання та споживчої політики № 327 від 28.07.2010 28 лип 2010. Чинний станом на 20.03.2024 20 бер 2024. Верховна Рада України. Законодавство України. Доступний на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va327609-10>
9. Уніфікований клінічний протокол паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 311 від 25 кві 2012 25.04.2012. Київ: Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. 38 с. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/dod_311_2ykrpmd.pdf
10. Лабораторія системного аналізу. Етапи системного аналізу за Голубковим ЄП. DOI: 10.5281/zenodo.10645561.
11. Holovanova IA, Shevchenko AS. Determination of the main needs of palliative patients and ways of their provision in the healthcare system of Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine*. 2021;90(3):88-94. DOI: 10.35339/ekm.2021.90.3.hos.
12. Нестеренко ВГ. Про порядок надання паліативної та хоспісної допомоги в Україні. *Медицина сьогодні і завтра*. 2021;90(2):57-62. DOI: 10.35339/msz.2021.90.2.nes.
13. Heiskanen T, Hamunen K, Hirvonen O. Kipu palliatiivisessa hoidossa [Management of pain in palliative care]. *Duodecim*. 2013;129(4):385-92. PMID: 23484355. [In Finnish].
14. Simone CB 2nd. Pain and quality of life in palliative care. *Ann Palliat Med*. 2015;4(4):E1-4. DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.10.03. PMID: 26541405.
15. Dureja GP, Iyer RN, Das G, Ahdal J, Narang P. Evidence and consensus recommendations for the pharmacological management of pain in India. *J Pain Res*. 2017;10:709-36. DOI: 10.2147/JPR.S128655. PMID: 28435313.
16. Reville B, Foxwell AM. The global state of palliative care-progress and challenges in cancer care. *Ann Palliat Med*. 2014;3(3):129-38. DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2014.07.03. PMID: 25841689.
17. Wongprom I, Chaithanasarn A. A survey of palliative care domains and the palliative care provision confidence of Thai family practitioners. *BMC Palliat Care*. 2023;22(1):147. DOI: 10.1186/s12904-023-01272-8. PMID: 37794416.
18. International Association for the Study of Pain. USA. Available at: <https://www.iasp-pain.org>
19. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. PMID: 30586067. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384.

20. Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, Karst M, Schiller J, Schäfer P, et al; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: functioning properties of chronic pain. *Pain*. 2019;160(1):88-94. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001433. PMID: 30586076.
21. Smith BH, Fors EA, Korwisi B, Barke A, Cameron P, Colvin L, et al; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: applicability in primary care. *Pain*. 2019;160(1):83-7. PMID: 30586075. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001360.
22. Perrot S, Cohen M, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019;160(1):77-82. PMID: 30586074. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001389.
23. Wyns A, Hendrix J, Lahousse A, De Bruyne E, Nijs J, Godderis L, Polli A. The Biology of Stress Intolerance in Patients with Chronic Pain-State of the Art and Future Directions. *J Clin Med*. 2023;12(6):2245. DOI: 10.3390/jcm12062245. PMID: 36983246.
24. Zimney K, Van Bogaert W, Louw A. The Biology of Chronic Pain and Its Implications for Pain Neuroscience Education: State of the Art. *J Clin Med*. 2023;12(13):4199. DOI: 10.3390/jcm12134199. PMID: 37445234.
25. Nijs J, Malfliet A, Roose E, Lahousse A, Van Bogaert W, Johansson E, et al. Personalized Multimodal Lifestyle Intervention as the Best-Evidenced Treatment for Chronic Pain: State-of-the-Art Clinical Perspective. *J Clin Med*. 2024;13(3):644. PMID: 38337338. DOI: 10.3390/jcm13030644.
26. Colloca L, Raghuraman N, Wang Y, Akintola T, Brawn-Cinani B, Colloca G, et al. Virtual reality: physiological and behavioral mechanisms to increase individual pain tolerance limits. *Pain*. 2020;161(9):2010-2021. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001900. PMID: 32345915.
27. Rogers ML, Duffy ME, Dougherty SP, Joiner TE. Interoception, Pain Tolerance, and Self-Injurious Behaviors: A Multidimensional Assessment. *Behav Ther*. 2021;52(5):1055-66. DOI: 10.1016/j.beth.2021.02.011. PMID: 34452661.
28. Lekhan VM. Impact of different types of pain on organizational decisions in palliative medicine. *Medicine Today and Tomorrow*. 2024;93(1):9p. In press. DOI: 10.35339/msz.2024.93.1.lvm.
29. Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, Korwisi B, Baranowski AP, Wesselmann U, al.; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain*. 2019;160(1):69-76. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001362. PMID: 30586073.
30. Satghare P, Abdin EB, Hombali A, Lin Teh W, Samari E, Chua BY, et al. Chronic Pain: Among Tertiary Care Psychiatric Out-Patients in Singapore-Prevalence and Associations with Psychiatric Disorders. *Pain Res Manag*. 2022;2022:1825132. DOI: 10.1155/2022/1825132. PMID: 35463629.
31. Clark MR. Psychiatric issues in chronic pain. *Curr Psychiatry Rep*. 2009;11(3):243-50. DOI: 10.1007/s11920-009-0037-6. PMID: 19470287.
32. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. 2015 Aug 5;87(3):474-91. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.06.005. PMID: 26247858.
33. Seymour B. Pain: A Precision Signal for Reinforcement Learning and Control. *Neuron*. 2019;101(6):1029-41. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.055. PMID: 30897355.
34. Blichfeldt-Eckhardt MR. From acute to chronic postsurgical pain: the significance of the acute pain response. *Dan Med J*. 2018;65(3):B5326. PMID: 29510808.

35. Orhurhu VJ, Roberts JS, Ly N, Cohen SP. Ketamine in Acute and Chronic Pain Management. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30969646.
36. Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Scharmach K, Zunhammer M, Elsenbruch S, Bingel U, Forkmann K. Does pain modality play a role in the interruptive function of acute visceral compared with somatic pain? *Pain*. 2022;163(4):735-44. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002418. PMID: 34338242.
37. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098-110. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5. PMID: 34062144.
38. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*. 2019;131(3):185-98. DOI: 10.1080/00325481.2019.1574403. PMID: 30700198.
39. Popkirov S, Enax-Krumova EK, Mainka T, Hoheisel M, Hausteiner-Wiehle C. Functional pain disorders – more than nociceptive pain. *NeuroRehabilitation*. 2020;47(3):343-53. DOI: 10.3233/NRE-208007. PMID: 32986624.
40. Yoo YM, Kim KH. Current understanding of nociceptive pain. *Korean J Pain*. 2024;37(2):107-18. DOI: 10.3344/kjp.23326. PMID: 38504389; PMCID.
41. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2. PMID: 28205574.
42. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9. DOI: 10.1126/science.288.5472.1765. PMID: 10846153.
43. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001;65(12):1378-82. PMID: 11780656.
44. Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ, Serhan CN, Ji RR. Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain. *Neuron*. 2018;100(6):1292-311. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.11.009. PMID: 30571942.
45. Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Man Ther*. 2003;8(3):130-40. DOI: 10.1016/s1356-689x(03)00051-1. PMID: 12909433.
46. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1-32. DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135531. PMID: 19400724.
47. Семкович Я, Дмитрієв Д. Візуально-аналогова шкала як інструмент оцінки якості життя (PEDIQL™) та емоційного стресу у дітей після операцій на передній черевній стінці. Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. 2022;2(99):41-8. DOI: 10.25284/2519-2078.2(99).2022.265838.
48. Abbey J, Piller N, De Bellis A, Esterman A, Parker D, Giles L, Lowcay B. The Abbey pain scale: a 1-minute numerical indicator for people with end-stage dementia. *Int J Palliat Nurs*. 2004;10(1):6-13. DOI: 10.12968/ijpn.2004.10.1.12013. PMID: 14966439.
49. Prazak KA, Lester PE, Fazzari M. Evaluation of physician assistant student knowledge and perception of competence in palliative symptom management. *J Allied Health*. 2014;43(4):e69-74. PMID: 25433191.
50. De Witt Jansen B, Brazil K, Passmore P, Buchanan H, Maxwell D, McIlfactrick SJ, et al. Nurses' experiences of pain management for people with advanced dementia approaching the end of life: a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2017;26(9-10):1234-44. DOI: 10.1111/jocn.13442. PMID: 27324751.

51. Hooten WM. Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(7):955-70. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.04.029. PMID: 27344405.
52. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):17-24. DOI: 10.1093/bja/aen103. PMID: 18487245.
53. LaFrance WC Jr. 'Hysteria' today and tomorrow. *Front Neurol Neurosci.* 2014;35:198-204. DOI: 10.1159/000360064. PMID: 25273501.
54. Carota A, Calabrese P. Hysteria around the world. *Front Neurol Neurosci.* 2014;35:169-80. DOI: 10.1159/000360062. PMID: 25273499.
55. Prabhu A, Abaid B, Sarai S, Sumner R, Lippmann S. Munchausen Syndrome. *South Med J.* 2020;113(4):198-200. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000001079. PMID: 32239233.
56. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl11:S240-52. DOI: 10.1002/acr.20543. PMID: 22588748.
57. Reed MD, Van Nostran W. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(3):241-4. DOI: 10.1002/jcph.250. PMID: 24374753.
58. He S, Renne A, Argandykov D, Convissar D, Lee J. Comparison of an Emoji-Based Visual Analog Scale with a Numeric Rating Scale for Pain Assessment. *JAMA.* 2022;328(2):208-09. DOI: 10.1001/jama.2022.7489. PMID: 35819433.
59. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs.* 1997;23(3):293-7. PMID: 9220806.
60. Ріга ОО, Гончарь МО, Коновалова НМ, Орлова НВ. Оцінювання болю за шкалою г-FLACC у невербальних дітей раннього віку з паралітичними синдромами. Міжнародний журнал реабілітаційної та паліативної медицини. 2017;1-2(5-6):69-73. Доступно на: https://med-expert.com.ua/journals/ua/publishing-activity-uk/reabilitatsiya-i-paliativnaya-meditsina-publishing-activity-uk/reabilitacija-ta-paliativna-medicina-prm-0102-2017/#dfli- df_18208/69/
61. Matsuishi Y, Hoshino H, Shimojo N, Enomoto Y, Kido T, Hoshino T, et al. Verifying the validity and reliability of the Japanese version of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) Behavioral Scale. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194094. DOI: 10.1371/journal.pone.0194094. PMID: 29534083.
62. Elman I, Zubieta JK, Borsook D. The missing p in psychiatric training: why it is important to teach pain to psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(1):12-20. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.174. PMID: 21199962.
63. Ho PT, Li CF, Ng YK, Tsui SL, Ng KF. Prevalence of and factors associated with psychiatric morbidity in chronic pain patients. *J Psychosom Res.* 2011;70(6):541-7. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.10.006. PMID: 21624577.
64. International Association for Hospice and Palliative Care. USA. Available at: <https://hospicecare.com> [accessed 20 Mar 2024].
65. Давидович ОВ, Копча ВС, Маслій КО. Фармакотерапія больового синдрому. Рациональна ФармакоТерапія. 2011;4(21):66-8. Доступно на: [https://rpht.com.ua/ua/archive/2011/4\(21\)/pages-66-68/farmakoterapiya-bolovogo-sindromu](https://rpht.com.ua/ua/archive/2011/4(21)/pages-66-68/farmakoterapiya-bolovogo-sindromu)

66. Tiffany FR, Twycross R, Ventafridda VV, van Dam F, Gelber R, Stanley K, et al. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986. 79 p. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf
67. Mejin M, Keowmani T, Rahman SA, Liew J, Lai J, Chua M, Wan IC. Prevalence of pain and treatment outcomes among cancer patients in a Malaysian palliative care unit. *Pharm Pract (Granada)*. 2019;17(1):1397. DOI: 10.18549/PharmPract.2019.1.1397. PMID: 31015879.
68. Langlois P, Perrochon A, David R, Rainville P, Wood C, Vanhauzenhuysse A, et al. Hypnosis to manage musculoskeletal and neuropathic chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;135:104591. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104591. PMID: 35192910.
69. McKittrick ML, Connors EL, McKernan LC. Hypnosis for Chronic Neuropathic Pain: A Scoping Review. *Pain Med*. 2022;23(5):1015-26. DOI: 10.1093/pm/pnab320. PMID: 34718772.
70. Melf-Marzi A, Bohringer B, Wiehle M, Hausteiner-Wiehle C. Modern Principles of Diagnosis and Treatment in Complex Regional Pain Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(51-52):879-86. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0358. PMID: 36482756.
71. Bicego A, Rousseaux F, Faymonville ME, Nyssen AS, Vanhauzenhuysse A. Neurophysiology of hypnosis in chronic pain: A review of recent literature. *Am J Clin Hypn*. 2022;64(1):62-80. DOI: 10.1080/00029157.2020.1869517. PMID: 34748463.
72. Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Giummarra MJ. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*. 2016;157:7-29. PMID: 26431423. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000360.
73. National Center for Complementary and Integrative Health. National Institute of Health. US Government. Official cite: <https://www.nccih.nih.gov> [accessed 20 Mar 2024].
74. National Institute of Health. US Government. Official cite: <https://www.nih.gov> [accessed 20 Mar 2024].
75. Mitlehner W. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(33-34):566. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0183. PMID: 36422873.
76. Dydyk AM, Sizemore DC, Haddad LM, Lindsay L, Porter BR. NP Safe Prescribing of Controlled Substances While Avoiding Drug Diversion. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 33232099.
77. Iverson NR, Lau CY, Abe-Jones Y, Fang MC, Kangelaris KN, Prasad P, et al. Evaluation of a novel metric for personalized opioid prescribing after hospitalization. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244735. DOI: 10.1371/journal.pone.0244735. PMID: 33382802.
78. Mitlehner W. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(33-34):566. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0183. PMID: 36422873.
79. Schmidt M, Fosbol EL, Torp-Pedersen C, Olsen AS, Christensen B, Gislason GH. [Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment]. *Ugeskr Laeger*. 2016;178(52):V08160612. PMID: 28041549. [In Danish].
80. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):131-4. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0039. PMID: 33762373.
81. Obarzanek L, Wu W, Tutag-Lehr V. Opioid Management of Dyspnea at End of Life: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 2023;26(5):711-26. DOI: 10.1089/jpm.2022.0311. PMID: 36453988.

82. Horn DB, Vu L, Porter BR, Sarantopoulos K. Responsible Controlled Substance and Opioid Prescribing. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 34283451.
83. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. 2023 Apr 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30726003.
84. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res.* 2018;11:2587-601. DOI: 10.2147/JPR.S170269. PMID: 30464578.
85. Kiyatkin EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology.* 2019;151:219-26. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.02.008. PMID: 30735692.
86. Shevchenko AS. Rehabilitation programs for drug addicts and HIV-infected patients in the USA and Ukraine. Materials of the 2nd Regional scientific and practical conference "Prevention and treatment of HIV/AIDS, sexually transmitted diseases and drug addiction in the Kharkov region" (Ukraine, Kharkov, 2002, December 21). 2002;2(2):20-3. DOI: 10.5281/zenodo.3594199.
87. Shevchenko AS. Social support in drug rehabilitation programs in the United States and Ukraine. Information Digest of the AIDS Foundation East-West "Harm Reduction Program for Drug Use". 2002;(9):54-61. DOI: 10.5281/zenodo.3339918.
88. Holovanova IA, Shevchenko AS. The issue of patient-oriented organization of palliative and hospice care in Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine.* 2021;90(2):21-7. DOI: 10.35339/ekm.2021.90.2.hos.
89. Nesterenko VH, Peresyphkina TV, Shevchenko OS, Sarkhadova II. Palliative and hospice care in the Kharkiv region in the first year of the war. *Ukraine. Nation's Health.* 2023;73(3):106-12. DOI: 10.32782/2077-6594/2023.3/18.
90. Riga O, Marston J, Khaustov M, Myasoedov V, Penkov A, Marabyan R. Aspects of the development of the program of palliative assistance for children of the Kharkiv Region through the challenges of the military conflict. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 2023; 13(3(49):5-10. DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.1.
91. Wolf A. How Palliative and Hospice Care are Organized in Ukraine (Review). *Clinical Social Work and Health Intervention.* 2017;8(4):99-106. DOI: 10.22359/cswhi_8_4_14.
92. Lekhan VM. Retrospective analysis of the construction of the national system of hospice and palliative care in Great Britain. 2024;11(1):5p. In press. DOI: 10.35339/ic.11.1.lvm.
93. Volf O. Futuristic aspects in the sphere of social policy towards seriously ill persons in Ukraine, Great Britain and Australia in 2030–2040. *Social and Human Sciences. Polish-Ukrainian scientific journal.* 2019;04(24):3p. Available at: <http://surl.li/uksp>
94. Rastvorov OA, Yasynskyi RM, Mironchuk YV (compl.) Organization of palliative and hospice care worldwide and in Ukraine: Handbook. Zaporizhzhia, 2023. 76 p. Available at: <http://surl.li/ukson>
95. Danyluk K. State management of palliative and hospital assistance in Ukraine: organizational mechanism. *State administration.* 2020;14(1-2):56-64. DOI: 10.46922/2306-6806-2020-1-2(14)-56-64.
96. Holovanova IA, Shevchenko AS. Evaluation of packaged funding programs for palliative and hospice care by the National Health Service of Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine.* 2021;90(4):45-52. DOI: 10.35339/ekm.2021.90.4.hos.

97. Arthur JA, Reddy A, Smith U, Hui D, Park M, Liu D, et al. Practices and perceptions regarding intravenous opioid infusion and cancer pain management. *Cancer*. 2019;125(21):3882-9. DOI: 10.1002/cncr.32380. PMID: 31291011.

Nesterenko V.G.

THE CONTROLLABILITY OF PAIN IN PALLIATIVE MEDICINE AS A FACTOR IN THE MEDICAL AND SOCIAL IMPACT ON THE PATIENTS' QUALITY OF LIFE OF AT THE END-OF-LIFE

Availability and adequacy of analgesia is one of the factors that significantly influence the quality of life of palliative patients. At the current stage of development, the system of palliative and hospice care in Ukraine will not provide clear pain relief for the majority of patients. We conducted a study of PubMed and Google Scholar's sources and legal acts of Ukraine at the list and content of pain management in palliative patients, which should be considered in their work by medical and social workers providing palliative care, as well as health care managers. We proposed to expand the scientific discussion about types of pain and their corresponding analgesia. The study of regulatory documentation on the palliative care in Ukraine and the protocol for the treatment of chronic pain in palliative patients revealed their compliance with modern protocols and rules of systems with developed systems of palliative care. However, we also found that the practical implementation of the existing rules varies significantly in the direction of their non-enforcement. We came to a conclusion about the need to expand the use of narcotic and non-narcotic pain relievers in Ukrainian palliative medicine, to strengthen the material and technical base of hospices and to eliminate their staff shortage. The article covers a number of issues of the pathophysiology of pain. We determined that both the causes of pain and its perception, which can be evaluated on several scales in points, are important in the issue of pain perception by palliative patients. We came to the conclusion that an adequate reaction of patients to pain simplifies the diagnosis and the appointment of adequate treatment, and an excessive and "stoic" reaction complicates them. We noted that the treatment of chronic pain involves the use of drug therapy, hypnosis, cognitive-behavioral therapy, physical exercises, and physiotherapeutic procedures.

Keywords: *chronic pain, nociception, pharmacotherapy, narcotic analgesics, non-narcotic analgesics.*

Надійшла до редакції 15.02.2024

Відомості про автора:

Нестеренко Валентина Геннадіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: vh.nesterenko@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-3773-9525.

UDC: 614.216:616-039.75]-009.7-085.212.7(477)


THE IMPORTANCE OF MEDICAL CANNABIS FOR SOLVING THE PROBLEM OF PROVIDING ANALGESIA TO PALLIATIVE PATIENTS IN UKRAINE

Lekhan V.M.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

One of the ways to solve the problem of pain relief for palliative patients in Ukraine is to expand the arsenal of painkillers through the use of medical cannabis. In many palliative diseases, cannabis is able to alleviate other symptoms that accompany patients with incurable diseases at the end of their lives: nausea, lack of appetite, seizures, anxiety, depression. The procedure for the legalization of medical cannabis in Ukraine is coming to an end, which is a timely decision of the legislators and the government. Before the full-scale medical cannabis war, 2.3 million patients were needed. Since its inception, this need has increased to 5.5–6 million. The Ukrainian agricultural market and the pharmaceutical industry will eventually be able not only to provide the country with the necessary amount of plant raw materials for the production of medicines and other cannabis products, but also to earn profits from exports, providing part of the growing demand for cannabis in Europe in other countries of the world. But this will require good conditions for investors and a consistent state policy in the adoption of by-laws and the practical implementation of already adopted laws. The medical effects of herbal cannabis and preparations containing it depend on the content of the narcotic TetraHydroCannabinol (THC) and the non-narcotic CanaBiDiol (CBD). Consumer preferences for recreational cannabis are gradually flooding the market with high-THC, low-CBD herbal cannabis, which increases the risk of faster addiction, the frequency and severity of cannabis side effects such as psychotic disorders and cardiovascular crises. Ukraine needs to be prepared for the increase in the use of illicit recreational cannabis along with the increase in the use of medical cannabis, including among children and adolescents, and to counter these phenomena. But even despite these risks, significant positive medical and social consequences can be expected from the legalization of medical cannabis for palliative patients and war victims with post-traumatic stress disorders.

Keywords: *chronic pain, hospices, narcotic painkillers, non-narcotic painkillers, PTSD.*

	<p>Цитуйте українською: Лехан ВМ. Значення медичного канабісу для вирішення проблеми забезпечення знеболенням паліативних хворих в Україні. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):87-93. DOI: 10.35339/ekm.2024.93.1.lvm. [Англійською].</p>
	<p>Cite in English: Lekhan VM. The importance of medical cannabis for solving the problem of providing analgesia to palliative patients in Ukraine. Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(1):87-93. DOI: 10.35339/ekm.2024.93.1.lvm.</p>

Архівовано (Archived): <https://doi.org/10.5281/zenodo.12690535>

In Ukraine, the problem of depriving palliative patients of chronic pain is unresolved [1–3], which negatively affects the quality of life of patients. One of the possible solutions is to expand the arsenal of painkillers due to medical cannabis, which also has a sedative, anti-nausea effect, reduces intraocular pressure, which is important for the treatment of glaucoma. Medical cannabis can significantly alleviate the chronic pain of approximately 1 million cancer patients in the country after chemotherapy, restore their appetite, which is absent due to intoxication, and reduce the convulsive manifestations of the disease. Professional medical associations of the world are in favor of expanding the study of the effects of cannabis and recognize its great therapeutic potential.

The use of cannabis to relieve physical and mental pain is over 5,500 years old. Thus, the rite of smoking cannabis at funerals among the Scythians helped to reduce the sense of loss. In ancient India, Greece, and Rome, cannabis was used to treat fever, leprosy, gout, arthritis, and dysentery. In the modern world, the medical effects of cannabis have been studied in relation to Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, multiple sclerosis, amniotrophic lateral sclerosis, HIV/AIDS, cancer and many other diseases. In most countries of the world, in connection with the need to fight against the illegal circulation of narcotic substances, a ban on the cultivation of cannabis was introduced by the middle of the 20th century. However, later some countries legalized its use for medical purposes. And some countries (the USA, the Netherlands, Canada, Uruguay, Mexico) are also for recreation. According to UN data, as of 2015, there were more than 181 million cannabis users in the world [4].

The history of attempts to legalize cannabis for medical purposes in Ukraine dates back three decades. For a long time, the conservatism of society, the opposition

of tobacco companies, the inconsistency of medical reform, and other factors stood in the way of legalization. The last attempt of the lawmakers in 2022 led to the legalization of medical cannabis in Ukraine, but it will remain prohibited for recreational purposes. Patients will receive it via electronic prescriptions. Only legal entities that have a license and a GMP certificate will be able to grow cannabis. They must provide round-the-clock video surveillance of a closed greenhouse for growing raw materials, control the movement of each hemp bush with an individual code from the producer to the patient. In December 2021, 60 out of 149 pharmaceutical manufacturers of Ukraine declared their readiness to produce cannabis preparations under such conditions. But it is likely that the first preparations with a cannabis content of 0.3% of Ukrainian production will be made from foreign raw materials [5].

But later, Ukraine will be able to make a profit from the trade of technical hemp due to the quota volume of sales to EU countries (every fifth grown kilogram) and also without restrictions from sales to countries that do not have quotas. It is also possible to export medical cannabis (marijuana) with a high TetraHydroCannabinol (THC) content [6]. According to the calculations of business analysts, the profitability of growing hemp in Ukraine can reach 50%, the income from each hectare of land is 500–2000 USD. At the same time, Ukraine can satisfy a significant part of the European cannabis market, which has been growing rapidly for the past 10 years. In general, provided that growth rates are maintained, this market will reach an annual turnover of 115.7 billion euros by 2028.

On the eve of the completion of the legalization procedure in Ukraine, we must study the possible social consequences of increasing the consumption of cannabis. First, there is a risk of increased recreatio-

nal consumption, including by young people. The second, it is the risk of consuming cannabis together with alcohol. Thirdly, it is insufficient experience of medical professionals who will meet more patients who use medical and recreational cannabis, but will not have the appropriate training to work with such patients. To forecast events related to the consequences of the legalization of medical cannabis in Ukraine, it is advisable to also take into account the experience of other countries that legalized cannabis earlier.

The effect of cannabis on the human body is mostly determined by the narcotic substance TetraHydroCannabinol (THC). Plants of the hemp family (*Cannabaceae*) contain over hundreds of phytocannabinoids that enhance each other's effects and stimulate the endocannabinoid system. The human endocannabinoid system regulates metabolism, individual links of immunity, appetite, fertility, pain sensation, mood, emotions, memory, coordination of movements [7]. In a study by de Melo Reis R.A. et al. (2021) [8] determined the relationship between the operation of this system and the quality of human life.

When using cannabis recreationally, it is necessary to take into account the risks of its side effects: the appearance of symptoms of anxiety, depression, hallucinations, the development of addiction, the risks of vascular crises and respiratory arrest. These risks increase with higher THC content in marijuana [9]. According to the meta-analysis of Cascini F. et al. (2012) [10] THC content in cannabis is on average 5%, but the maximum content can reach 15–17%. Such a concentration is extremely dangerous. Especially if at the same time as the high content of THC in the plant there is a low content of non-narcotic CanaBi-Diol (CBD), which mitigates the negative effect of THC. Quite often, the selection of cannabis crops is aimed specifically at increasing the THC content, which is often

accompanied by a decrease in the CBD content [11]. The recreational marijuana market is responding quickly to user preferences. An analysis of marijuana offered by "coffeeshops" in the Netherlands (2014) [12] revealed an average content of THC in herbal cannabis at the level of 15%, CBD – 1%. The shift in consumer preferences towards cannabis with a higher THC content indicates an increase in the risks of its recreational use in the WHO European Region. As of 2012, cannabis was the top drug for which users sought medical attention for the first time in the region.

In the countries of Oceania (Australia, New Zealand) since the beginning of the century, a similar trend of increasing demand for cannabis with a higher THC content and lower CBD content has been noted. This is associated with an increase in the number of psychoses and a decrease in fertility [13]. In the US, THC content in illicit cannabis has gradually increased from 3.7% in 1993 to 12.6% in 2013 due to increased circulation of sinsemilla. An increase in the number of hospitalizations caused by drug use has been associated with the change in cannabis user preferences [14].

In palliative medicine, the analgesic, anti-nausea, anxiolytic, antidepressant and anticonvulsant effects of cannabis are necessary. Before the full-scale war in Ukraine, 2.3 million patients needed medical cannabis. Most of them were palliative patients with chronic pain. During the war, the number of patients requiring cannabis tripled from military and civilian patients with Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) [15]. PTSD encourages risky behavior, abuse of psychoactive substances, increases the risk of hypertension, angina pectoris, stomach ulcers, gastritis, arthritis, and depression. In turn, deaths from cardiovascular and oncological diseases increase more than 1.5 times.

Medical risks from the use of cannabis with a high THC content support the scien-

tific debate in the world about the feasibility of legalization and influence government restrictions [16]. As of mid-2023, this discussion has led to the identification of benefits over risks in Ukraine and in 55 other countries around the world. What is important is the relatively low cost of cannabis with sufficient potential for pain relief. The pain relief needs of palliative patients in low- and middle-income countries are easier to meet with domestically produced drugs, which in many countries makes it easier to obtain budget funding.

In Ukraine, the assessment of the need for medical cannabis correlates with the assessment of the need for hospice and palliative care by Nesterenko V.G. et al. (2021–2023), which is also several times more than the actual coverage of patients [17–19]. From a formal point of view, in order to legalize cannabis, it will be removed from the register of prohibited substances and registered in the register of substances under strict control. The development and registration of new dosage forms and medical preparations containing cannabis with a defined list of indications for use will take place. Cannabis will begin to be used for medical, industrial, scientific and technical purposes. It is also planned to include drugs containing cannabis in the list of drugs of the "Affordable Medicines" program with reimbursement of part or all of their cost by the National Health Service of Ukraine [20].

As already mentioned, among the risks of using cannabis, the occurrence of addiction is mentioned, which is less compared to opiates [21]. Teenagers are a risk group for the rapid onset of addiction, so age restrictions on the sale of cannabis exist in all countries that have legalized it. Other possible risks in young cannabis users are also vascular crises (strokes and heart attacks), psychotic disorders (with the occurrence of hallucinations), reduced learning ability [22; 23].

The legalization of marijuana in the years 2010–2020 in the United States led to an increase in its smoking by children and adolescents. Jones E.L. & Rozenman M. (2024) emphasize [24] that the recreational use of cannabis by young people reduces their chances of employment, obtaining higher education, and having children. In addition, early initiation of marijuana smoking correlates with aggressive behavior and more delinquency. Despite the strong focus on youth cannabis use, the majority of cannabis users in Europe and North America are middle-aged and older. The study of Orhurhu V. et al. (2020) [25] on cannabis consumption in the United States showed a high adherence to the drug in patients over 45 years of age, with low-income households, women, tobacco dependents, patients after trauma and failed spine surgery. A decrease in cannabis adherence has also been reported in patients who consistently take opioids for pain relief. The study was conducted in the period 2011–2015 on a large number of patients (248 thousand people) and with high reliability of results (from $p < 0.0001$ to $p = 0.03$).

Among all the studies on the risks of cannabis use, the most famous is the work of Nutt D.J. et al. (2010) [26], in which the total harm from the use of various psychoactive substances is compared. According to the results of the study, this harm is less from the use of cannabis compared to tobacco and cocaine by approximately $\frac{1}{4}$, compared to heroin – by $2\frac{3}{4}$, compared to alcohol – by 3.5 times. In addition, in a state of cannabis intoxication, its users are approximately 10 times less likely to show aggression towards others, than in the case of alcohol intoxication.

Conclusions

The study of the medical properties of cannabis allows us to consider it a promising tool for solving the problem of insufficient analgesia in palliative patients in low- and middle-income countries. The

legalization of medical cannabis in Ukraine is timely and expected both by the medical community and by patients with chronic pain, Alzheimer's, Parkinson's, multiple sclerosis, epilepsy, cancer patients, etc. Growing cannabis is a promising area of agricultural and pharmaceutical business in

Ukraine. The issue of growing cannabis and the production of drugs containing it should be subject to strict control. An increase in the recreational use of cannabis, especially by children and adolescents, cannot be allowed.

Conflict of interest is absent.

References

1. Holovanova IA, Shevchenko AS. Determination of the main needs of palliative patients and ways of their provision in the healthcare system of Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine*. 2021;90(3):88-94. DOI: 10.35339/ekm.2021.90.3.hos.
2. Lekhan VM. Retrospective analysis of the construction of the national system of hospice and palliative care in Great Britain. *Inter Collegas*. 2024;11(1):5p. In press. DOI: 10.35339/ic.11.1.lvm.
3. Nesterenko VG. On the procedure for providing palliative and hospice care in Ukraine. *Medicine Today and Tomorrow*. 2021;90(2):57-62. DOI: 10.35339/msz.2021.90.2.nes. [In Ukrainian].
4. United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report, 2015*. Vienna: UNODC; 2015. 162 p. Available at: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf
5. Draft Law on Regulation of the Circulation of Cannabis Plants for Medical, Industrial Purposes, Scientific and Scientific-Technical Activities to Create Conditions for Expanding Patients' Access to Necessary Treatment of Oncological Diseases and Post-Traumatic Stress Disorders Acquired as a Result of War. Verkhovna Rada (Parliament) of Ukraine. Bills. Available at: <https://itd.rada.gov.ua/billInfo/Bills/Card/39783> [Accessed 20 Mar 2024]. [In Ukrainian].
6. Marchuk S. Prospects of the medical cannabis market for entrepreneurs. Legal Company "Main Business Partner", 13 Nov 2023 [Internet]. Available at: <http://surl.li/nbwlgls> [accessed 20 Mar 2024]. [In Ukrainian].
7. Murillo-Rodríguez E (ed.). *The Endocannabinoid System*. USA: Academic Press (Elsevier); 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-809666-6.01001-7.
8. de Melo Reis RA, Isaac AR, Freitas HR, de Almeida MM, Schuck PF, Ferreira GC, et al. Quality of Life and a Surveillant Endocannabinoid System. *Front Neurosci*. 2021;15:747229. DOI: 10.3389/fnins.2021.747229. PMID: 34776851.
9. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraitetta S, Trotta A, Bonomo M, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):233-8. PMID: 26359901. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00117-5.
10. Cascini F, Aiello C, Di Tanna G. Increasing delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) content in herbal cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Curr Drug Abuse Rev*. 2012;5(1):32-40. DOI: 10.2174/1874473711205010032. PMID: 22150622.
11. Jansen AM (ref.). The economics of cannabis cultivation in Europe. Phenomenon of "import substitution". *Proceedings of the 2nd European Conference on Drug Trafficking and Law Enforcement (Paris, 26–27 Sep 2002)*. Available at: www.cedro-uva.org/lib/jansen.economics.html

12. Rigter S, Niesink R. THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandsecoffeeshop, 2013–2014 [THC concentrations in weed, Dutch weed and hashish in Dutch's coffee shop]. Utrecht: Netherlands Institute of Mental Health and Addiction (Trimbos Instituut); 2014. [In Dutch].
13. Knight G, Hansen S, Connor M, Poulsen H, McGovern C, Stacey J. The results of an experimental indoor hydroponic Cannabis growing study, using the 'Screen of Green' (ScrOG) method-Yield, tetrahydrocannabinol (THC) and DNA analysis. *Forensic Sci Int.* 2010;202(1-3):36-44. DOI: 10.1016/j.forsciint.2010.04.022. PMID: 20462712.
14. Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, et al. Potency trends of Δ^9 -THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci.* 2010;55(5):1209-17. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2010.01441.x. PMID: 20487147.
15. The impact of war on mental health is enormous (Victor Lyashko). Ministry of Health of Ukraine, 7 Jun 2022 [Internet]. Available at: <http://surl.li/cmhhyk> [accessed 20 Mar 2024]. [In Ukrainian].
16. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*;374:n1034. DOI: 10.1136/bmj.n1034. PMID: 34497047.
17. Nesterenko VG. The need for palliative and hospice care in Ukraine in 2018–2020. *Medicine Today and Tomorrow.* 2021;90(3):43-52. DOI: 10.35339/msz.2021.90.3.nes. [In Ukrainian].
18. Bulyha K, Bulyha O. The use of information technologies for analysis of epidemiological situation. *Digital Platform: Information Technologies in Sociocultural Sphere.* 2020;3(2):161-9. DOI: 10.31866/2617-796x.3.2.2020.220590. [In Ukrainian].
19. Holovanova IA, Shevchenko AS. The issue of patient-oriented organization of palliative and hospice care in Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine.* 2021;90(2):21-7. DOI: 10.35339/ekm.2021.90.2.hos.
20. Holovanova IA, Shevchenko AS. Evaluation of packaged funding programs for palliative and hospice care by the National Health Service of Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine.* 2021;90(4):45-52. DOI: 10.35339/ekm.2021.90.4.hos.
21. Grinspoon P. Medical marijuana. *Harvard Health Blog*, 10 Apr 2020 [Internet]. Available at: <https://www.health.harvard.edu/blog/medical-marijuana-2018011513085> [accessed 20 Mar 2024].
22. Dugas EN, Sylvestre MP, Ewusi-Boisvert E, Chaiton M, Montreuil A, O'Loughlin J. Early Risk Factors for Daily Cannabis Use in Young Adults. *Can J Psychiatry.* 2019;64(5):329-37. DOI: 10.1177/0706743718804541. PMID: 30373372.
23. Hill S, Shanahan L, Costello EJ, Copeland W. Predicting Persistent, Limited, and Delayed Problematic Cannabis Use in Early Adulthood: Findings From a Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(11):966-74.e4. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.08.012. PMID: 29096779.
24. Jones EL, Rozenman M. Social Evaluation in Emerging Adults: Associations with Interpretation Bias and Perceived Social Support. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2024 Feb 8. DOI: 10.1007/s10578-023-01663-1. PMID: 38329648.
25. Orhurhu V, Urits I, Olusunmade M, Olayinka A, Salisu Orhurhu M, Uwandu C, et al. Cannabis Use in Hospitalized Patients with Chronic Pain. *Adv Ther.* 2020;37(8):3571-83. DOI: 10.1007/s12325-020-01416-9. PMID: 32632850.

26. Nutt DJ, King LA, Phillips LD; Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010;376(9752):1558-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61462-6. PMID: 21036393.

Лехан В.М.

ЗНАЧЕННЯ МЕДИЧНОГО КАНАБІСУ ДЛЯ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗНЕБОЛЕННЯМ ПАЛІАТИВНИХ ХВОРИХ В УКРАЇНІ

Одним з шляхів вирішення проблеми знеболення у паліативних пацієнтів в Україні є розширення арсеналу знеболюючих засобів за рахунок використання медичного канабісу. При багатьох паліативних захворюваннях канабіс здатний пом'якшити й інші симптоми, що супроводжують пацієнтів із невиліковними захворюваннями наприкінці їх життя: нудоти, відсутності апетиту, судом, тривоги, депресії. Це коротке наукове повідомлення написано у час, коли процедура легалізації медичного канабісу в Україні добігає кінця, що є своєчасним рішенням законодавців та уряду. До повномасштабної війни медичного канабісу потребували 2,3 млн пацієнтів. Від її початку ця потреба збільшилася до 5,5–6 млн. Український сільськогосподарський ринок та фармацевтична індустрія згодом зможуть не тільки забезпечити країну необхідною кількістю рослинної сировини для виробництва ліків та інших виробів із канабісу, але й зможе отримувати прибуток від експорту, забезпечивши частину зростаючого попиту на канабіс у Європі на інших країнах світу. Але для цього будуть потрібні хороші умови для інвесторів та послідовна державна політика у прийнятті підзаконних актів та практичній реалізації у життя вже прийнятих законів. Медичні ефекти трав'яного канабісу та препаратів з його вмістом залежать від вмісту наркотичного Тетрагідроканабіолу (ТГК) та ненаркотичного Канабі-Діолу (КБД). Вподобання споживачів рекреаційного канабісу призводять до поступового наповнення ринку трав'яним канабісом із підвищеним вмістом ТГК та зниженим вмістом КБД, що підвищує ризики швидшого звикання, частоти появи та сили прояву таких побічних дій препаратів канабісу як психотичні розлади та серцево-судинні кризи. Україні потрібно бути готовою до збільшення вживання забороненого рекреаційного канабісу разом із збільшенням використання медичного канабісу, у тому числі серед дітей та підлітків, та протистояти цим явищам. Але навіть попри ці ризики можна очікувати значних позитивних медико-соціальних наслідків від легалізації медичного канабісу для паліативних хворих та постраждалих від війни із посттравматичними стресовими розладами.

Ключові слова: *хронічний біль, хоспіси, наркотичні знеболювальні, ненаркотичні знеболювальні, ПТСР.*

Надійшла до редакції 23.01.2024

Information about the author:

Lekhan Valery M. – MD, DMedSc, Professor of the Department of Social Medicine, Public Health and Health Care Management, Dnipro State Medical University.

Postal address: Ukraine, 49044, Dnipro, Yavornytskyi Ave., 24.

E-mail: v.n.lexan@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2953-3292.

Хірургія

УДК: 616.5-001.17-085.322-085.454.1(048.8)

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ ЯК ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПІКОВИХ РАН (огляд літератури)

Єрмоленко Т.І., Шаповал О.М.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Показано існування проблеми лікування опікових ран не тільки в Україні, але і в світі. Аналіз номенклатури м'яких лікарських форм для лікування опікових ран, дозволених для використання в Україні, свідчить про те, що жодна з них не містить кверцетин. Продемонстровано значний інтерес дослідників до вивчення місцевої ранозагоювальної дії кверцетину та його механізмів. Узагальнення отриманих даних дозволяє говорити про те, що флавоноїд кверцетин міститься в багатьох рослинах, та має доказану широку фармакодинаміку, обумовлену особливостями структури молекули. Молекула кверцетину містить фенольну групу та подвійні зв'язки, які беруть участь у зв'язуванні вільних радикалів й іонів перехідних металів під час окиснення та фосфорилування, за рахунок чого кверцетин проявляє потужну антиоксидантну, мембраностабілізуючу та цитопротекторну активності. Ці активності є ланкою в механізмі антиоксидантної, протизапальної, протиалергічної, антимікробної та репаративної дії кверцетину при загоєнні ран, що виникли внаслідок atopічного дерматиту, екземи, холодкових та термічних опіків. Проведений аналіз та узагальнення обґрунтовує актуальність, доцільність та своєчасність пошуку та створення нових м'яких лікарських засобів, що містять кверцетин, для лікування опікових ран.

Ключові слова: флавоноїд кверцетин, мазі та гелі, ранозагоювальна дія, антиоксидантна та цитопротекторна активність.



Цитуйте українською: Єрмоленко ТІ, Шаповал ОМ.

Перспективи використання кверцетину як діючої речовини м'яких лікарських форм для лікування опікових ран (огляд літератури). Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):94-103. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.ish>

Cite in English: Iermolenko TI, Shapoval OM. Prospects of quercetin's using as an active ingredient of soft medicinal forms for the treatment of burns wound (literature review). Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(1):94-103. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.ish> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Шаповал О.М.
✉ Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.
E-mail: om.shapoval@knmu.edu.ua

Corresponding author: Shapoval O.M.
✉ Ukraine, 61022, Kharkiv, Nauky ave., 4.
E-mail: om.shapoval@knmu.edu.ua

Вступ

На сьогодні проблема лікування опікових ран залишається актуальною не тільки в Україні, але й у світі. Так, в Україні щорічно звертаються по екстрену медичну допомогу близько 80 тисяч пацієнтів з опіковими травмами. Щорічно в Україні більше 20 тисяч дорослих та 10 тисяч дітей потребують стаціонарного лікування опікових ран [1; 2]. Частота опікових травм у розвинутих країнах світу сягає один на 1 тисячу населення. У США щорічно близько 200 тисяч людей отримує опіки, половина з них потребує госпіталізації. У Великобританії опіки отримують щорічно близько 250 тисяч людей, з яких 175 тисяч звертались по екстрену стаціонарну допомогу [1; 2]. Одним із засобів консервативного лікування опікових ран є м'які лікарські форми у вигляді мазей, кремів, гелів, бальзамів тощо з ранозагоювальними, антисептичними та/або антимікробними властивостями [3–10]. Аналіз номенклатури м'яких лікарських форм для лікування опікових ран, дозволених для використання в Україні, свідчить про те, що жодна з них не містить кверцетин, який за рахунок антиоксидантних, мембраностабілізуювальних, антиапоптичних та цитопротекторних властивостей, на наш погляд, є перспективним для створення препаратів ранозагоювальної терапії. Зважаючи на вищевикладене, пошук та створення нових м'яких лікарських засобів, що містять кверцетин, для лікування опікових ран є актуальним, доцільним та своєчасним.

Мета даної роботи – теоретично обґрунтувати доцільність використання кверцетину як діючого компонента нових м'яких лікарських форм препаратів для лікування опікових ран.

Матеріали та методи

Для досягнення мети проведений аналіз номенклатури м'яких лікарських

форм для лікування ран, у тому числі й опікових, дозволених для використання в Україні, які представлені на українських інтернет-платформах "tabletki.ua" та «Компендіум». Як об'єкт дослідження були обрані наукові літературні джерела інформації на платформах Гугл-академія, Національного (США) центру біотехнологічної інформації (National Center for Biotechnology Information, NCBI) та PubMed щодо застосування флавоноїду кверцетину для лікування ран, зокрема опікових. Використовували такі методи дослідження як аналітичні та узагальнення.

Результати та їх обговорення

Аналіз офіційної номенклатури м'яких лікарських форм для лікування ран, у тому числі і опікових, на сайтах "tabletki.ua" та «Компендіум» показав, що в розділі «Ранозагоювальні препарати» представлено 248 найменувань, з яких м'яких лікарських форм у вигляді мазей, гелів, кремів, бальзамів, фітобальзамів та паст – 150, з них тих, що містять активні компоненти рослинного походження – 36, та жодна з них не містить кверцетин. Але препарати, що містять кверцетин, присутні на фармацевтичному ринку України у вигляді лікарських форм для парентерального («Корвітин») та перорального (таблетки жувальні «Квертин» та гранули «Кверцетин») застосування при терапії гострих та хронічних серцево-судинних захворювань, для запобігання ерозивно-виразковим ураженням верхніх відділів травного тракту, спричинених прийомом нестероїдних протизапальних засобів, місцевих променевих уражень після рентген- та гамма-променевої терапії та їх профілактики, для лікування пародонтозу, ерозивно-виразкових захворювань слизової оболонки ротової порожнини тощо [11]. Ретельний аналіз показав до застосування цих препаратів показав, що для місцевого лікування опікових

ран вони не застосовуються [11]. Отже, наступним завданням нашої роботи було дослідити результати досліджень вчених різних країн, опублікованих на платформах NCBI та PubMed щодо застосування флавоноїду кверцетину для лікування ран, зокрема опікових.

Кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагідрокси-флавіон) є відомим представником класу флавонолів та один із п'яти підкласів флавоноїдних сполук, який у великій кількості присутній в овочах і фруктах, таких як яблука, цибуля, ягоди, червоний виноград, капуста, броколі, вишні, чай та ін. [12–14]. Назва кверцетин походить від латинської назви дубу – *Quercus*, бо вперше був виділений з кори дуба у 19 сторіччі та до сьогодні представляє широкий науковий інтерес для дослідження його фармакологічних властивостей. Майже столітня історія фармакологічного вивчення кверцетину дозволяє говорити про його багатогранні властивості, – антиоксидантні, проти-запальні, антиканцерогенні, противірусні, психостимулюючі, кардіопротекторні, нейропротекторні, антимікробні, імунорегуляторні, антиалергічні, репаративні, цитопротекторні тощо. Така широка фармакодинаміка кверцетину обумовлена його хімічною структурою, зокрема наявністю та розташуванням в молекулі гідроксильних (-ОН) радикалів, та здатністю впливати на процеси окиснення та фосфорилування [12–14].

В роботі Qi W. et al. [15] підсумовують дані про антиоксидантну активність кверцетину. Зазначено, що антиоксидантний механізм кверцетину *in vivo* в основному опосередковується впливом на глутатіон, сигнальні шляхи трансдукції, активні форми кисню і активність ферментів. Антиоксидантні властивості кверцетину виявляють залежність від концентрації в діапазоні низьких доз, але занадто велика доза антиоксиданту призводить до розвитку

протилежної прооксидантної активності [15].

Вважається, що антиоксидантні властивості кверцетину лежать в основі його здатності стабілізувати мембрани клітин, відновлювати їх функції та чинити цитопротекторну дію, що і проявляється його багатогранною фармакодинамікою. Останніми роками підвищився інтерес дослідників до вивчення місцевої ранозагоювальної дії кверцетину в лікуванні ранового процесу різноманітної етіології.

Вчені на чолі з Polera N. провели дослідження з визначення ролі кверцетину і його природних джерел в лікуванні ран [16]. В цій статті, яка опублікована в 2019 році, наведені дані про очікування збільшення ринку лікування ран до 22,01 мільярда доларів США до 2022 року з 18,35 мільярда доларів США у 2019 році при середньорічному темпі зростання 3,7 %. Зростанню цього ринку сприяє збільшення поширеності хронічних і гострих ран, збільшення частки населення похилого віку, зростання науково-дослідної діяльності та прогрес у галузі досліджень лікування ран. Медикаментозна терапія є ефективною для лікуванні хронічних ран, хоча невирішеною проблемою все ще є пошук ефективного засобу для корекції процесу загоєння ран і подолання хронічного стану рани, з метою уникнути бактеріального інфікування і сильного болю. Традиційні лікарські рослини широко використовуються для лікування ран, а ранозагоювальні властивості різних рослинних екстрактів були оцінені за допомогою досліджень *in vitro* та *in vivo*. Їх фітохімічні компоненти, зокрема кверцетин, демонструють лікувальні властивості при загоєнні ран. Автори зауважили, що кверцетин є перспективним для створення нових препаратів для загоєння ран [16].

Beken B. et al. провели дослідження, та встановили, що кверцетин протидіє

запаленню, окислювальному стресу і погіршенню загоєння ран при моделюванні симптомів атопічного дерматиту на культурі кератиноцитів людини [17]. Автори зазначили, що Атопічний Дерматит (АД) – поширене запальне захворювання шкіри зі складним патогенезом. Природні флавоноїди виявляють сильні протизапальні та антиоксидантні властивості при багатьох захворюваннях людини. У цьому дослідженні вченими було оцінено потенційний терапевтичний ефект кверцетину за впливом на запалення, окислювальний стрес і загоєння ран при моделюванні симптомів атопічного дерматиту на культурі кератиноцитів людини, які обробляли інтерлейкіном (IL-4, IL-13) і фактором некрозу пухлини α для імітації ознак АД *in vitro*. Вчені встановили, що попередня обробка клітин кверцетином значно знизилася експресія IL-1 β , IL-6, IL-8 і стромального лімфопоетину тимуса, спричинених АД, та сильно посилила експресію каталази, супероксиддисмутази-1 (SOD1), SOD2, глутатіонпероксидази та IL-10. Кверцетин сприяв загоєнню ран, індукуючи епітеліально-мезенхімальний перехід, який підтримувався регуляцією експресії мРНК Twist і Snail. Несподівано попередня обробка кверцетином клітин, індукованих АД, посилила експресію мРНК та одночасно знизилася експресія матриксних металопротеїназ 1, 2 та 9. Попередня обробка пригнічувала індуковане АД фосфорилування позаклітинної сигнально-регульованої кінази 1/2/мітоген-активованої протеїнкінази (ERK1/2 MAPK) і експресію ядерного фактора каппа В (NF- κ B), але не змінювало трансдукцію сигналу і фосфорилування активатора транскрипції 6 (STAT6). Отже, автори зробили висновок, що кверцетин може служити потенційною біоактивною речовиною для лікування симптомів, пов'язаних з атопічним дерматитом, завдяки протизапаль-

ній та антиоксидантній активності разом із прискоренням загоєння ран за допомогою трансдукції шляхів ERK1/2 MAPK і NF- κ B [17].

Chang L. et al. дослідили антиоксидантну активність кверцетинвмісних ліпосом у гелі та їх здатність попереджати та лікувати екзему у лабораторних тварин [18]. Автори зауважили, кверцетин може мати терапевтичний ефект при екземі за рахунок антиоксидантної та протизапальної дії. В даний час існує кілька досліджень трансдермального введення антиоксидантних препаратів для лікування шкірної екземи. Мета цього дослідження полягала в тому, щоб отримати кверцетинвмісні ліпосоми в гелі (QU-LG), оцінити їх профілактичний і терапевтичний ефект з визначенням антиоксидантних та лікувальних властивостей на моделі екземи у мишей. QU-LG готували ін'єкційним методом з утворенням кверцетинвмісних ліпосом (QU-L) і рівномірно диспергували в природному розчині натрію карбоксиметилцелюлози (1 % СМС-Na). Було встановлено, що QU-LG пригнічує утворення малонового діальдегіду (MDA) у печінці краще, ніж комерційно доступний крем з дексаметазону ацетату. Порівняно з мишами, які не отримували лікування, миші, які отримували QU-LG, показали статистично значуще зменшення дерматопатологічних симптомів. Результати показали, що QU-LG має хорошу антиоксидантну активність *in vivo* та *in vitro*, і може бути використаний для профілактики та лікування екземи [18].

Zhou L. et al. представили результати вивчення фармакологічних властивостей антибактеріальної пов'язки з електросформованих нановолокон олігосахаридів хітозану/полікапролактону, наповнених ранозагоювальними сполуками рутином та кверцетином для лікування опікових ран [19]. Автори зазначили, що опікова травма створює руйнівний тягар

для здоров'я через неминуче пошкодження структури шкіри, що призводить до підвищеного ризику інфікування. Тому розробка ефективної антибактеріальної ранозагоювальної пов'язки є надзвичайно актуальною. Незважаючи на сприятливу ранозагоювальну дію, лікувальна ефективність фітохімічних сполук кверцетину (Qe) та його похідних обмежена їх поганою розчинністю у воді. Вчені виготовили нову мембрану з нановолокон електроволокна (ENM), що складається з полікапролактону (PCL), олігосахаридів хітозану (COS) і Qe/Rutin (Ru) як потенційну біоактивну пов'язку для загоєння ран. Включення хітозанових олігосахаридів (COS) в каркас PCL в оптимізованому молярному співвідношенні не тільки сприяло покращенню гідрофільності та водопоглинання ENM, але й ефективно збільшило питому поверхню сформованих нановолокон. Зокрема, було протестовано антиоксидантну та антибактеріальну активність нановолоконних мембран, завантажених кверцетином та рутином, і встановлено, що мембрана з кверцетином PCL-COS-Qe показала кращу ефективність серед усіх нановолоконних мембран. Таким чином, розроблені нановолоконні мембрани з кверцетином PCL-COS-Qe мають величезний потенціал як пов'язки для лікування опікових ран [19].

Вченими на чолі з Irfan F. проведено вивчення ролі кверцетину та рутину в посиленні терапевтичного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні опікової рани у щурів, індукованої холодом [20]. В роботі йде мова про те, що холодкові опікові рани відрізняються за своїм патофізіологічним спектром від інших видів опікових ран. Ці рани мають тривалий руйнівний вплив на організм, включаючи гіпертрофічні рубці, контрактуру та некроз. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК)

вважаються перспективними кандидатами для повної регенерації опікових ран. Однак трансплантовані МСК стикаються з проблемою виживання в суворих тканинних умовах. Попередня обробка МСК біоактивними сполуками може підвищити їх виживання та регенеративний потенціал для використання в клінічних цілях. Біоактивні сполуки кверцетин і рутин добре відомі своєю потенційною роллю в лікуванні різних типів шкірних ран завдяки їх протизапальним, противірусним, антицитотоксичним і антиоксидантним властивостям. Це дослідження було спрямоване на оцінку синергетичних ефектів МСК, отриманих з пуповини людини, після їх попередньої обробки біоактивними сполуками кверцетином і рутином на моделі опікової рани у щурів, викликаній холодним агентом рідким азотом. Макроскопічне дослідження рани виявило утворення струпа на 14-й день у контрольній групі, тоді як в групах, які отримували лікування, струп відокремлювався, а тканина рани була значною мірою реконструйована. Порівняння між групами, які отримували лікування, показало, що лікування опікової рани МСК з кверцетином значніше впливало на процес загоєння, ніж МСК з рутином. Гістологічні результати показали посилену регенерацію шарів шкіри разом з волосяними фолікулами в групі кверцетину, тоді як посилення неоваскуляризації було відзначено в обох групах лікування. Профіль генів медіаторів загоєння ран продемонстрував значну активацію IL-5, IL-4, GPX-7, TXNRD-2, PRDX, VEGF і FGF, а також зниження регуляції запальних цитокінів IL-1 β та IL-6. Вчені дійшли висновку, що синергетичний ефект МСК та біоактивних сполук кверцетину та рутину покращує загоєння ран шляхом зменшення запалення, пригнічення окисного стресу та посилення неоваскуляризації.

Доведено, що МСК з кверцетином потужніше за МСК з рутином стимулює епітелізацію та регенерацію тканин без утворення рубців. Результати дослідження допоможуть розробити більш ефективні методи лікування холодкових опіків [20].

Panthi V.K. et al. проводили дослідження з вивчення значення кверцетин-вмісних вдосконалених нанопрепаратів для лікування діабетичних ран [21]. В теоретичному обґрунтуванні мети даного дослідження автори навели результати огляду механізмів дії кверцетину при загоєнні ран. Ними зазначено, що кверцетин на клітинних і тваринних моделях сприяв збереженню цілісності клітин від ультрафіолетового опромінення та відновлювальній дії при загоєнні ран. Як інгібітор перекисного окислення ліпідів кверцетин захищає шкіру від зневоднення. Завдяки стійкості до дії металопротеїназ кверцетин може перешкоджати втраті колагену шкіри під час запальної реакції у відповідь на вплив зовнішніх факторів старіння. Широкий спектр біологічних властивостей кверцетину, що включає підвищення рівня колагену, антиоксидантну та протизапальну активність, сприяння ангіогенезу і збільшення кількості фібробластів, забезпечує ранозагоювальну дію. Місцеве застосування кверцетину у концентрації 0,3 % значно прискорює закриття рани, підвищує регенерацію епітеліального шару та зменшує окислювальний стрес. Кверцетин сприяє захисту кератиноцитів від екзогенних окислювачів, поглинанню вільних радикалів, пригнічує виснаження ендогенних антиоксидантів і після впливу ультрафіолету перешкоджає перекисному окисленню ліпідів. Кверцетин більш потужний, ніж інші флавоноїди, у перешкоджанні активності NF- κ B, який є фактором транскрипції та відіграє вирішальну роль у регуляції запалення та імунної

відповіді, і вивільненні інших прозапальних цитокінів. Кверцетин покращує диференціацію та проліферацію клітин під час проліферативної стадії загоєння ран. Повідомлялося, що кверцетин сприяє міграції фібробластів і розвитку та формуванню нових кровоносних судин, які дуже важливі для регенерації тканин, впливає на стадію ремоделювання, посилюючи продукцію колагену та позаклітинного матриксу, що в кінцевому підсумку підтримує та зміцнює новорозвинену тканину. Наведені дані, що рана у щурів, оброблена кверцетином, швидко загоювалась завдяки вищезазначеним біологічним характеристикам. Була також показана повільна модуляція TNF- α , яка виявила передбачувану здатність кверцетину загоювати травми. Деякі дані також свідчили, що терапія кверцетином покращила лікування ран шляхом впливу на TNF- α та інгібування шляху MAPK [21]. Panthi V.K. et al. продемонстрували, що загоєння рани – це складна серія подій, яка починається з травми, що призводить до утворення грануляційної тканини, а закінчується регенерацією шкіри та закриттям рани. Час загоєння залежить від типу рани та реакції організму на лікування. Авторі показали потенціал кверцетину у доклінічних моделях як успішного засобу лікування ран та зробили висновок про необхідність клінічних випробувань для подальшого підтвердження його ранозагоювальної дії [21].

Висновок

В даній публікації ми показали існування проблеми лікування опікових ран не тільки в Україні, але і в світі. Аналіз номенклатури м'яких лікарських форм для лікування опікових ран, дозволених для використання в Україні, свідчить про те, що жодна з них не містить кверцетин.

Нами показано високий інтерес дослідників до вивчення місцевої раноза-

гоювальної дії кверцетину та його механізмів в лікуванні ранового процесу внаслідок атопічного дерматиту, екземи, холодкових та термічних опіків. Узагальнення отриманих даних дозволяє говорити про те, що флавоноїд кверцетин міститься в багатьох рослинах, та має доказану широку фармакодинаміку, обумовлену особливостями структури його молекули. Ця молекула характеризується наявністю фенольної гідроксильної групи та подвійного зв'язку, які беруть участь у зв'язуванні вільних радикалів, іонів перехідних металів та впливають на активність ферментів, що забезпечує за рахунок впливу на процеси

окиснення та фосфорилювання потужну антиоксидантну, мембраностабілізуючу та цитопротекторну активність. Останні є ланкою в механізмі антиоксидантної, протизапальної, протиалергічної, антимікробної та репаративної дії, які забезпечують значущу ранозагоювальну активність кверцетину при місцевому лікуванні ран, в тому числі і опікових. Отже вищевикладене обґрунтовує актуальність, доцільність та своєчасність пошуку та створення нових м'яких лікарських засобів, що містять кверцетин, для лікування опікових ран.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Запорожан СЙ, Тузюк НВ. Лікування опікових ран із використанням ксенотрансплантантів, насичених нанокристаллами срібла. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;3(9):24-8. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.3.12562.
2. Линник ОМ, Козинець ГП. Застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів з опіками. Український журнал клінічної хірургії. 2023;90(2):29-33. DOI: 10.26779/2786-832X.2023.2.29.
3. Борисюк ІЮ, Дядик АА, Кисса МВ, Валіводзь ІП. Обґрунтування використання рослинних екстрактів при створенні нових лікарських форм протиопікової дії. Матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні дослідження у світовій науці» (Україна, Львів, 25–27 грудня 2022). С. 257-64. Доступно на: <http://surl.li/tsfzb>
4. Вонс БВ, Грошовий ТА. Фармакологічне обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів для місцевого лікування опіків на моделі асептичної опікової рани в щурів. Медична та клінічна хімія. 2019;21(1):55-62. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v0.i1.9831.
5. Роїк ОМ, Нікітіна ОО. Обґрунтування складу та технології виробництва гелю з екстрактом шавлії лікарської для лікування ран та опіків. Технології та інжиніринг. 2022; 6(11):89-103. Доступно на: <https://vistnuk.knutd.edu.ua/wp-content/uploads/sites/2/2022/12/9-6-2022.pdf>
6. Basarab YaO, Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in burn disease. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):191-200. DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.10.017.
7. Балюк ОЄ. Сучасні принципи застосування антиоксидантів у дерматології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 70-річчю з дня народження професора ВМ Бобирьова «Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині» (Україна, м. Полтава, 7–8 травня 2020). С. 46-7. Доступно на: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/14338>

8. Єрмоленко ТІ, Шаповал ОМ, Чорна НС. Перспективи лікування опіків шкіри препаратами, що містять екстракти харчових рослин. Матеріали наукової конференції, присвяченої 160-річчю професора МВ Типцева «Актуальні проблеми дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції» (Україна, м. Харків, 10–11 лис 2020). Ред. Дащук АМ. С. 57-63. Доступно на: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/27234>
9. Iermolenko TI, Chorna NS, Shapoval OM. Theoretical justification of the search for potential medicinal products containing food plant biologically active substances. *Clinical Pharmacy*. 2019;23(2):30-8. DOI: 10.24959/cphj.19.1490.
10. Ларіонов ВБ, Цісак АО, Еберле ЛВ, Бенет СС. Адаптогенний вплив гелів з екстрактом *Setraria islandica* L. на регенеративні властивості шкіри на моделі термічного опіку. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022;16(4):240-7. DOI: 10.33250/16.04.240.
11. Компендіум. Спеціалізоване медичне інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних і фармацевтичних вишів. Доступно на: <https://compendium.com.ua/uk>
12. Azeem M, Hanif M, Mahmood K, Ameer N, Chughtai FRS, Abid U. An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: a review. *Polym Bull (Berl)*. 2023;80(1):241-62. DOI: 10.1007/s00289-022-04091-8. PMID: 35125574.
13. Alizadeh SR, Ebrahimzadeh MA. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;229:114068. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.114068. PMID: 34971873.
14. D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2015;106:256-71. DOI: 10.1016/j.fitote.2015.09.018. PMID: 26393898.
15. Qi W, Qi W, Xiong D, Long M. Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. *Molecules*. 2022;27(19):6545. DOI: 10.3390/MOLECULES27196545.
16. Polera N, Badolato M, Perri F, Carullo G, Aiello F. Quercetin and its Natural Sources in Wound Healing Management. *Curr Med Chem*. 2019;26(31):5825-48. DOI: 10.2174/0929867325666180713150626. PMID: 30009700.
17. Beken B, Serttas R, Yazicioglu M, Turkecul K, Erdogan S. Quercetin Improves Inflammation, Oxidative Stress, and Impaired Wound Healing in Atopic Dermatitis Model of Human Keratinocytes. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33(2):69-79. DOI: 10.1089/ped.2019.1137. PMID: 34678092;.
18. Liu C, Cheng X, Wu Y, Xu W, Xia H, Jia R, et al. Antioxidant Activity of Quercetin-Containing Liposomes-in-Gel and Its Effect on Prevention and Treatment of Cutaneous Eczema. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(8):1184. DOI: 10.3390/ph16081184. PMID: 37631099.
19. Zhou L, Cai L, Ruan H, Zhang L, Wang J, Jiang H, et al. Electrospun chitosan oligosaccharide/polycaprolactone nanofibers loaded with wound-healing compounds of Rutin and Quercetin as antibacterial dressings. *Int J Biol Macromol*. 2021;183:1145-54. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.031. PMID: 33965491.
20. Irfan F, Jameel F, Khan I, Aslam R, Faizi S, Salim A. Role of quercetin and rutin in enhancing the therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cold induced burn wound. *Regen Ther*. 2022;21:225-38. DOI:10.1016/j.reth.2022.07.011. PMID: 36092499.
21. Panthi VK, Imran M, Chaudhary A, Paudel KR, Mohammed Y. The significance of quercetin-loaded advanced nanoformulations for the management of diabetic wounds. *Nano-medicine (Lond)*. 2023;18(4):391-411. DOI: 10.2217/nnm-2022-0281. PMID: 37140389.

Iermolenko T.I., Shapoval O.M.

PROSPECTS OF QUERCETIN'S USING AS AN ACTIVE INGREDIENT OF SOFT MEDICINAL FORMS FOR THE TREATMENT OF BURNS WOUND (literature review)

The problem of treatment of burn wounds in Ukraine and in the world was shown. Every year in Ukraine more than 20,000 adults and 10,000 children need inpatient treatment for burn wounds. The frequency of burn injuries in the developed countries of the world reaches one per 1 thousand population. In the USA about 200,000 people get burns every year, half of them require hospitalization. In Great Britain, about 250,000 people receive care every year, of which 175,000 people sought emergency inpatient care. One of the means of conservative treatment of burn wounds is soft medicinal forms in the form of ointments, creams, gels, balms, etc. with wound-healing, antiseptic and/or antimicrobial properties. Analysis of the nomenclature of soft medicinal forms for the treatment of burn wounds, which are using in Ukraine, shows that none of them contain quercetin. Significant interest of researchers in the study of the local wound-healing effect of quercetin and its mechanisms has been demonstrated. Demonstrated the flavonoid quercetin is found in many plants and has proven broad pharmacodynamics due to the peculiarities of the molecular structure. The quercetin molecule contains a phenolic group and double bonds that bind free radicals, transition metal ions, which affects the processes of oxidation and phosphorylation. Thanks to this, quercetin exhibits powerful antioxidant, membrane stabilizing and cytoprotective effects, which play a significant role in the mechanism of antioxidant, anti-inflammatory, antiallergic, antimicrobial and reparative action. This provides a significant wound-healing activity of quercetin in the local treatment of the wound process due to atopic dermatitis, eczema, cold and thermal burns. The conducted analysis and generalization substantiate the relevance, expediency and timeliness of the search and creation of new soft forms of medicines containing quercetin for the treatment of burn wounds.

Keywords: *flavonoid quercetin, ointments and gels, wound-healing effect, antioxidant and cytoprotective activity.*

Надійшла до редакції 29.01.2024

Відомості про авторів

Єрмоленко Тамара Іванівна – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

E-mail: ti.yermolenko@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7775-0147

Шаповал Ольга Миколаївна – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

E-mail: om.shapoval@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-1971-2863.