



Issue №11

Part 3



International periodic scientific journal

ONLINE

www.sworldjournal.com

D.A.Tsenov Academy of Economics - Svishtov (Bulgaria)

Indexed in
INDEXCOPERNICUS
(ICV: 82.07)

SWorld Journal

**Issue №11
Part 3
January 2022**

*Published by:
SWorld & D.A. Tsenov Academy of Economics, Svishtov, Bulgaria*

UDC 08
LBC 94

Editor: Shibaev Alexander Grigoryevich, *Doctor of Technical Sciences, Professor, Academician*
Scientific Secretary: Kuprienko Sergey, *PhD in Technical Sciences*

Editorial board: More than 250 doctors of science. Full list on page:
<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/about/editorialTeam>

Expert-Peer Review Board of the journal: Full list on page:
<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/expertteam>

The International Scientific Periodical Journal "SWorldJournal" has gained considerable recognition among domestic and foreign researchers and scholars.

Journal Established in 2018. Periodicity of publication: twice a year

The journal activity is driven by the following objectives:

- Broadcasting young researchers and scholars outcomes to wide scientific audience
- Fostering knowledge exchange in scientific community
- Promotion of the unification in scientific approach
- Creation of basis for innovation and new scientific approaches as well as discoveries in unknown domains

The journal purposefully acquaints the reader with the original research of authors in various fields of science, the best examples of scientific journalism.

Publications of the journal are intended for a wide readership - all those who love science. The materials published in the journal reflect current problems and affect the interests of the entire public.

Each article in the journal includes general information in English.

The journal is registered in the INDEXCOPERNICUS, GoogleScholar.

UDC 08
LBC 94
DOI: 10.30888/2663-5712.2022-11-03

Published by:
SWorld &
D.A. Tsenov Academy of Economics
Svishtov, Bulgaria
e-mail: editor@sworldjournal.com

Copyright
© Authors, scientific texts 2022



УДК 546.185:542.91:47' 46

SYNTHESIS OF SOLID SOLUTION HYDRATED ZINC AND MAGNESIUM PHOSPHATES WITH GIVEN COMPOSITION**СИНТЕЗ ТВЕРДОГО РОЗЧИНУ ГІДРАТОВАНИХ ЦИНКУ І МАГНІЮ ФОСФАТІВ ЗАДАНОГО СКЛАДУ****Antraptseva N.M. / Антрапцева Н.М.***d.c.s., prof. / д.х.н., проф.***Begal M.N. / Бегаль М.М.***student / студентка**National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Geroev Oboroni, 15**Національний університет біоресурсів і природокористування України, Київ, Героїв**Оборони, 15, 03041***Bila G.N. / Біла Г.М.***s.c.s., as.prof. / к.х.н., доц.**National University of Food Technologies, Kyiv, Volodymyrska str., 68, 01601**Національний університет харчових технологій, Київ, вул. Володимирська, 68, 01601*

Анотація. Визначено умови спільного осадження катіонів Zn^{2+} і Mg^{2+} в системі $ZnSO_4-MgSO_4-K_4P_2O_7-H_2O$. Синтезовано цинку-магнію дифосфати із загальною формулою $Zn_{2-x}Mg_xP_2O_7 \cdot 5H_2O$ ($0 < x \leq 0,31$). Встановлено, що вони являють собою обмежений твердий розчин заміщення на основі структури $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$. Отримано їх рентгенометричні та ІЧ спектроскопічні характеристики. Розраховано параметри елементарної комірки, які перебувають у відповідності до закону Вегарда.

Ключові слова: гідратовані дифосфати, ізоморфне заміщення, твердий розчин.

Вступ.

Неорганічні фосфати, що містять в структурі декілька катіонів у різному співвідношенні, завдяки різноманітності складу, будови, властивостей, використовують в багатьох областях сучасної науки, техніки, сільського господарства [1,2]. Дані про дифосфати цинку-магнію змінного складу в літературі практично відсутні, хоча завдяки відомому явищу ізоморфізму вони мають оптимальні властивості з точки зору їх конкретного застосування.

Мета роботи – визначити умови спільного осадження катіонів цинку і магнію, отримати та дослідити твердий розчин гідратованих дифосфатів цинку і магнію заданого складу із структурою $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$.

Методика експерименту.

Синтез здійснювали методом ізомольних серій при сумісному осадженні катіонів цинку і магнію в системі $ZnSO_4-MgSO_4-K_4P_2O_7-H_2O$. В якості вихідних розчинів використовували 0,1 моль/л водні розчини $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ та $K_4P_2O_7$ кваліфікації «ч.д.а.».

Умови спільного осадження катіонів Zn^{2+} і Mg^{2+} обирали за результатами досліджень в окремих серіях дослідів складу продуктів взаємодії в системах $ZnSO_4 - K_4P_2O_7 - H_2O$ і $MgSO_4 - K_4P_2O_7 - H_2O$. Оптимальними виявилися такі умови: співвідношення у складі вихідних розчинів $n = P_2O_7^{4-} / \sum Zn, Mg = 0.3$; концентрація розчинів $C = 0.1$ моль/л; тривалість взаємодії – за досягнення рівноваги; температура взаємодії – 25 °С.

Синтез здійснювали аналогічно описаному в [3], змінюючи у вихідних



розчинах співвідношення цинку і магнію ($K=Zn/Mg$, мольне) в межах від 100 % мольн. $ZnSO_4$ до 50 % мольн. $MgSO_4$. Співвідношення осаджувача – калію дифосфату і катіонів ($n=P_2O_7^{4-}/\sum Zn,Mg$) під час синтезу підтримували постійним ($n = P_2O_7^{4-}/\sum Zn,Mg = 0,3$).

Вміст фосфору визначали ваговим хінолін-молібдатним методом, аніонний склад – за допомогою кількісної паперової хроматографії, цинку – комплексометричним титруванням, магній знаходили як різницю між сумою катіонів та вмістом цинку.

Для ідентифікації і досліджень дифосфатів застосовували рентгенофазовий аналіз (дифрактометр ДРОН-3-М із обчислювальним комплексом на базі ЕОМ типу ІВМ РС/АТ 386; CuK_{α} - випромінювання). Спектроскопічні дослідження виконували в діапазоні $4000-400\text{ см}^{-1}$ із застосуванням ІЧ спектрометра Nexus-470 фірми Nicolet із Фур'є перетворенням і програмним забезпеченням Omnic.

Результати та їх обговорення.

Згідно результатів потенціометричних досліджень, стан рівноваги в системі $ZnSO_4-MgSO_4-K_4P_2O_7-H_2O$, який фіксували за стабілізацією значень рН маточних розчинів, досягається за 14 діб. За характером змін в ході потенціометричних кривих визначено аналогію у процесах, що відбуваються між маточними розчинами і твердою фазою, за відсутності у системі магнію і за умов $1.50 \leq K \leq 9.00$. Вони схожі між собою як за значенням рН, так і за характером змін рН маточних розчинів. Значення та характер змін рН маточних розчинів при $K=1.00$ суттєво відрізняються від вище зазначених.

Такий характер зміни значень рН свідчить про утворення за значень $1.50 \leq K \leq 9.00$ твердих фаз, що мають близькі хімічні властивості і, в першу чергу, розчинність у водних розчинах. Аналогічний висновок був отриманий завдяки аналізу діаграми «склад-властивості», побудованої за результатами аналізу рівноважних маточних розчинів. За умов $1.50 \leq K \leq 9.00$ залишкові концентрації цинку – $C^{зал.}(Zn^{2+})$ в маточних розчинах зменшуються, магнію – $C^{зал.}(Mg^{2+})$ зростають. Значення $C^{зал.}(P_2O_7^{4-})$ та рН залишаються практично постійними. Така закономірність зміни залишкових концентрацій зберігається до значення $K = 1.50$. При $K \leq 1.00$ спостерігається зниження значень рН маточних розчинів, що фіксується у вигляді характерних перегинів на кривих.

У відповідності до результатів аналізу рівноважних маточних розчинів знаходяться дані хімічного аналізу твердої фази, одержаної під час взаємодії в системі $MgSO_4-ZnSO_4-K_4P_2O_7-H_2O$ (табл. 1).

Хімічний склад осаду, одержаного за відсутності у вихідних розчинах Mg^{2+} , повністю узгоджується із розрахунковим складом для індивідуального цинку дифосфату, ідентифікованого за результатами рентгенометричних і спектроскопічних характеристик, відомих для $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$ [3]. За умов $1.50 \leq K \leq 9.00$ вміст цинку в складі твердої фази поступово зменшується; вміст магнію – збільшується. Вміст фосфору і води характеризується практично постійними значеннями, які близькі до їх вмісту в складі $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$. Ідентифікація твердої фази показала, що за умов $1.50 \leq K \leq 9.00$ осаджуються дифосфати лише однієї кристалічної фази, які не містять домішок інших фаз.



Рентгенометричні та спектроскопічні характеристики цієї фази аналогічні відомим для $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$ [2,3]. Однак хімічний аналіз одержаних дифосфатів свідчить про присутність як цинку, так і магнію (табл. 1). Це дає підстави розглядати дифосфати, утворені при $1.50 \leq K \leq 9.00$, як твердий розчин заміщення з загальною формулою $Zn_{2-x}Mg_xP_2O_7 \cdot 5H_2O$ ($0 < x \leq 0,31$).

Таблиця 1 - Характеристика рівноважної твердої фази в системі $ZnSO_4 - MgSO_4 - K_4P_2O_7 - H_2O$ ($n = P_2O_7^{4-} / \Sigma Zn^{2+}$, $Mg^{2+} = 0.3$; $C = 0.1$ моль/л)

K = Zn/Mg, мольне	Склад твердої фази, %				Хімічний склад	Фазовий склад (за результатами РФА та ІЧ-спектроскопії)
	Zn	Mg	P	H ₂ O		
-	33,73	-	15,67	22,62	$Zn_{2,00}P_2O_7 \cdot 5H_2O$	Твердий розчин загальної формули $Zn_{2-x}Mg_xP_2O_7 \cdot 5H_2O$ ($0 \leq x \leq 0,31$) на основі структури $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$
9,00	31,96	0,45	15,71	22,76	$Zn_{1,92}Mg_{0,07}P_2O_7 \cdot 5H_2O$	
4,00	31,14	0,31	15,85	23,00	$Zn_{1,86}Mg_{0,14}P_2O_7 \cdot 5H_2O$	
2,33	30,43	0,80	15,97	22,92	$Zn_{1,80}Mg_{0,20}P_2O_7 \cdot 5H_2O$	
1,50	28,76	1,71	16,30	23,21	$Zn_{1,69}Mg_{0,31}P_2O_7 \cdot 5H_2O$	
1,00	27,65	2,83	16,46	24,62	Суміш $Zn_{1,69}Mg_{0,31}P_2O_7 \cdot 5H_2O$ і $Mg_2P_2O_7 \cdot 8H_2O$	Механічна суміш фаз із структурами $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$ і $Mg_2P_2O_7 \cdot 8H_2O$

Авторська розробка

Зменшення K до 1.00 супроводжується утворення механічної суміші двох кристалічних фаз різних структур, які чітко фіксуються на рентгенограмах найбільш інтенсивними дифракційними відображеннями. Про це свідчать і результати ІЧ спектроскопічних досліджень (рис.).

Про присутність дифосфатів з різною структурою свідчать зміни, що фіксуються в ІЧ спектрах як в області коливань молекул кристалізаційної води ($3600-3000 \text{ cm}^{-1}$, $1680-1630 \text{ cm}^{-1}$), так і в області коливань аніона $P_2O_7^{4-}$

За даними рентгенівських досліджень всі дифосфати твердого розчину складу $Zn_{2-x}Mg_xP_2O_7 \cdot 5H_2O$ ізоструктурні індивідуальному дифосфату $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$. Дані табл. 2 свідчать про те, що параметри елементарної комірки синтезованих дифосфатів цинку-магнію змінюються залежно від їх складу. Це відбувається у відповідності до закону Вегарда є доказом утворення твердого розчину заміщення.

Співставлення даних РФА, ІЧ спектроскопічного та хімічного аналізів вказує на те, що під час взаємодії водних розчинів сульфатів цинку і кобальту та калій дифосфату за умов $1.50 \leq K \leq 9.00$ утворюється обмежений твердий розчин заміщення із загальною формулою $Zn_{2-x}Mg_xP_2O_7 \cdot 5H_2O$. Максимальне значення x становить 0.31, тобто насиченим твердим розчином є дифосфат



складу $Zn_{1,69}Mg_{0,31}P_2O_7 \cdot 5H_2O$.

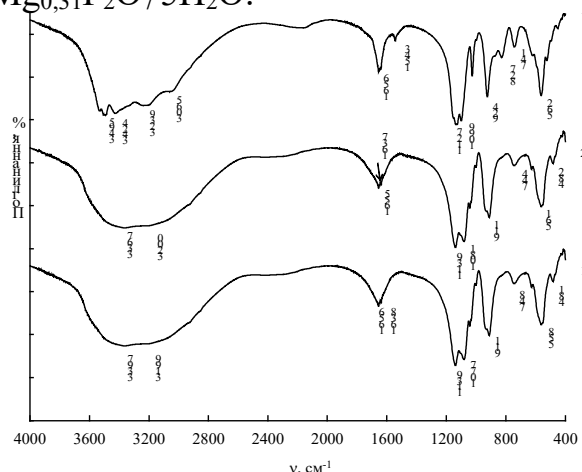


Рисунок – ІЧ спектри поглинання $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$ (1), насиченого твердого розчину $Zn_{1,69}Mg_{0,31}P_2O_7 \cdot 5H_2O$ (2), механічної суміші двох фаз (3)

Таблиця 2 – Параметри елементарної комірки дифосфатів твердого розчину $Zn_{2-x}Mg_xP_2O_7 \cdot 5H_2O$, $0 \leq x \leq 0.31$, орторомбічна сингонія

Дифосфат	a, нм	b, нм	c, нм	V, нм ³
$Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$	2.5648	0.9150	0.8407	1.9731
$Zn_{1,86}Mg_{0,14}P_2O_7 \cdot 5H_2O$	2.5523	0.9145	0.8193	1.9121
$Zn_{1,69}Mg_{0,31}P_2O_7 \cdot 5H_2O$	2.5453	0.9144	0.8117	1.8897

Авторська розробка

Висновки.

Досліджено умови утворення, склад і природу продуктів взаємодії в системі $ZnSO_4$ – $MgSO_4$ – $K_4P_2O_7$ – H_2O .

Визначено, що за співвідношення у складі вихідних розчинів $n = P_2O_7^{4-} / \sum Zn, Mg = 0.3$, $1.50 \leq K = Zn/Mg$, мольне, ≤ 9.00 , концентрації розчинів $C = 0,1$ моль/л, тривалості взаємодії 14 діб, температури 25 °С, сумісне осадження катіонів цинку і магнію відбувається з утворенням твердого розчину гідратованих цинку і магнію дифосфатів.

Він за хімічною природою є обмеженим твердим розчином заміщення з загальною формулою $Zn_{2-x}Mg_xP_2O_7 \cdot 5H_2O$. Області його гомогенності та склад залежать від співвідношення катіонів у вихідних розчинах і змінюються в межах $0 < x \leq 0,31$. Кристалізуються дифосфати твердого розчину в орторомбічній сингонії і структурно однотипні з $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$.

Для синтезованого твердого розчину одержано рентгенометричні та ІЧ спектроскопічні характеристики, розраховано параметри елементарної комірки, що змінюються у відповідності до закону Вегарда.

**Література:**

1. Acton A.Q. Phosphates – advances in research and application / A. Q. Acton. – Atlanta, Georgia : Scholarly Editions, 2013. – 374 p.
2. Антрапцева Н.М. Тверді розчини та подвійні фосфати двовалентних металів / Н.М. Антрапцева, Н.В. Солод. – К : "КОМПРИНТ", 2018. – 443 с.
3. Антрапцева Н.М. Об условиях синтеза твердого раствора $Zn_{2-x}Co_xP_2O_7 \cdot 5H_2O$ / Н.М. Антрапцева, Н.В. Ткачева // Вопросы химии и химической технологии. – 2007. – № 6. – С. 7–12.

Abstract. The conditions of co-precipitation of Zn^{2+} and Mg^{2+} cations in the system $ZnSO_4-MgSO_4-K_4P_2O_7-H_2O$ are determined. Zinc-magnesium diphosphates with the general formula $Zn_{2-x}Mg_xP_2O_7 \cdot 5H_2O$ ($0 < x \leq 0,31$) were synthesized. Their nature is investigated. It is established, that they represent the limited solid solution of replacement on the basis of structure $Zn_2P_2O_7 \cdot 5H_2O$. The X-rays and IR spectroscopic characteristics of the synthesized solid solution were obtained. The parameters of the unit cell of solid solution diphosphates are calculated. They are shown to be in accordance with Vegard's law, characterizing the formation of a limited solid substitution solution.

Key words: hydrated diphosphates, isomorphic substitution, solid solution.

Стаття відправлена: 20.01.2022 р.

© Антрапцева Н.М., Бегаль М.М., Біла Г.М.



УДК 547.792.04

SYNTHETIC FEATURES OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES

Khilkovets A.,

ORCID: 0000-0001-7401-9458

PhD-student of the Department of Natural Sciences
for Foreign Students and Toxicological Chemistry,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V.,

ORCID: 0000-0002-2283-1695

Professor, Doctor of Pharmaceutical Science of the Department of Natural Sciences
for Foreign Students and Toxicological Chemistry,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Abstract. The relevance of our study is due to the constant need to obtain new promising molecules that can have high pharmacological activity and low toxicity. That is why synthetic chemists around the world are actively searching for new methods for the synthesis of biologically active compounds and modifying already known molecules. Among heterocyclic systems, 1,2,4-triazole attracts our attention. It has been repeatedly proven that among the derivatives of 1,2,4-triazole, many interesting compounds have been found that have practical applications in medicine, pharmacy, veterinary medicine and in industry. So, in order to systematize and generalize the known data on new methods for obtaining derivatives of 1,2,4-triazole, we have analyzed many domestic and foreign literature sources.

Key words: synthesis, physical and chemical properties, derivatives of 1,2,4-triazole.

Introduction.

The creation of new promising molecules of synthetic origin is a priority task of modern pharmaceutical science [1]. A special place among the huge number of synthetic compounds is occupied by 1,2,4-triazoles, which have remained under the close attention of scientists for many decades [2, 3]. This attractiveness of this heterocyclic system has a reasoned explanation: 1,2,4-triazoles are quite reactive, most derivatives of 1,2,4-triazole are biologically active compounds, have little toxicity [4]. Scientists almost all over the world are engaged in the synthesis of new original molecules among 1,2,4-triazole derivatives [5, 6]. Among them, a number of effective antibacterial, antiviral compounds, substances with antitumor, fungicidal, and antioxidant activity were identified [7, 8]. Other derivatives are used as Anticorrosive agents, plasticizers of plastics, etc. [9].

Thus, the expansion of the arsenal of new derivatives of 1,2,4-triazole is a necessary condition for further effective targeted introduction of new promising substances in various spheres of human life.

The aim of our work was to systematize known methods for the synthesis of new derivatives of 1,2,4-triazole and draw certain conclusions about the priority and prospects of their use for further organic syntheses.

1,2,4-Triazole derivatives are known to be a powerful class of heterocyclic compounds that are the basic base for creating active pharmaceutical ingredients (APIs) of various drugs. Today, there is a well-known series of effective medicines that are actively used in medical practice, the active substances of which belong to the derivatives of 1,2,4-triazole (fig. 1).

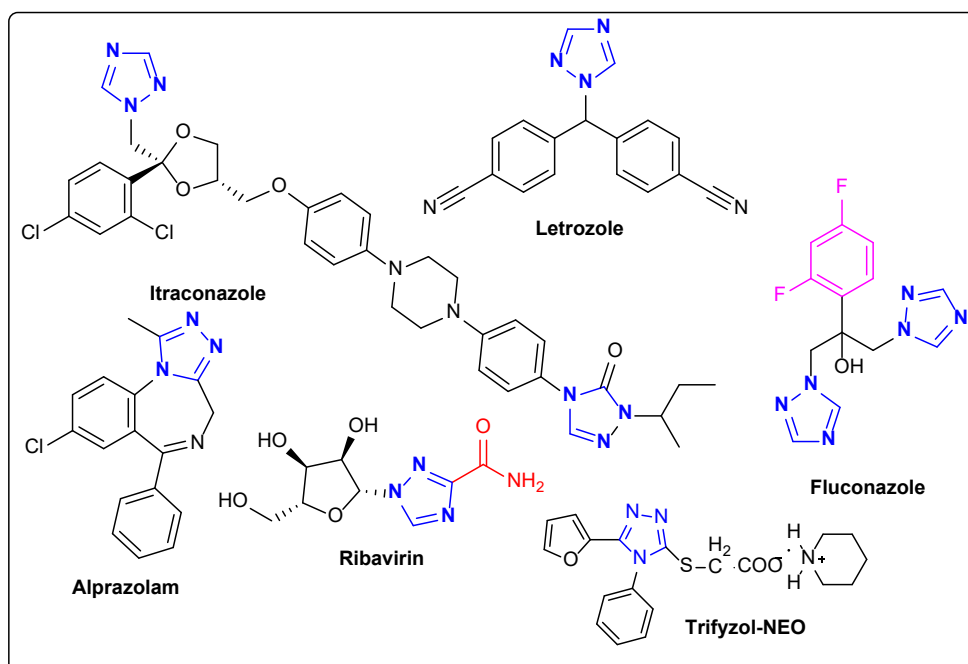


Fig. 1. Some medicinal products whose pharmaceutical ingredients belong to 1,2,4-triazole derivatives.

Over the past two decades, interest in 1,2,4-triazole derivatives has been constantly growing due to their diverse biological activity. A large number of compounds of antibacterial, fungicidal, anti-inflammatory, antihypertensive, antiviral, antitumor effects, etc. were found [10]. It has also been reported that high rates of biological activity of 1,2,4-triazole derivatives are associated with its dipole nature and rather high resistance to metabolic degradation [11]. It is proved that among the typical pharmacophores responsible for antimicrobial activity is 1,2,4-triazole [12]. Promising antimicrobial and antitumor compounds are obtained by the Mannich reaction [13-15].

A rather original method for the synthesis of 1,2,4-triazoles was proposed by a team of scientists who used hydrazine and formamide under microwave irradiation as starting materials [6]. The reaction occurs in the absence of a catalyst and with sufficiently high yields of terminal compounds (fig. 2).

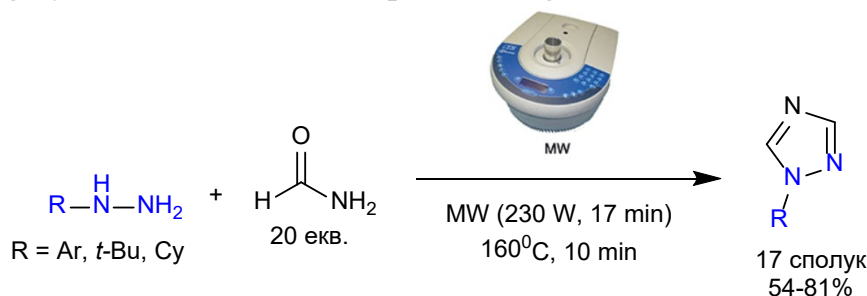


Fig. 2-synthesis of 1,2,4-triazole derivatives by microwave synthesis

A modern scientifically based method for obtaining new 1,2,4-triazoles is proposed by scientists using a multicomponent electrochemical reaction of arylhydrazines, paraformaldehyde, ammonium acetate and alcohols [9]. Alcohols are used as solvents, and ammonium acetate is a source of nitrogen atoms (fig. 3).

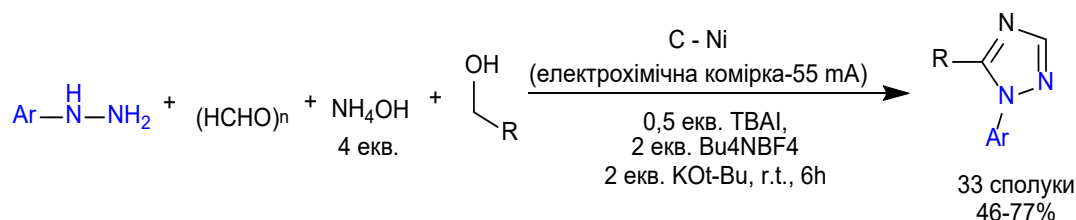


Fig. 3 Production of 1,2,4-triazoles by microwave synthesis

Chinese scientists were able to synthesize derivatives of 1,2,4-triazole by Cascade-addition-oxidative cyclization of nitriles with 2-aminopyridines or amidines [11]. The chemical reaction was performed in the presence of a 1,10-phenanthroline functionalized Cuprum (I) Complex, a specific catalyst, and air as an oxidizer. This original approach provides a wide range of high-yield 1,2,4-triazole derivatives (Figure 4).

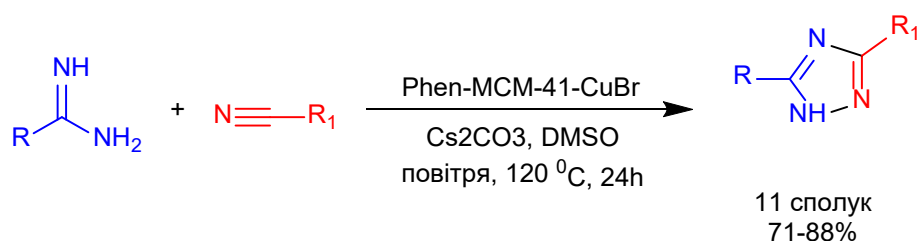


Fig. 4 Cyclization of nitriles to form 1,2,4-triazoles.

Another method for the synthesis of 2,4,6-triazines and 2,6-disaminated 1,3,5-triazines and 1,3-disaminated 1,2,4 triazoles was proposed by a team of scientists [12]. The process is simple and includes a universal catalytic system, a green oxidizer, significant tolerance to functional groups, and high regioselectivity (fig. 5).

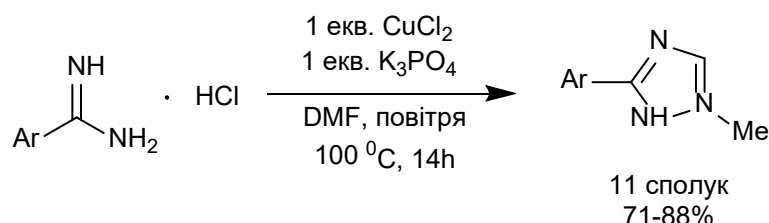


Fig. 5 Method for obtaining 2,4,6-triazines and 2,6 - disaminated 1,3,5-triazines and 1,3-disaminated 1,2,4 triazoles.

A very promising method for the synthesis of 1,3,5 tri-substituted 1,2,4-triazoles from hydrazones and aliphatic amines is proposed by Chinese scientists [13]. They proved the metal-free nature of synthesis by functionalizing the CH cascade, forming C=N double bonds, and the oxidative sequence (fig. 6).

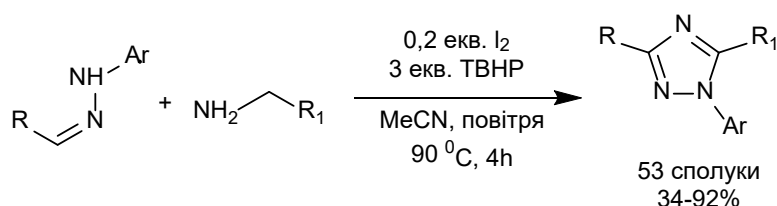


Fig. 6 Synthesis of 2,4,6-triazines and 2,6 - disembodied 1,3,5-triazines and 1,3-disembodied 1,2,4 triazoles.



A team of Indian scientists [14] proposed a metal-free, environmentally friendly and convenient strategy for the synthesis of 4,5-disubstituted N-condensed 3-amino-1,2,4-triazoles from isothiocyanates (fig. 7).

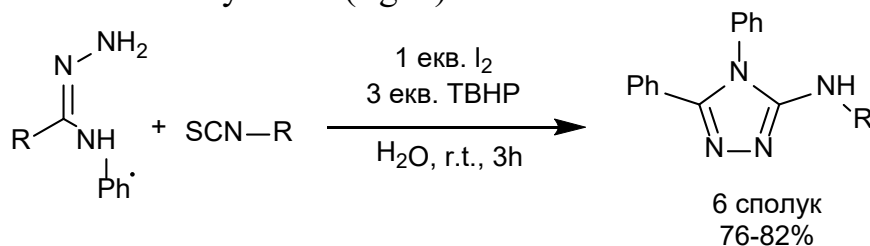


Fig. 7 Synthesis of 4,5-substituted N-condensed 3 amino-1,2,4-triazoles

A simple and fairly efficient method for the synthesis of 1,5-substituted 1,2,4 triazoles was initiated by Liu J.-Q. and his colleagues [15] proved the possibility of this synthesis in the presence of a CU (II) Catalyst (fig.8). A number of new 1,5-substituted 1,2,4-triazoles were obtained with a high yield under the action of the AG (I) catalyst (fig. 8).

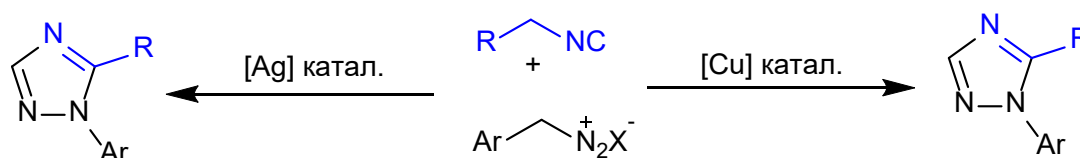


Fig. 8 Cycloaddition of isocyanides with aryldiazonium salts in the synthesis of 1,2,4-triazole derivatives.

Another team of scientists has developed a convenient synthetic approach for the production of 3-aryl-1,2,4-triazoles [16, 17]. The authors developed a method that consists in the reaction of benzamides and chloral hydrate to form chloramides, which then react with a mixture of phosphorus pentachloride / phosphorus oxychloride to form an intermediate of N-(1,2,2,2-tetrachloroethyl)benzimidoyl chloride, which, after adding hydrazinehydrate, turns into 3-aryl-1,2,4-triazoles (fig. 9).

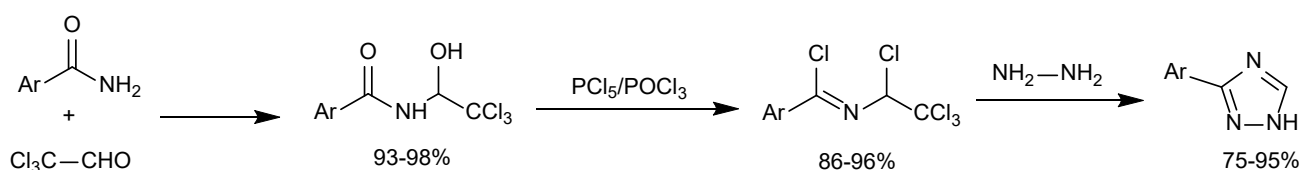


Fig. 9 Synthesis of 3-aryl-1,2,4-triazoles.

Using modern physico-chemical methods of analysis, a team of scientists proved the formation of new 4-ethyl-5-(((3-(pyridine-4-YL)-1H-1,2,4-triazole-5-YL)Thio)methyl)-4h-1,2,4-triazole-3 – thiols-promising antimicrobial agents [18].

Another team of Russian authors proposed an original method for the synthesis of 3-(3-fluorophenyl)-6-(aryl-, heteryl)-[1,2,4]triazole[3,4-B][1,3,4]thiadiazoles (fig. 10). The reaction was performed in the presence of an excess of POCl3 during three-hour boiling of the reaction mixture. The final product was obtained by adding an ammonia solution to a neutral medium after pouring the mixture on ice [19].

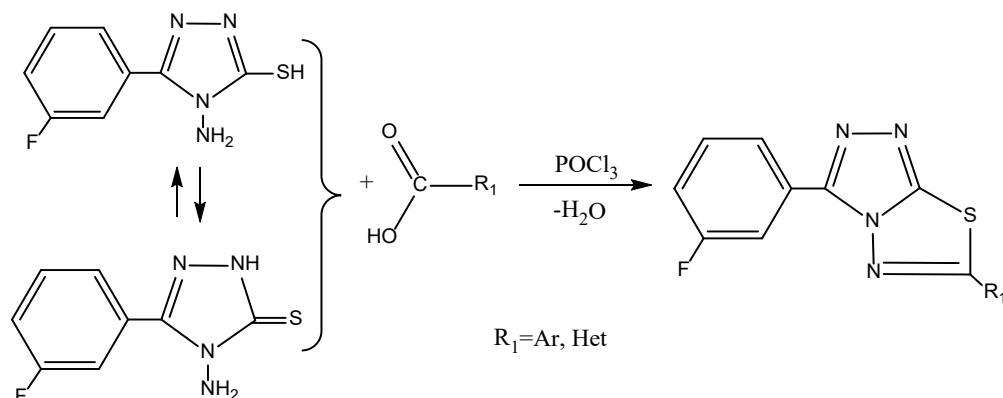


Fig. 10 Synthesis of 3-(3-fluorophenyl)-6-(aryl-, heteryl)-[1,2,4]triazole[3,4-B][1,3,4]thiadiazole.

Continuing, according to the authors, the search for promising compounds of a number of 1,2,4-triazoles and in order to expand the arsenal of biologically active substances based on fluorophenyl derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiols, scientists conducted a reaction of 5-(2-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol in the presence of aromatic and heterocyclic carboxylic acids in the POCl_3 medium (fig. 11). At the same time, a number of new individual compounds were obtained, the structure of which is confirmed by modern physico-chemical methods of analysis [20].

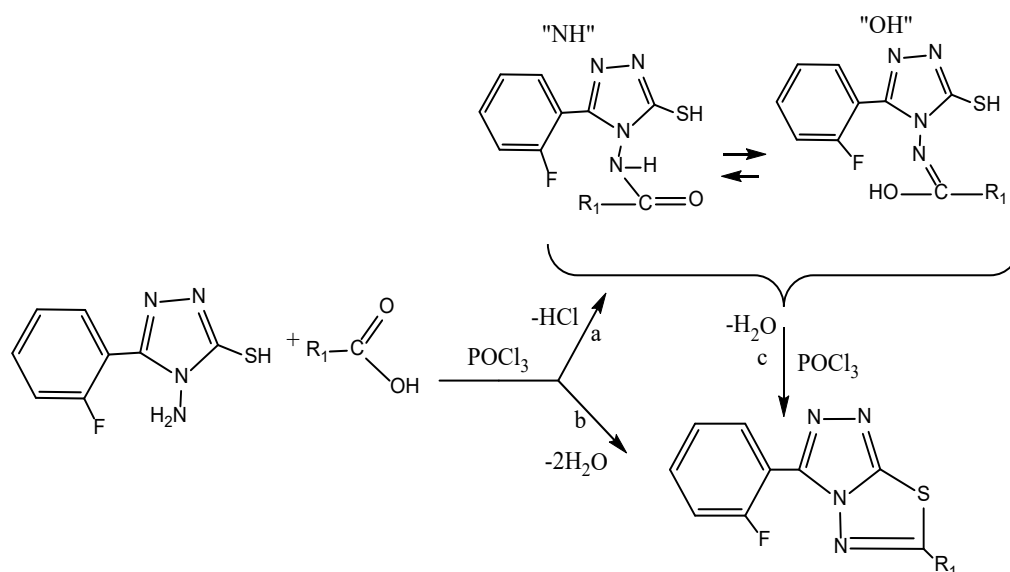


Fig. 11. Synthesis of 3-(2-fluorophenyl)-6-R1-[1,2,4]triazole[3,4-B][1,3,4]thiadiazole.

A simple and promising method for the synthesis of new bicyclic derivatives of 1,2,4-triazole is proposed by domestic scientists [21, 22] they studied the reaction of 5-(2-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol with an equivalent amount of 2-Bromo-1-aryletanone and 1-bromopropane-2-one in an isopropanol medium (fig. 12). A series of new 3-(2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl)-6-R3-7h[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines were obtained with high yields.

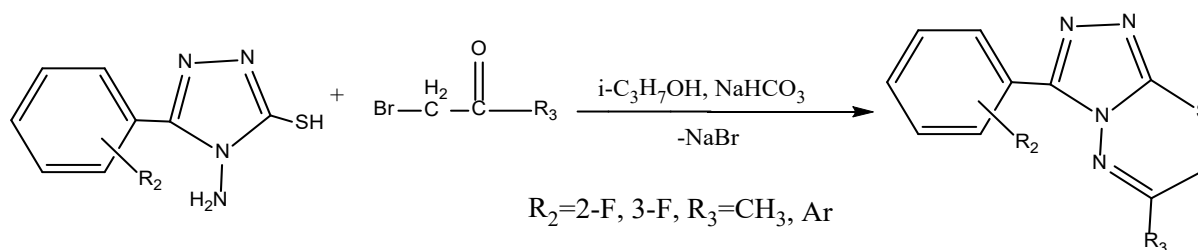


Fig. 12 synthesis of 3-(2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl)-6-R₃-7H[1,2,4]triazolo[3,4-B][1,3,4]thiadiazines.

Conclusions. The known methods of synthesis of new derivatives of 1,2,4-triazole are generalized in order to identify the most optimal and promising ones for further synthetic tests.

References

1. The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones / Yevhen Karpun , Volodymyr Parchenko, Volodymyr Nahorny, Natalia Nahorna // *Pharmacia* 2021 68(4): 797–804.
2. Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles / Volodymyr Zazharskyi, Oleksii Bigdan, Volodymyr Parchenko, Maryna Parchenko // *Archives of Pharmacy Practice* Volume 12 | Issue 2 | Apr-Jun 2021, p. 60-65.
3. Синтез, фізико-хімічні властивості та антигіпоксична активність деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4- триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4- триазол-3-тіолів / Карпун Є.О., Парченко В.В. // *Фармацевтичний журнал*, 2020, Т. 75, № 6 С. 56-64.
4. Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols / V. Zazharskyi, M. Parchenko, V. Parchenko // *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2020, No. 6, pp. 50-58.
5. H. Nagai, Y.H. Kim, Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns, *J. Thorac. Dis.* 9 (2017) 448e451, <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.02.75>.
6. Shelke, G. M., Rao, V. K., Jha, M., та ін. Microwave-assisted catalyst-free synthesis of substituted 1,2,4-triazoles. *Synlett.* 2015. Vol. 26, No. 3. С. 404–407. doi. 10.1055/s-0034-1379734.
7. Tozkoparan B., Peli E., Ilada E. Y., and Ertan M.; Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with anti-inflammatory-analgesic activity; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15 (2007) 1808-1814.
8. Bhat K.S., Poojary B., Prasad D.J., Naik P., Holla B.S; Synthesis and antitumor activity studies of some new fused 1,2,4-triazole derivatives carrying 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety; *European Journal of Medicinal Chemistry* 44 (2009) 5066-5070.
9. Shelke, G. M., Rao, V. K., Jha, M., та ін. Microwave-assisted catalyst-free synthesis of substituted 1,2,4-triazoles. *Synlett.* 2015. Vol. 26, No. 3. С. 404–407. doi. 10.1055/s-0034-1379734.
10. Yang, N., Yuan, G. A Multicomponent Electrosynthesis of 1,5-Disubstituted and 1-Aryl 1,2,4-Triazoles. *Journal of Organic Chemistry.* 2018. Vol. 83, No. 19. С. 11963–11969. doi. 10.1021/acs.joc.8b01808.



11. Xia, J., Huang, X., Cai, M. Heterogeneous Copper(I)-Catalyzed Cascade Addition-Oxidative Cyclization of Nitriles with 2-Aminopyridines or Amidines: Efficient and Practical Synthesis of 1,2,4-Triazoles. *Synthesis (Germany)*. 2019. Vol. 51, No. 9. C. 2014–2022. doi. 10.1055/s-0037-1611712.
12. Huang, H., Guo, W., Wu, W., та ін. Copper-Catalyzed Oxidative C(sp³)-H Functionalization for Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles and 1,3,5-Triazines from Amidines. *Organic Letters*. 2015. Vol. 17, No. 12. C. 2894–2897. doi. 10.1021/acs.orglett.5b00995.
13. Chen, Z., Li, H., Dong, W., та ін. I₂-Catalyzed Oxidative Coupling Reactions of Hydrazones and Amines and the Application in the Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted 1,2,4-Triazoles. *Organic Letters*. 2016. Vol. 18, No. 6. C. 1334–1337. doi. 10.1021/acs.orglett.6b00277.
14. Jatangi, N., Tumula, N., Palakodety, R. K., та ін. I₂-Mediated Oxidative C-N and N-S Bond Formation in Water: A Metal-Free Synthesis of 4,5-Disubstituted/N-Fused 3-Amino-1,2,4-triazoles and 3-Substituted 5-Amino-1,2,4-thiadiazoles. *Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 83, No. 10. C. 5715–5723. doi. 10.1021/acs.joc.8b00753.
15. Liu, J. Q., Shen, X., Wang, Y., та ін. Cycloaddition of Isocyanides with Aryl Diazonium Salts: Catalyst-Dependent Regioselective Synthesis of 1,3- and 1,5-Disubstituted 1,2,4-Triazoles. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, No. 21. C. 6930–6933. doi. 10.1021/acs.orglett.8b03069.
16. Guirado, A., López-Caracena, L., López-Sánchez, J. I., та ін. A new, high-yield synthesis of 3-aryl-1,2,4-triazoles. *Tetrahedron*. 2016. Vol. 72, No. 49. C. 8055–8060. doi. 10.1016/j.tet.2016.10.045.
17. Chavez, D.E.; Parrish, D.A. New Heterocycles from tetrazines and oxadiazoles. *J. Heterocycl. Chem.* 2009, 46, 88–90.
18. Karpun Ye. O. (2020) Synthesis of novel S-alkyl derivatives of 4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols *Slovak international scientific journal*. № 43, Vol. 1. –p. 6 – 12.
19. Бігдан О. А. Синтез та фізико-хімічні властивості деяких похідних 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу / Бігдан О. А., Парченко В. В. // *Фармацевтичний журнал*. – 2017, №2. С. 38-47.
20. Бігдан О. А. Фізико-хімічні властивості S-похідних 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу / Бігдан О. А., Парченко В. В. // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2017. – Том 10, № 2(24) – С. 135 – 140.
21. Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-ftorphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines / Bihdan O. A., Parchenko V. V. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2018. № 9(3). P. 463—470.
22. Studying of physico-chemical properties of 5-(2-,3-fluorophenyl)-4-((aryl, geteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols and any of their retrieval products / Bihdan O.A., Parchenko V.V. Zazharskyi, V.V., Fotina T., Davydenko P. // *Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences* 2018. – 10(1), P. 464-474.



УДК:616-001.18/.19-031.81-031.81-06:616.89-008:159.972] – 036 (048.8)

PSYCHO-NEUROLOGICAL DISORDERS IN ACCIDENTAL GENERAL COLD INJURIES (REVIEW)**ПСИХО-НЕВРОЛОГІЧНІ РОЗЛАДИ ПРИ НЕНАВМИСНІЙ ЗАГАЛЬНІЙ ХОЛОДОВІЙ ТРАВМІ (НАУКОВО-ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)****Kravets O.V. / Кравець О.В.***d.m.s., prof. / д.м.н., доц.*

ORCID: 0000-0003-1340-3290

Yekhalov V.V. / Єхалов В.В.*s.m.s., as.prof. / к.м.н., доц.*

ORCID: 0000-0001-5373-3820

Miziakina K.V. / Мізякіна К.В.*s.m.s., as.prof. / к.м.н., доц.*

ORCID: 0000-0003-4861-8240

Chekha K.V. / Чеха К.В.*as.prof./ac.*

ORCID: 0000-0002-2762-6789

Dnipro State Medical University, Dnipro, Vernadsky 9, 49044

Дніпровський державний медичний університет,

Дніпро, Вернадського, 9, 49044

Анотація. У наведеному літературному огляді автори намагалися розкрити основні особливості перебігу психо-неврологічних порушень в умовах загального переохолодження в динаміці залежно від ступеню патологічного процесу.

Холодова травма у теперішній час залишається проблемою сучасної медицини. Це обумовлено тим, що дана травма носить виключно сезонний характер, зустрічається у всіх частинах планети і в структурі травматизму мирного часу складає від 1,0 до 8,0% за різними авторами. Переохолодження в приміщенні часто має несприятливий результат, тому що воно, як правило, вражає людей похилого віку, а діагноз часто встановлюється на пізній стадії. Ненавмисна гіпотермія також має значний і недостатньо визнаний вплив на ризик смертності від серцево-судинних та неврологічних розладів.

Ненавмисному загальному переохолодженню організму сприяють наступні фактори: гостре порушення мозкового кровообігу, травма головного та спинного мозку, діабетична полінейропатія, атеросклероз, онкопатологія, зловживання алкоголем, прийом лікарських засобів, які впливають механізми терморегуляції, попередні патологічні стани, порушення поведінкової реакції та інші чинники. Важливо підкреслити, що сам по собі холод не спричиняє в організмі незворотних порушень, доки в клітинах не утворюються кристали льоду і до останніх стадій гіпотермії кровопостачання і оксигенація тканин головного мозку підтримуються на достатньому.

При тривалому загальному переохолодженні психо-неврологічні розлади виникають у прямій залежності від зниження центральної температури організму, тобто від стадії патологічного процесу.

Зібрана інформація може бути корисною для спеціалістів рятівних служб, лікарів першого контакту та персоналу відділень інтенсивної терапії під час спасіння та лікування постраждалих з ненавмисною гіпотермією.

Ключевые слова: холодова травма, переохолодження, психо-неврологічні розлади, відмороження, холодовий стрес.

Холодова травма в структурі травм мирного часу складає від 1 до 10% [1,2,3,4]. В Україні при різкій зміні погодних умов в зимовий період 2006-2007



року було зареєстровано 11 246 постраждалих, з яких 6261 потребував стаціонарного лікування, а 999 випадків закінчилися смертю людей [5]. У 2017 році в Україні сильні морози забрали життя 40 людей. Більшість летальних випадків було зареєстровано у Рівненській, Львівській та Миколаївській областях [6]. Рівень смертності серед літніх пацієнтів з гіпотермією становить понад 35% від різних причин смерті, включаючи кардіологічні проблеми [7]. Переохолодження в приміщенні часто має несприятливий результат, тому що воно, як правило, вражає людей похилого віку, а діагноз часто встановлюється на пізній стадії [8]. Ненавмисна гіпотермія також має значний і недостатньо визнаний вплив на ризик смертності від серцево-судинних та неврологічних розладів [9].

Існує ряд факторів, що сприяють ненавмисному загальному переохолодженню організму.

Порушення терморегуляції:

- гостре порушення мозкового кровообігу;
- травма головного та спинного мозку;
- субарахноїдальний крововилив;
- діабетична полінейропатія [10,11,12];
- дисфункція гіпоталамусу;
- атеросклероз;
- неопластичний процес;
- гіпотиреоз [13,14].

Підвищення тепловіддачі:

➤ вазодилатація з причини периферичної дисфункції (нейропатії та травми спинного мозку) [15];

➤ фармакологічні фактори та інтоксикації:

➤ за статистикою 60-80% загиблих в результаті загального переохолодження організму перебували у стані алкогольного сп'яніння [16,17,18]; алкогольна інтоксикація пригнічує функції терморегуляторного центру, обмін речовин та знижує теплопродукцію, спричиняє периферичну вазодилатацію, що сприяє втраті тепла, «зігріваюча» дію алкоголю оманлива [2,19,20,21]; хворі на хронічний алкоголізм більш чутливі до температурних флуктуацій через зміну відчуттів при сп'янінні, невідповідності одягу погоді, неповноцінного укриття тощо: чим більше вживана доза алкоголю, тим менш стійкий організм до охолодження [14,16,20,22,23]; термогенез порушується через пригнічення тремтіння на тлі дефіциту енергетичних ресурсів (підшкірний жир, глікоген), між гіпоглікемією і вживанням етанолу існує прямий кореляційний зв'язок [2,21]; алкогольна інтоксикація спричиняє тривале пригнічення серцевої функції та негативно впливає на системну гемодинаміку під час зігрівання [24];

➤ вживання лікарських препаратів (амідопін, реопін, анальгін, бутадіон, броміди, барбітурати, наркотичні анальгетики групи опію, етилморфін, кодеїн, кодтерпін, кодтермопс, промедол, морфін, антигістамінні препарати, барбітурати, транквілізатори, антидепресанти (особливо трициклічні), нейролептики, еритроміцин, β - адреноблокатори, саліцилати та



інші НПЗП, бігуаніди, баклофен [10,18,25,26]; деякі фармакологічні агенти можуть спричиняти порушення центральної терморегуляції (бензодіазепіни), а фенотіазини можуть як порушувати центральну терморегуляцію, так і пригнічувати периферичну вазоконстрикцію у відповідь на холод за рахунок своєї α -блокуючої активності. Інші α -блокатори, такі як празозин, спричиняють гіпотермію (літні люди особливо чутливі до такого ефекту); седативні препарати провокують периферичну вазодилатацію, пригнічують тремтіння, мають безпосередній вплив на гіпоталамус, знижують настановну точку терморегуляції; вальпроати в деяких випадках теж сприяють переохолодженню [2,18,27,28,29];

➤ застосування анестетиків і міорелаксантів скелетних м'язів запобігає м'язовій активності, тремтінню (знижує теплопродукцію) та звуженню судин, що сприяє втраті тепла [30,31,32,33,34,35,36,37,38];

➤ спінальні терморегуляторні центри пригнічуються при спинномозковій або епідуральній блокадах; периферичні терморцептори теж можуть бути блоковані, що спричиняє вазодилатацію з подальшим внутрішнім перерозподілом тепла; зростають втрати тепла у навколишнє середовище в результаті змін сприйняття гіпоталамусом температури у блокованих дерматомах; основною причиною зниження температури верхніх кінцівок при спінальній анестезії є периферичний вазоспазм вище зони симпатичного блоку; під час регіонарної анестезії периферична вазоконстрикторна відповідь нівелюється за рахунок симпатичної блокади, а м'язове тремтіння - за рахунок моторної блокади; периферичні нервові блоки не мають істотних терморегулювальних ефектів крім запобігання місцевим терморегуляторним реакціям, всі з яких є нервово-обумовленими [30,33,34,39,40,41];

➤ гострі отруєння (метанол, сполуки свинцю, феноли, карболова кислота, крезол, лізол, резорцин, гідрохінон, конопля індійська, насіння полину цитварного) [18,25,26,42,43];

➤ вазодилатація внаслідок місцевої подразнюючої дії хімічних агентів: спирти, феноли, альдегіди, органічні розчинники, камфора, похідні нікотинової кислоти тощо [19,22].

Попередні патологічні стани

- нейротрофічні захворювання кінцівок [3,44];
- у разі поперечного ураження спинного мозку можливості регулювання тепла припиняються дистально від травми, коли здатність до звуження судин зменшується, а потерпілий стає функціонально пойкилотермним у зоні ураження [10,45];
- важкі травми, поширені хірургічні операції, іммобілізація травми у холодovому сценарії [46,47,48];
- втома від фізичних навантажень і хронічний негативний енергетичний баланс значно впливають на здатність витримувати значний холодової стрес [49];
- периферична або вегетативна діабетична нейропатія в умовах холоду пригнічує ноціцепцію [23,50];
- периферична нейропатія та пошкодження спинного мозку можуть



порушити шкірну вазоконстрикцію;

- дегенерація центральної нервової системи, травма або новоутворення можуть вплинути на центр терморегуляції гіпоталамуса [51];

- глибока гіпотермія з брадикардією, гіпотензією, міозитами та пригніченням глибоких сухожилкових рефлексів є клінічним проявом енцефалопатії Гайє-Верніке, цей патологічний стан пов'язаний з гіпоталамічною геморагією, що спричиняється виснаженням запасів тіаміну [14,28,26,52].

Порушення поведінкової реакції

- ❖ недієздатність (ранній дитячий або старечий вік, ЧМТ, гостре порушення мозкового кровообігу, інвалідність) [46,53];

- ❖ нервова анорексія, при якій спостерігається недостатня регуляція тепла, що в поєднанні з поганим харчовим статусом і малими запасами підшкірного жиру робить організм більш уразливим до дії холоду [10];

- ❖ деменція, маразм, хвороба Паркінсона та інші психічні захворювання (постраждалі не можуть шукати притулку або одягатися в теплий одяг у холодну погоду) [54,55];

- ❖ маловивчені психічні розлади: арктична істерія - піблокто (у ескімосів), менерік (у якутів), емерік (у саамі), мерячення (у російських поморів), сезонний афективний розлад [56,57,58];

- ❖ психопатологічні прояви уражень головного мозку цистицеркозом, який може бути спричинений вживанням термічно необроблених м'ясних продуктів (строганини, копальхему, пеммікану тощо) [59];

- ❖ алкогольне або наркотичне сп'яніння, що не дозволяють постраждалому адекватно оцінити ситуацію [14,16,17,19];

- ❖ наслідки введення інсуліну [55];

- ❖ "paradoxical undressing" ("парадоксальне роздягання") [8,13,53,60,61,62,63].

При тривалому загальному переохолодженні психо-неврологічні розлади виникають у прямій залежності від зниження центральної температури організму, тобто від стадії патологічного процесу.

Холодовий стрес, переохолодження немає (> 35,0 °C)

Холодовий стрес являє собою гостру або хронічну психофізіологічну реакцію організму, що була спричинена впливом на людину кліматичних умов, при яких тепловіддача тіла більше або дорівнює рівню теплового балансу, підтримуваного за рахунок значного фізіологічного навантаження, яка не завжди може бути компенсована. Стрес-реакція призводить до зриву процесів ауторегуляції на тлі виснаження адаптивних можливостей організму. Включається клінічна та біохімічна відповідь на вплив холоду, обумовлена змінами збоку гіпоталамуса, лімбічної системи, неокортексу, гіпофіза, наднирикових залоз тощо. З'являється м'язовий тремор (рухова енергія перетворюється на теплову). Особливістю реакції енергетичних процесів головного мозку на холодний стрес за результатами енцефалографії було збільшення рівня постійних потенціалів за всіма відведеннями [11,12,64,65,66].



Легке переохолодження (35-32 °С)

У відповідь на вплив холоду виникають реакції, пов'язані з порушенням адренореактивних і холінореактивних систем мозку з домінуванням перших, спрямованих на підтримку температурного гомеостазу. Це фаза негайної відповіді, в якій рівень регулювання, що досягається, значно перевищує кінцевий результат, що характерно для відкритих систем. Ця негайна відповідь на дію холоду є складовою частиною адаптивних реакцій, що характеризуються включенням кататоксичних програм адаптації [67]. Фізіологічна адаптація організму до холоду досягається за рахунок вегетативних і соматичних механізмів, збільшуючи термогенез та пригнічуючи термоліз. При помірному переохолодженні спостерігається нормальна терморегуляторна активність. Зміни реактивності організму при охолодженні пов'язують з функціональними зрушеннями в центральній нервовій системі.

На ранніх етапах гіпотермії підвищується стійкість мозку до гіпоксії за рахунок включення механізмів компенсації. При зниженні температури до + 35,0 °С споживання кисню мозком становить 30% у порівнянні з початковим. Подальша дія низької температури внаслідок збільшення тепловтрати і посилення потреби в кисні призводить до явищ кисневого голодування, при цьому гальмується діяльність центральної нервової системи, розвивається розширення периферичних судин та ще більше посилюється тепловіддача [68].

Функціонування головного мозку зберігається на достатньому рівні, доки температура "ядра" не знизиться до 33 °С. Хоча при ранній гіпотермії церебральний кровообіг зростає, потім він починає зменшуватися на 6-7% на кожне зниження температури на 1°С [47,69]. Викликані соматосенсорні та слухові потенціали залежать від рівня температури, але не змінюються суттєво при $T_{co} \geq 33$ °С [48,70]. Ранні неясні симптоми включають відчуття голоду, нудоту, оглушення, втому, поганий настрій, порушення координації та сплутаність свідомості, атаксію, дизартрію, амнезію, неправильне прийняття рішень, млявість, сонливість, пригнічення відчуття спраги [10,47,49,53]. Постраждалі можуть здаватися здивованими, дезорієнтованими або збитими з пантелику, можуть говорити невиразно або вести себе так, якщо б вони перебували під впливом наркотиків або алкоголю [60]. Інколи виникають галюцинації (наприклад, відчуття перебування в теплому приміщенні) [71].

Гіперрефлексія спостерігається при температурі 35–32 °С, але потім її замінює гіпорефлексія [10,53]. Статична реакція полягає в положенні навпочіпки [53]. Соматичний біль виникає через недостатній вихід продуктів катаболізму з інтерстиціального простору до крові, вони накопичуються в інтерстиціальному просторі та подразнюють вільні нервові закінчення [72].

Психогенний і холодової чинники впливають на кору головного мозку, на лімбічну систему та ретикулярну формацію. Сигнали із зазначених ділянок спрямовуються до заднього відділу гіпоталамуса, який являє собою вищий центр симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Його імпульси передаються до спінальних симпатичних центрів, які розміщені у бічних рогах сірої речовини нижнього шийного та усіх грудних сегментів спинного мозку. Прегангліонарні волокна несуть імпульси до симпатичних гангліїв, а від них



сигнали по постгангліонарних шляхах прямують до ефекторів - хромафінної тканини мозкової речовини надниркових залоз та інших ділянок тіла. Саме збудження симпатичних центрів, дія адреналіну та норадреналіну, зумовлюють явища «симпатичного» збудження, що характерне для спричиненого комплексу реакцій організму на охолоджуючу дію середовища [3]. Невелика холодова травма супроводжується поряд з активацією адренергічних механізмів мозку активацією холінергічних структур, що підтверджується збільшенням концентрацій ацетилхоліну та серотоніну [67].

Помірне переохолодження (32-28 °C)

Електрична активність мозку стає патологічною [73]. В рідкісних випадках людина все ще може перебувати у свідомості та розмовляти при 28 °C. Особливо це стосується дітей та алкоголиків. Однак більшість людей втрачають свідомість, коли температура досягає 30-26 °C [10].

Аномальна активність електроенцефалограми визначається при температурі нижче 32°C [69,74]. Церебральна гіпоксія спричиняє гіпорексію, патологічне порушення свідомості (поступове прогресування обнубіляції), розлади чутливості, сприйняття (гіперестезії, агнозія, деперсоналізація, дереалізація, ілюзії та галюцинації) та мислення. Виникає хибне сприйняття існуючого об'єкту, помилкове сприйняття без присутності об'єкта в якості перцептивного стимулу, неорганізоване марення та ретроградна амнезія [53,75]. Виникають психічні та неврологічні розлади у вигляді адинамії, порушення координації рухів. Свідомість пригнічена до рівня сомноленції, сопору або коми [75]. Нестача кисню в мозку спричиняє випадкову активацію нейронів в потиличних зорових ділянках, створюючи враження яскравого світла [53,76]. Людина стає дезорієнтованою, спантеличеною, інколи агресивною [27]. Може виникнути синдром "paradoxical undressing" ("парадоксального роздягання"): при значному загальному переохолодженні відбувається денервація судинних м'язів, внаслідок чого вазоконстрикція змінюється різкою вазодилатацією, в результаті тепла кров, що омиває внутрішні органи, масивно надходить до периферичних тканин, людина відчуває «гарячий спалах» ("vask", тобто "грітися на сонці"), швидко зриває з себе одяг, чим ще збільшує тепловіддачу. Одним з пояснень цього може бути розлад рецепторів у центрі контролю температури гіпоталамусу або передтермінальна вазодилатація. Хоча досліджень цієї ситуації недостатньо, неофіційні дані свідчать про те, що 20-50 відсотків смертей від переохолодження відбуваються через парадоксальне роздягання [8,10,13,53,60,61]. Розвивається гіпоксична енцефалопатія, бульбарні порушення [77]. При подальшому зниженні температури тіла розвивається коматозний стан (свідомість зазвичай втрачається при температурі близько 30 °C) [1,13,68].

Сильне переохолодження (28-24 °C)

Відбувається екстравазація рідини, капілярний виток та централізація кровообігу. Це призводить до генералізованого набряку та набухання мозку. Ступінь проникності кровоносних судин, відповідно й розвитку набряку, прямо пропорційно залежить від зниження центральної температури [48,78].



Зіниці звужені, на світло або зовсім не реагують або реакція дуже млява. Очні яблука западають (енофтальм), повіки зазвичай повністю не зімкнуті, очна щілина звужена [79,80]. Стовбурові та глибокі сухожилкові рефлексії не викликаються. Арефлексія з'являється коли температура стає нижче приблизно 28 °С. Рухи очей, світлові рефлексії та сухожилльні рефлексії зникають при 27 °С [10,27]. Збоку нервової системи можуть виникати геміпарези, холодова полінейропатія, міоневральний блок [75]. При 28 °С споживання кисню знаходиться в межах 50% [83,84]. Цереброваскулярна ауторегуляція зберігається до температури нижче 25 °С, що допомагає підтримувати корковий кровообіг. Електроенцефалографічна активність аномальна при температурі нижче 33 °С і зникає при температурі близько 19-20 °С. Пацієнт у комі, проте в деяких випадках свідомість зберігається при температурі + 26 °С [68]. Гальмування центральної нервової системи дозволяє потерпілому лише зайняти положення, яке найбільш зберігає тепло [80]. Люди, що знаходяться в завершальній агонії важкого переохолодження, демонструють в чомусь схожу поведінку, відому дослідникам як «термінальне риття нори» ("hide-and-die-syndrome"). Парадоксальне роздягання (див. вище) часто відбувається безпосередньо перед "самозакопуванням". Деякі поліцейські слідчі помилково стверджували, що оголена померла людина є жертвою сексуального насильства і вбивства, і її знаходження в невеликому замкнутому просторі - наприклад, під меблями - виглядає як спроба приховати тіло [10,13,53,60,61,62,82].

Глибока гіпотермія (переохолодження вкрай важкого ступеня) - мінімальні ознаки життя або зупинка кровообігу (13,7-24 °С).

Ауторегуляція мозкового кровотоку припиняється при температурі близько 25 °С. Споживання кисню зменшується при 22 °С - на 75% [37,46,81]. До певної межі церебральна ішемія при гіпотермії добре переноситься у зв'язку зі значним уповільненням метаболічних процесів на тлі охолодження [13, 37]. Нервові волокна, що відповідають за розширення зіниць, беруть свій початок у спінальних центрах, параліч яких при дії холоду неминучий, оскільки збудливість симпатичного нерва згасає при температурі тіла 19-26,5 °С, блукаючого нерва - при 15 °С, алкоголь діючи подібно атропіну, розширює зіниці. Тому в постраждалих у алкогольному сп'янінні спостерігається мідріаз, а у тверезих - міоз [1,79,80]. Вирішальний фактор у всіх випадках гіпотермії - чи виникне критична церебральна гіпоксія до того, як настане захисний ефект охолодження мозку [84]. Найбільш тяжка ступінь коматозного стану визначається як термінальна. При досягненні температури 20 °С електрична активність мозку припиняється - на ЕЕГ реєструється ізолінія відповідна смерті мозку [13,69,74,73,85], це так зване минуше зворотне енцефалографічне мовчання кори [14]. При температурі 18 °С мозок може переносити періоди зупинки серця у 10 разів довше, ніж при 37 °С [46].

Смерть внаслідок незворотною гіпотермії (< 13,7 °С)

При гістологічному вивченні фрагментів головного мозку лабораторних тварин після загального переохолодження більш пильна увага приділялася дослідженню кори, де було виявлено, що експозиція холоду при температурі від -10 до -18 °С не призводить до зниження кількості нейронів у всіх шарах



кори при порівнянні даного критерію з таким у інтактних тварин. Наявності хроматолітичних та пікноморфних нейронів, набряку головного мозку, що характеризується виникненням різних за розміром зон просвітління навколо клітин мозку і в периваскулярних ділянках, визначено не було. Незалежно від температури експозиції максимальне кровонаповнення головного мозку спостерігалось з 3-ї по 8-у годину загального переохолодження [86].

При центральній температурі тіла $+10^{\circ}\text{C}$ повністю припиняється кровообіг у тканинах [87]. Ознаками гострого порушення кровообігу є гострі ушкодження нейронів з перевагою оборотних ушкоджень: хроматолізу, еозинофілії цитоплазми, ектопії ядер. Ознаками повільної смерті є сателітоз та нейронофагія у головному мозку, включаючи поширений аутоліз [88].

Важливо підкреслити, що сам по собі холод не спричиняє в організмі незворотних порушень, доки в клітинах не утворюються кристали льоду і до останніх стадій гіпотермії кровопостачання і оксигенація тканин головного мозку підтримуються на достатньому рівні [37,83,85,89,90].

У наведеному літературному огляді автори намагалися розкрити основні особливості перебігу психо-неврологічних порушень в умовах загального переохолодження в динаміці залежно від ступеню патологічного процесу. Ми сподіваємося, що зібрана інформація може бути корисною для спеціалістів рятівних служб, лікарів першого контакту та персоналу відділень інтенсивної терапії під час спасіння та лікування постраждалих з ненавмисною гіпотермією.

Література

1. Рыбдылов Д.Д., Гомбожапов Э.З., Николаева К.В. Инфузионная терапия при лечении местной холодовой травмы // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2008. № 3 (61). С. 130-131.
2. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Прогнозирование осложнений у пациентов с местной холодовой травмой. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова, 2020, т. 15, № 2. С. 92-97. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.83.76.016
3. Авхименко М.М. Холодовая травма: неотложная медицинская помощь, профилактика. Медицинская сестра, 2014. №1. С.33-39.
4. Предиктивная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода/ Чащин В. П., Гудков А. Б., Чащин М. В., Попова О. Н. Экология человека. 2017. № 5. С. 3–13.
5. Слесаренко С. В., Козинец Г. П. Холодовая травма, отморожения. Острые и неотложные состояния в практике врача, 2010. № 1. С. 9-13.
6. Мельничук М. Шокирующие цифры: переохлаждение забирает человеческие жизни. Информ-UA, 2017. 17:18, 12 Января. 2406 0. <https://inform-ua.info/incidents/shokuryuyushchye-tcyfr-pereokhlazhdenye-zabyraet-chelovecheskiye-zhyzny>
7. Hypothermia-induced acute kidney injury in an elderly patient/Yoon H.J., Kim M.C., Park J.W. et al. Korean Journal of Internal Medicine, 2014. v. 29(1). P. 111–115. doi: 10.3904/kjim.2014.29.1.111
8. Biggers A., Kraft S. Everything you need to know about hypothermia.



Medically review (August 17), 2018.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/182197#treatment>

9. Frostbite. Guidelines for Dentistry Students/ Lukavetskyj O. V., Varyvoda E. S., Stoyanovsky I.V., Chemerys O. M. Lviv, 2019. С. 10-13.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/182197#treatment>

10. Hypotermi Kylskador Drunkningstillbud i kallt vatten/ Kulling P. et al. Stockholm: SOCIALSTYRELSEN, 2015. 138 p.

11. Олійник Г.А., Григор'єва Т.Г., Ніконов В.В. Клініко-експериментальні паралелі загальної та локальної холодової травми. Медицина невідкладних станів, 2011. № 4(35). С. 94-97.

12. Олейник Г.А. Лейкоцитарные индексы в прогнозировании течения исходов холодовой травмы. Международный медицинский журнал, 2010. т. 16. № 2. С. 63-69.

13. Мищук Н.Е. Холодовая болезнь (гипотермия). Медицина неотложных состояний, 2006. №4 (5), С. 42-47.

14. Шлапак И.П., Мищенко Д.Л. Гипотермия: клинико-физиологические аспекты, лечение и мониторинг. Острые и неотложные состояния в практике врача, 2009. № 2. С. 21-25.

15. Duong H., Patel G. Hypothermia: StatPearls [Internet]. January 27, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545239/>

16. Терехина Н. А., Акимов П. А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени при общем охлаждении организма. Медицинский алфавит, 2017, т. 2. № 20. С. 36-38.

17. Коротун В.Н. Холодовая травма и алкогольное опьянение. Проблемы экспертизы в медицине, 2007. № 28-4. С. 31-33.

18. Лекарственная токсикология: учебник/ под ред. Дроговоз С.М., Лукьянчука В.Д., Шеймана Б.С. Харьков, 2014. 590 с.

19. Вклад алкоголя в смертность от внешних причин/ Сапожников С.П., Козлов В.А., Кичигин В.А., Голенков А.В. Экология человека, 2018. №3. С. 51-57.

20. Стефаненко Е.В. Судебно-медицинская оценка признаков смерти от общего переохлаждения организма. Вестник ВМГУ, 2007. т. 6. № 2. С. 120-126.

21. Степанян Ю.С. Диагностический комплекс гистоморфологических изменений щитовидной железы при смерти от общего переохлаждения организма. Автореф... канд. мед. наук. Ижевск, 2002. 22 с.

22. Механічна асфіксія/ Волков О.О., Дзяк Л.А., Єхалов В.В., Зозуля О.О., Клигуненко О.М., Лященко О.В., Седінкін В.А., Станін Д.М. Дніпро: ЛІРА, 2019. С. 79-80.

23. Lorentzen A.K, Davis C., Penninga L. Interventions for frostbite injuries. Cochrane Database of Systematic Reviews: 2018 Mar; 2018(3): CD012980. doi: 10.1002/14651858.CD012980

24. Loppnow G., Wilson L.D. Effects of ethanol on systemic hemodynamics in a porcine model of accidental hypothermia. American Journal of Emergency Medicine, 2015. v. 33(10). P. 1414–1419. doi: 10.1016/j.ajem.2015.07.012.

25. Лиманкина И.Н. Волна Осборна в психиатрической практике. Вестник



аритмологии, 2006. № 43. С. 53-57.

26. Значение волны Осборна в выборе современной тактики лечения пациентов с гипотермией на примере клинического случая/ Прилуцкая Е.Ю., Шмидт Е.Ю., Маркова Т.В., Яблужанский М.И. Медицина невідкладних станів, 2016. № 3 (74). С. 152-157.

27. Mallet M.L. Pathophysiology of accidental hypothermia. QJM: An International Journal of Medicine, 2002. v. 95. № 12. P. 775–785. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.12.775>

28. Югов К.М. Судебно-медицинская оценка степени алкогольной интоксикации при смерти от переохлаждения. Автореф... канд. мед. наук. Барнаул, 2003. С. 3-6.

29. Burk B.G., Ward A.H., Clark B. A case report of acute hypothermia during initial inpatient clozapine titration with review of current literature on clozapine-induced temperature dysregulations. BMC Psychiatry, 2020. v. 20. a.n. 290. P.1-8. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02695-w>

30. Facts and Fiction: The Impact of Hypothermia on Molecular Mechanisms following Major Challenge. Review Article/ Frink M., Floh'e S., van Griensven M., Mommsen P. et al. Mediators of Inflammation, 2012. Article ID 762840, 13 p. doi:10.1155/2012/762840

31. Kang S., Park S. Effect of the ASPAN Guideline on Perioperative Hypothermia Among Patients With Upper Extremity Surgery Under General Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. Journal of PeriAnesthesia Nursing, 2020. v. 35(3). P. 298-306. doi: 10.1016/j.jopan.2019.11.004. Epub 2020 Jan 28.

32. Link T. Guidelines in Practice: Hypothermia Prevention. AORN Journal, 2020, v. 111, № 6. P. 653-666. doi: 10.1002/aorn.13038.

33. Козлов С. П., Крайник В. М. Эффективность одеял с технологией активного самонагрева в периоперационном периоде. Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2015. № 5. С. 24-30.

34. Torossian A. The thermoregulation in Europe, Monitoring and Managing Patient. Temperature (TEMMP) study group. Survey on intraoperative temperature management in Europe. European Journal of Anaesthesiology, 2007. v. 24. № 8. P. 668-685.

35. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Часть 2/ Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р. и др. Хирургия, 2015. № 10. С. 4-8. doi: 10.17116/hirurgia 2015104-8

36. AST Guidelines for Best Practice in Maintaining Normothermia in the Perioperative Patient. November 14, 2019. P. 1-32. https://www.ast.org/uploadedFiles/Main_Site/Content/About_Us/ASTGuidelinesNormothermia.pdf

37. Царев А. В. Способ интенсивной терапии общего переохлаждения. Медицина неотложных состояний, 2017. № 2. С. 145-149.

38. Профилактика и лечение непреднамеренной периоперационной гипотермии/Ахметзянов Ф.Ш., Шаймарданов И.В., Пашеев А.В. и др. Казанский медицинский журнал, 2018. т. 99, № 1. С. 70-78. DOI:



10.17816/KMJ2018-070

39. Sessler D. Perioperative thermoregulation and heat balance. *The Lancet*, 2016. v. 387. № 10038. P. 2655-2664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00981-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00981-2) Get rights and content

40. Young C.C., Sladen R.N. Мониторинг температуры. Медицина неотложных состояний, 2008. № 4(17). С. 89-104.

41. Морган-мл Д.Э., Михаил М.С., Марри М. Д. Клиническая анестезиология/ Изд. 4-е, испр. М.: Издательский дом БИНОМ, 2018. С. 169-170.

42. Сарманаев С.Х., Иванов В.Б., Ахметов И.Р. Токсическое действие метилового спирта: Экстренная медицинская помощь. Вестник клинической больницы № 51, 2017. С. 24-29.

43. Массовое отравление метиловым спиртом в Иркутске в декабре 2016 года/Зобнин Ю.В., Выговский Е.Л., Дегтярева М.А. и др. Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2017. № 3. С. 29-36.

44. Петров Н.В., Бобров Д.С., Слияков Л.Ю. Термические поражения. Определение тяжести и оказание помощи в ЧС: лекция. Протокол № 8. М., 2016. С.10-16.

45. Polderman K.E. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia *Critical Care Medicine*, 2009. v. 37. № 7 (Suppl.). P. S186-S202.

46. Management of severe accidental hypothermia. Manejo de la hipotermia accidental severa/ Avellanasa M.L., Ricartb A., Botellac J. et al. *Medicina Intensiva*, 2011. v. 36. № 3. P. 200-212. doi: 10.1016/j.medine.2011.12.002

47. Evaluation and Treatment of Accidental Hypothermia: 2019 Update/Dow J., Giesbrecht G.G.F., Danzl D.F. *Medical Society Clinical Practice Guidelines*, 2019. v. 30 (4S). S47-S69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.10.002>.

48. Царев А. В. Метаболические сдвиги у пациентов в критическом состоянии с общим переохлаждением . Вісник проблем біології та медицини, 2017. т. 1 (139). № 4. С. 286-289.

49. Fatal hypothermia: an analysis from a sub-arctic region / Brandstrom H., Eriksson A., Giesbrecht G. et al. *International Journal of Circumpolar Health*, 2012. v. 71. P. 1-7.

50. Hypothermia-Induced Acute Kidney Injury in a Diabetic Patient with Nephropathy and Neuropathy/ Yamada S., Shimomura Y., Ohsaki M. et al. *Internal Medicine*, 2010. v. 49. P. 171-174. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2661

51. Out of the cold: management of hypothermia and frostbite/Biem J., Koehncke N., Classen D., Dosman J. *Canadian Medical Association Journal*, 2003. v.168 (3). P. 305–311.

52. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В. Синдром Вернике-Корсакова. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2014. № 4. С. 76-80.

53. Jeican I.I. The pathophysiological mechanisms of the onset of death through accidental hypothermia and the presentation of “The little match girl” case *Clujul Medical journal*, 2014. v. 87(1). P. 54-60. doi: 10.15386/cjm.2014.8872. 871.ijj1



54. Epstein E. Accidental hypothermia. *British Medical Journal*, 2006. v. 332(7543). P. 706-709. doi: 10.1136/bmj.332.7543.706

55. O'Connell J.J., Petrella D.A., Regan R.F. Accidental hypothermia & frostbite: Cold-related conditions. In J.J. O'Connell (Ed.). *The Health Care of Homeless Persons: A Manual of Communicable Diseases & Common Problems in Shelters & on the Streets*. Boston, Mass: BHCHP, 2004. P. 189-197.

56. Higgs R. D. Pioktoq - a study of a culture-bound syndrome in the circumpolar region. *The Macalester Review*, 2011. v. 1. № 1, n.a. 3. P. 1-9. Available at: <http://digitalcommons.macalester.edu/macreview/vol1/iss1/3>

57. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике *Известия Коми научного центра УрО РАН. Сыктывкар*, 2017. № 4(32). С. 33-40.

58. Хаккарайнен М.В. Локальные представления о болезнях и лечении (посёлок Марково, Чукотка). Автореф... канд. истор. наук. СПб., 2005. 206 с.

59. Інфекційні хвороби (підручник)/ за ред. О. А. Голубовської. Київ : ВСВ «Медицина» (2 видання, доповнене і перероблене), 2018. 688 с.

60. Lallanilla M. Get Naked and Dig: The Bizarre Effects of Hypothermia. *LiveScience*, 2013. <https://www.livescience.com/41730-hypothermia-terminal-burrowing-paradoxical-undressing.html>

61. William P., Cheshire Jr. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress *Review Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 2016. v. 196. P. 91-104.

62. The spectrum of hypothermia: from environmental exposure to therapeutic uses and medical simulation/Leikin S.M., Korley F.K., Wang E.E. et al.. *Dis Mon*, 2012. v. 58(1). P. 6-32. doi: 10.1016/j.disamonth.2011.10.001.

63. Accidental Hypothermia/ Brown D.J.A., Brugger H., Boyd J., Paal P. *The New England Journal of Medicine: Research & Review*, 2012. v. 367. P.1930-1938. DOI: 10.1056/NEJMr1114208

64. Реакция центрального энергометаболизма на холодовой стресс у молодых людей, проживающих в арктическом регионе/ Грибанов А. В., Аникина Н. Ю., Кожевникова И. С. и др. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*, Arkhangel'sk, изд. 3, 2019. С. 17-23. DOI: 10.33396 / 1728-0869-2019-3-17-23

65. Сметанина М.Д., Шорина Л.Н., Тарасова Т.В. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы при холодовом воздействии на человека. *Известия Саратовского университета*, 2010. т. 10. Сер. Химия. Биология. Экология. №1. С. 47-49.

66. When the kidney catches a cold: an unusual cause of acute renal failure/ Hottelart C., Diaconita M., Champtiaux B. et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004. v. 19. P. 2421-2422. DOI: 10.1093/ndt/gfh401

67. Холодовая травма /Хапкина А.В., Карасева Ю.В., Киреев С.С. и др. *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал*, 2017. № 1. С. 153-161. DOI: 10.12737/25081

68. Закревский Ю.Н., Матвеев Р.П. Особенности холодовой и комбинированной механо-холодовой травмы при морских катастрофах (обзор литературы). *Медицина катастроф*, 2014. № 4(88). С. 46-49.



69. Berry D., Wick C., Magons P. A clinical evaluation of the cost and time effectiveness of the ASPAN hypothermia guideline. *PeriAnesthesia Nursing*, 2008. v. 23(1). P. 24-35.
70. Severe accidental hypothermia treated with cardiopulmonary bypass / Gani M.A., Jagdev B.S., Champs A. et al. *BMJ Case Reports*, 2016. v. 29. doi: 10.1136/bcr-2016-216371.
71. Медицинские аспекты воздействия на человека неблагоприятных погодных- климатических и этиологических факторов. Профилактика и медицинская помощь пострадавшим. Методические рекомендации (№43)/Лазебник Л.Б., Белевский А.С., Иоселиани Д.Г. М., 2010. 27 с.
72. Ганонг В.Ф.. Фізіологія людини: Підручник. Львів : БаК, 2002. 784 с.
73. Рахимбаев Р.С., Седенко В.А., Антропова Э.А. Комплексные неотложные медицинские мероприятия при гипотермии. *Вестник АГИУВ*, 2008. № 1-2 (6-7). С. 58-65.
74. Furhman B.P., Zimmerman J.J. *Pediatric critical care*. (4-th edn.). Elsevier, USA, 2011. P. 1477-1484.
75. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: Учебное пособие/ под ред. А. Л. Ракова, А. Е. Сосюкина. СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. С. 167-172.
76. Carter C. *Știința și experiențele în pragul morții*. București: Ed.Trei, 2012. P. 221.
77. Фролова И.А. Судебно-медицинская диагностика действия холодового фактора в случаях наступления смерти пострадавших в стационаре. *Судебная медицина*, 2016 . т. 2. № 4. С. 18-20.
78. Accidental hypothermia: Rewarming treatments, complications and outcomes from one university medical centre/ Ploeg G.J., Goslings J.C., Walpoth V.H., Bierens J.J. *Resuscitation*, 2010. v. 81. P. 1550-1555. dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation. 2010.05.023.
79. Арьев Т.Я. Холодовая травма. Патологическая физиология экстремальных состояний. М., 1973. С. 224-237.
80. Шигеев В. Б., Шигеев С. В. Очерки о холодовой травме. М.: типография «August Borg», 2016. 450 с.
81. Lanry J., Dezman Z., Hirshon J.M. Pathophysiology, management and complications of hypothermia. *The British Journal of Hospital Medicine*, 2012. v. 73. P. 31-37. DOI: 10.12968/hmed.2012.73.1.31
84. Hartwig S., Tsokos M. Suicidal burrowing behavior-a special kind of the "hide-and-die-syndrome". *Archiv für Kriminologie*, 2007. v. 220(5-6). P. 152-158.
83. Царев А. В. Гипотермия как фактор риска развития травматической коагулопатии при кровопотере у пациентов с политравмой. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 2018. т. 3. № 4 (13). С. 128-132.
84. Accidental hypothermia—an update. Review / Paal P., Gordon L., Strapazzon G. et al. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 2016. v. 24. P.1-20. DOI 10.1186/s13049-016-0303-7
85. Fatal hypothermia: an analysis from a sub-arctic region /Brandstrom H., Eriksson A., Giesbrecht G. et al. *International Journal of Circumpolar Health*, 2012.



v. 71. P. 1-7.

86. Морфофункциональные изменения внутренних органов и некоторых биохимических показателей в динамике общего переохлаждения организма/ Алябьев Ф.В., Арбыкин Ю.А., Серебров Т.В. и др. Сибирский медицинский журнал, 2014, т. 29, № 2. С. 71-74.

87. Алгоритми лікувальної тактики хворих з холодовою травмою, віддмороженням окремих ділянок та сегментів тіла: методичні рекомендації / Гур'єв С.О., Рошчін Г.Г., Кукуруз Я.С. та ін./ за ред. Козинець Г. П. Київ, 2014. 40 с.

88. Саперовская В.Е., Халиков А.А. Дифференциальная диагностика смерти от гипотермии и от острого отравления этиловым спиртом по гистологическим признакам. Медицинский вестник Башкортостана, 2017. т. 12. № 6 (72). С. 46-50.

89. Peek G.J. Davis P.R., Ellerton J.A. Management of severe accidental hypothermia. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2008. L. Vincent. Springer-Verlag, 2008. P. 147-159.

90. Изменения ритма сердца и дыхания при острой общей холодовой травме/ Коннов Д.Ю., Коннова Т.Ю., Лукьянов С.А. и др. Общая реаниматология, 2015. т. 11. № 3. С. 16-23. DOI:10.15360/1813 9779 2015 3 16_23

Abstract The aim of this literature review is to disclose the main features of hypothermia-induced psycho-neurological pathogenesis depending on hypothermia severity.

Cold injury is still an urgent issue of modern medicine as being seasonal, occurring throughout the world and accounting for 1.0 - 8.0% of peace-time injuries, according to various authors. Indoor hypothermia often leads to an unfavorable outcome as usually affects the elderly and are detected at advanced stages. Accidental hypothermia is a significant and under-recognized contributor to cardiovascular and neurological mortality risk.

The enablers of accidental general hypothermia are as follows: acute cerebrovascular accident, brain and spinal cord injury, diabetic polyneuropathy, atherosclerosis, oncopathology, alcohol abuse, medications affecting thermoregulation, previous pathological conditions, and other behavioral disorders. It is important to stress that cold itself does not cause irreversible damage to the human body, subject to sufficient blood supply and oxygenation of brain tissue, until intracellular ice crystals have been formed and severe hypothermia has been developed.

Under prolonged general hypothermia, development of psycho-neurological disorders is positively correlated with decrease of central body temperature, i.e. hypothermia severity.

The information collected can be useful to rescue professionals, first-line physicians, and intensive care personnel for managing persons with accidental hypothermia.

Key words: cold trauma, hypothermia, psycho-neurological disorders, frostbite, cold stress

Статья отправлена: 10.01.2022 г.

© Чеха К.В.



УДК 616.12-008.315:616.155.194]-06-053-085:615.273

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ANEMIA OR IRON DEFICIENCY**ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АНЕМИЕЙ ИЛИ ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА****Khaniukov O.O./ Ханюков А.А.***d.med.s., prof. / д.мед.н., проф.*

ORCID: 0000-0003-4146-0110

Pesotskaia L.A./ Песоцкая Л.А.*d.med.s., prof. / д.мед.н., проф.*

ORCID: 0000-0002-0784-1465

Sapozhnychenko L.V./ Сапожниченко Л.В.*s.med.s., assoc. of prof. / к.мед.н., доцент*

ORCID: 0000-0002-6472-2235

Shchukina O.S./ Щукина Е.С.

ORCID: 0000-0002-9543-1545

Valchuk D.S./ Вальчук Д.С.

ORCID: 0000-0003-3847-5266

*Dnipro State Medical University, Department of internal medicine 3,
V.Vernadskogo str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine*

Abstract. Anemia and iron deficiency is widespread among patients with chronic heart failure (CHF) and is associated in such patients with reduced ability to exercise, a deterioration in the quality of life and a worse prognosis, regardless of the presence of anemia, so correction of iron deficiency is an actual issue in the context of the treatment of patients with CHF.

This work presents review of literature about treatment of anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure.

Clinical studies of intravenous iron therapy in patients with symptomatic CHF and decreased left ventricular ejection fraction demonstrate that correction of iron deficiency is associated with significant increase in exercise tolerance, decrease in symptoms and hospital admissions, improvement in the quality of life. The use of iron carboxymaltosate in patients with CHF decompensation prevents subsequent decompensations. As for oral therapy with iron preparations, which are often used as the first line of therapy for iron deficiency in patients with CHF. Treatment with such a dosage form does not have sufficient clinical data to confirm its effectiveness.

Key words: anemia, iron deficiency, chronic heart failure, treatment.

Relevance: iron deficiency is widespread among patients with chronic heart failure (CHF) and is associated in such patients with reduced ability to exercise, poor quality of life and worse prognosis regardless of the presence of anemia. The correction of iron deficiency becomes topical issue in the context of the treatment of patients with CHF.

Similarly, management of anemia tends to focus primarily on identifying its etiology, pathogenesis and further treatment corresponding to the cause, but rather common problem of determining the cause makes difficult the further treatment [1].

Existing current recommendations of the world associations of cardiologists on treatment of iron deficiency in patients with CHF (table 1) are formed on the basis of two randomized trials [2,3] and meta-analysis of randomized clinical research [4].



Table 1. – Summary guideline recommendations for iron therapy in heart failure [5]

Assosiation	Recommendations	Class of recommendation	Level of evidence
American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America 2017 [6]	In patients with NYHA class II and III HF and iron deficiency (ferritin < 100 ng/ml or 100-300 ng/ml if transferrin saturation < 20%) intravenous iron replacement might reasonable to improve functional status and quality of life	I Ib	B
European Society of Cardiology 2016 [7]	Intravenous ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic patients with HF with reduced EF and iron deficiency (ferritin < 100 ng/ml or 100-299 ng/ml if transferrin saturation < 20%) to alleviate HF symptoms and improve exercise capacity and quality of life	IIa	A
Canadian Cardiology Society 2017 [8]	Recommend intravenous iron therapy to consider for patients with HF with reduced EF and iron deficiency, in view of improving exercise tolerance, quality of life and reducing hospitalizations	Strong recommendation	Moderate-quality evidence

HF – heart failure, EF – ejection fraction, NYHA - New York Heart Association Functional Classification

According to the recommendations of the world associations of cardiologists, intravenous iron therapy is indicated for patients with CHF with reduced ejection fraction (EF) left ventricle (less 40%) and iron deficiency (ferritin less 100 mcg/l OR ferritin = 100-299 µg/l if transferrin saturation less 20%) (Table 1).

The AFFIRM-AHF [9] study, in addition to the recommendations regarding stable CHF, confirms the feasibility of starting to eliminate iron deficiency immediately after an episode of CHF decompensation for reducing the risk of subsequent hospitalizations.

Contraindications for the use of iron carboxymaltose in patients with CHF are – hypersensitivity to the active substance or any of the additional, drug components; known hypersensitivity to other drugs, iron for parenteral use; the presence of anemia



not associated with iron deficiency; evidence of iron overload or iron malabsorption [10].

It is also crucial to note that the efficacy and safety of intravenous therapy iron carboxymaltose has not been evaluated in patients with hemoglobin levels more than 15 g/dl. Therefore, the drug should not be used in this group of patients.

In addition, intravenous iron should be used with higher attention in patients with acute or chronic infections and should be discontinued in patients with established bacteremia [10].

Iron carboxymaltose contains 50 mg of iron per 1 ml. Level of iron deficiency is calculated by the Ganzoni formula [11]: body weight, kg x (target hemoglobin level, g / dl - the present hemoglobin level, g / dl) x 2.4 + 500

Maximum dose of iron carboxymaltose = 1000 mg iron (20 ml) per week.

Intravenous administration can be provided by injection or infusion. During the injection the drug is administered undiluted slowly (100 mg in minute or 1000 mg in 15 minutes). At administration by infusion, attention should be paid to the dilution of the drug, due to the level of dilution affects the stability of the drug. Iron breeding plan carboxymaltose for intravenous infusion is presented in table 2.

Table 2. Dilution plan for ferric carboxymaltose for intravenous infusion [12]

Iron dose	Volume of ferric carboxymaltose	Maximum amount of sodium chloride solution	Minimum administration time
500 mg	10 ml	100 ml	6 minutes
1000 mg	20 ml	250 ml	15 minutes

Diagnosis, treatment, as well as the timing of testing the effectiveness of treatment and subsequent observations are presented in the algorithm in Figure 1. It is crucial to remember that early reassessment of iron status (within 4 weeks after intravenous iron) should be avoided. The reason of it is that serum ferritin levels can significantly increase after intravenous iron administration and cannot be used as a marker iron status during this period.

Clinical studies have shown that intravenous iron carboxymaltose is well tolerated by patients with CHF [2, 3]. Most frequent side effects that occurred with a frequency between 0.1% and 10%. There are dizziness, headache, hypertension, hypophosphatemia, reaction at the injection site, nausea. Risk hypersensitivity between 0.1% and 1% [10].

The oral iron therapy is often used as the first line of therapy for iron deficiency in patients with CHF. The treatment of such a drug form does not have sufficient clinical data to support its efficiency The IRONOUT-HF clinical study, which compared the effect of oral iron therapy versus placebo in patients with CHF oral preparations, had shown to minimally replenish stocks iron and did not improve exercise tolerance or reduce symptoms of heart failure [13].

Conclusions:

1. Clinical studies of intravenous iron therapy in patients with stable symptomatic CHF with reduced left ventricular ejection fraction demonstrate that



correction of iron deficiency is associated with significant improved exercise tolerance, reduced symptoms, improving the quality of life and reducing the frequency of hospitalizations.

2. The feasibility of treating iron deficiency in patients has been confirmed immediately after an episode of decompensation.

3. Oral iron therapy, which often is used as first line of therapy for iron deficiency in patients with CHF does not have sufficient clinical data to support its effectiveness.

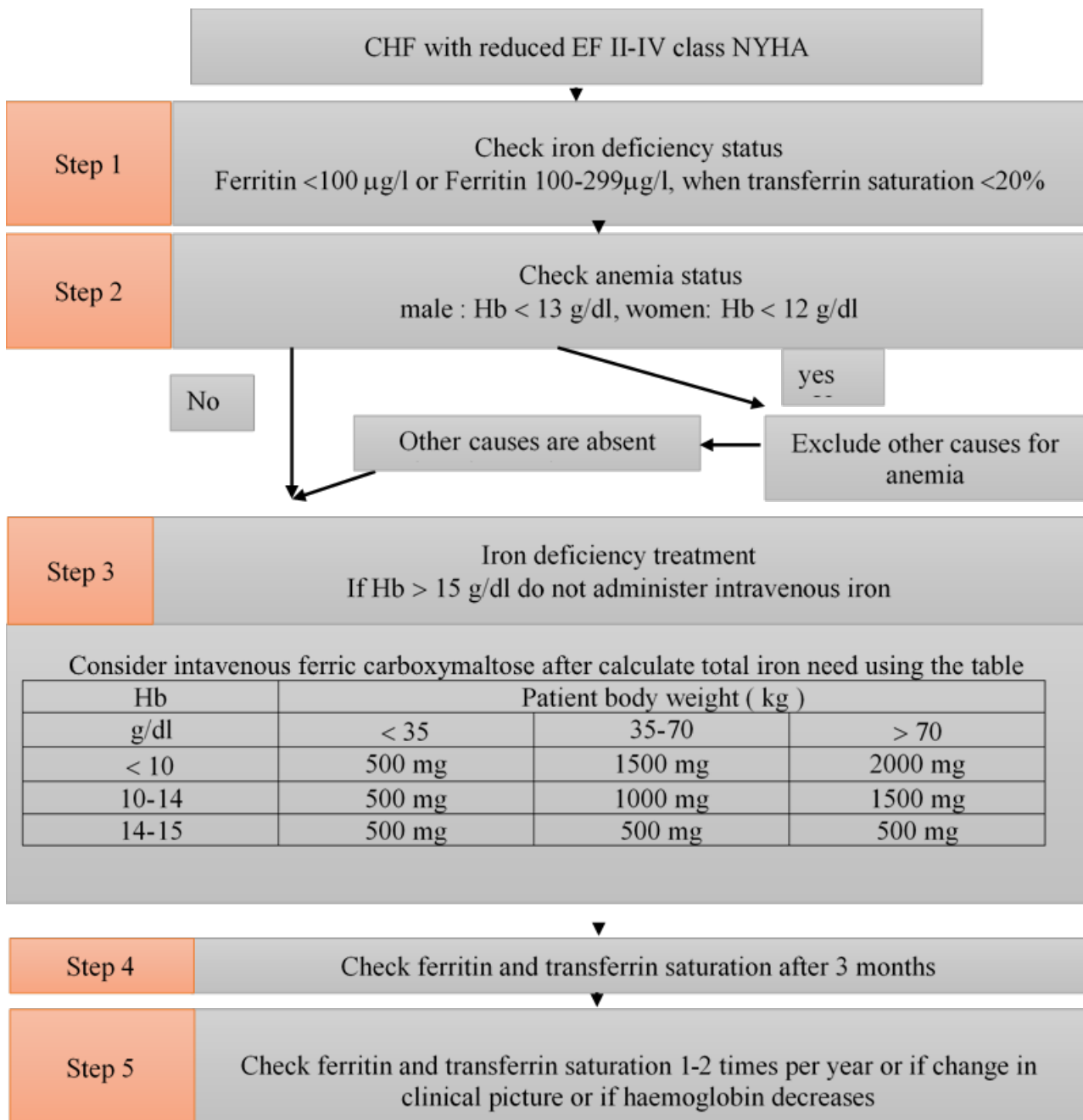


Fig. 1. Algorithm for screening/diagnosis and treatment/follow-up of iron deficiency in patients with chronic heart failure [12]

CHF – chronic heart failure, EF – ejection fraction, NYHA - New York Heart Association Functional Classification, Hb – haemoglobin level.



References

1. Gonzalez-Costello, J. et al. (2020) 'Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence', *European Journal of Internal Medicine*, 80(March), pp. 91–98. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.031.
2. Anker, S. D. et al. (2009) 'Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency', *New England Journal of Medicine*, 361(25), pp. 2436–2448. doi: 10.1056/nejmoa0908355.
3. Ponikowski, P. et al. (2015) 'Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency', *European Heart Journal*, 36(11), pp. 657–668. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.
4. Jankowska, E. A. et al. (2015) 'Effects of Intravenous Iron Therapy in Iron Deficient Patients With Systolic Heart Failure: Meta-Analysis of Randomized Control Trials', *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10), p. A854. doi: 10.1016/s0735-1097(15)60854-3.
5. Walther, C. P., Triozzi, J. L. and Deswal, A. (2020) 'Iron deficiency and iron therapy in heart failure and chronic kidney disease', *Current opinion in nephrology and hypertension*, 29(5), pp. 508–514. doi: 10.1097/MNH.0000000000000630.
6. Yancy, C. W. et al. (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer, *Circulation*. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
7. Ponikowski, P. et al. (2016) '2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure', *European Heart Journal*, 37(27), pp. 2129-2200m. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Ezekowitz, J. A. et al. (2017) '2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure', *Canadian Journal of Cardiology*, 33(11), pp. 1342–1433. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022.
9. Ponikowski, P. et al. (2020) 'Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial', *The Lancet*, 396(10266), pp. 1895–1904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
10. Vifor Pharma Ltd. Ferinject (ferric carboxymaltose). Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24167/SPC/Ferinject>. (3 August 2018)
11. Magrì, D. et al. (2019) 'Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role', *Heart Failure Clinics*, 15(3), pp. 359–369. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.005.
12. McDonagh, T. et al. (2018) 'Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice', *European Journal of Heart Failure*, 20(12), pp. 1664–1672. doi: 10.1002/ejhf.1305.
13. Lewis, G.D. et al. (2017) 'Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron



Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial', The Journal of the American medical association, 317(19), p.1958-1966, doi: 10.1001/jama.2017.5427

Резюме. Анемия и дефицит железа широко распространен среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ассоциирован у таких пациентов со сниженной способностью к физическим нагрузкам, ухудшением качества жизни и худшим прогнозом, независимо от наличия анемии, итак коррекция дефицита железа – актуальный вопрос в контексте лечения пациентов с ХСН.

В данной работе представлен обзор литературы, посвященной лечению анемии и дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Клинические исследования внутривенной терапии железом пациентов с симптомной ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка демонстрируют, что коррекция дефицита железа ассоциировано со значительным увеличением толерантности к физической нагрузке, уменьшением симптомов, улучшением качества жизни и снижением частоты госпитализаций. Использование железа карбоксимальтозата у пациентов с декомпенсацией ХСН позволяет предупредить последующие декомпенсации. Насчет пероральной терапии препаратами железа, которые часто используется как первая линия терапии дефицита железа у пациентов с ХСН – лечение такой лекарственной формой не имеет достаточных клинических данных, которые подтверждали ее эффективность.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, хроническая сердечная недостаточность, лечение.



УДК 57.045

HEALTH STATUS OF THE POPULATION OF KIROVOHRAD REGION UNDER THE INFLUENCE OF NATURAL LOW-INTENSIVE RADIATION СТАН ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ КІРОВОГРАДСЬКОЇ ОБЛАСТІ ПІД ВПЛИВОМ ПРИРОДНОЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОЇ РАДІАЦІЇ

Kovalenko P.G. / Коваленко П.Г.*assistant / асистент*

ORCID ID 0000-0003-4731-6902

*Donetsk national medical university, Kropyvnytskyi,**Velyka Perspektyvna Street 1, 25000**Донецький національний медичний університет,**Кропивницький, вул. Велика Перспективна 1, 25000***Kots S. M. / Коц С.М.***c.b.s., as. prof. / к.б.н., доцент**Kharkiv National Pedagogical University**named after G.S.Skovoroda, 61001, Kharkiv, vul. Alchevsky, 29**Харківський національний педагогічний університет**імені Г.С.Сковороди, 61001, м. Харків, вул. Алчевських, 29*

ORCID ID 0000-0001-5016-7181

Hromova T.V. / Громова Т.В.*forensic expert Kirovograd SRFC of the MIA/**судовий експерт Кіровоградського НДЕКЦ МВС*

ORCID ID 0000-0002-2719-6221

Raksha-Sliusarev O.A. / Ракша-Слюсарєва О.А.*c.m.s., d.b.s., prof. / к.м.н., д.б.н., професор*

ORCID ID 0000-0003-2144-6792

Sierykh N.A. / Серих Н. О.*assistant / асистент*

ORCID ID 0000-0003-2993-8708

*Donetsk national medical university, Kropyvnytskyi,**Velyka Perspektyvna Street 1, 25000**Донецький національний медичний університет,**Кропивницький, вул. Велика Перспективна 1, 25000*

Анотація: Проблеми впливу іонізуючої радіації на живі об'єкти набули своєї актуальності у 50-80 р. ХХ ст. У сучасному світі питання впливу радіації на людину надається не менше значення, ніж питанням наркоманії, алкоголізму та СНІДу. Радіація за своєю природою шкідлива для життя, а саме згубно впливає на здоров'я людини. Окрім того доза яка буде не вливати на організм не існує, будь-який вплив, що перевищує природну фонову радіацію, збільшуватиме ризик різноманітних хвороб, яких можна уникнути за його відсутності. Коли радіоактивне випромінювання проходить через організм людини або коли в організм потрапляють опромінені речовини, то енергія хвиль і частинок передається нашим тканинам, а від них клітинам. Все залежить від отриманої дози радіації, тривалості дії, спадковості, фізичного та психічного стану, роботи імунітету. Дані, отримані в ці роки, лягли в основу класичної радіобіології та медичної радіології.

Ключеві слова: радіація, токсичний зоб, йод.

Вступ.

Біологічний вплив малих доз низько інтенсивної радіації, обумовлений відсутністю індукції репаративних систем та адаптивної відповіді клітин,



тривалою активацією перекисного окислення ліпідів у біомембранах та виснаженням антиоксидантних систем, які формуються.

Біологічні ефекти впливу радіації можуть бути такими:

- Ранніми – безпосередній вплив випромінювання на клітини різних органів та систем;
- Довготривалими – дія радіації через механізми спадковості, скорочення тривалості життя, індуковані радіацією пухлини уроджені дефекти на генетичні хвороби;
- Прихованими – загострення хронічних захворювань, особливість перебігу різних соматичних хвороб у багатьох людей, що мешкають поблизу уранових шахт.

Вивчення стану здоров'я населення, яке мешкає у Кіровоградській області, заслуговує на особливу увагу, зважаючи на те, що саме тут знаходяться уранові шахти, а також забруднення різними радіонуклідами після аварії на ЧАЕС.

Основний текст

Аналіз стану здоров'я людей засвідчує, що загальна захворюваність у них в після аварійний період збільшилась на 26,6%. Частота гіпертонічної хвороби зросла утричі, ІХС – на 103%, інфарктів міокарда – на 75%, виразкової хвороби – на 65,6%, цукрового діабету – на 61,0%. Захворюваність щитоподібної залози за останні роки збільшилась у 31,3 рази. Після Чорнобильської катастрофи в Україні відбулося зростання кількості хворих на різні ендокринопатії. Якщо в 1993 р. таких хворих було зареєстровано 1769626, то в 2007 р. уже 3652435, тобто майже вдвічі більше [1].

Розповсюдженість токсичного зоба в 2007р. становила 106,2 на 100 тис. населення, і нині відмічається поступове зростання цієї патології [2].

Серед різних груп населення найбільш пріоритетними є діти, оскільки дитячий організм чутливіший до дії радіації, ніж дорослий.

Дані диспансеризації свідчать, що стан здоров'я дітей з року в рік погіршується. Якщо у 2001 році практично здорових дітей було 53%, то у 2018, 2019, 2020рр. відповідно – 31, 26, 24%. Причому відзначається збільшення захворюваності за всіма класами хвороб. За цією структурою: перше місце у дітей займають хвороби органів ендокринної системи, порушення обміну речовин та імунітету; друге – хвороби органів дихання і нервової системи; третє – органів травлення й шкіри. За після аварійний період інфекційні захворювання у них збільшились у 4 рази, хвороби крові (анемії) – у 5-10 разів, а рівень загальної захворюваності зріс на 95%. Якщо хвороб крові та кровотворних органів у 2015р. на 10000 дітей було 58,4, то у 2020р. – 141,9. Удвічі збільшилась захворюваність нервової системи (у 2015р. – 340,0, у 2020р. – 749,7). Утричі підвищився рівень захворюваності шкіри. Відзначається й зростання захворюваності злоякісними новоутвореннями (у 2015р. – 4 дітей, а в 2020р. – 38 малюків).

Простежується й динаміка виявлення злоякісних новоутворень лімфатичної і кровоносної системи – кількість дітей на гемобластози збільшилась у 2014-2016 рр. на 22%. В 2020 році було виявлено 13 таких дітей. Зростає кількість уроджених дефектів – у 2018 р. показник цієї патології на



10000 дітей мав 46,8, що у 5 разів перевищує показник 2008 р. (9,4). На 1000 новонароджених 37,1% має різну патологію, що на 16,5% перевищує рівень 2001 року. Якщо порівняти дані за 2018 р. з 2019 р. то загальна захворюваність у дітей за цей період зросла на 5,2%, захворюваність крові – на 19,5%, органів дихання – на 5,2%, органів кровообігу – на 12,2%, шкіри на 2,8%, кількість дітей з уродженими дефектами збільшилась на 2,5%.

Іонізуюче випромінювання пошкоджує генетичний апарат клітин, що призвело до дестабілізації хромосом, соматичних мутацій і, як наслідок, до порушення репарації опромінених клітин, заміни їх сполучною тканиною, нездатні синтезувати адекватні кількості гормонів та інших біологічно активних речовин [3-4].

У дітей спостерігається тенденція до зміни клінічної картини, перебігу багатьох соматичних хвороб (органів дихання, нервової системи, органів травлення та ін.) за рахунок зниження адаптаційного потенціалу, що є результатом депресії імунної системи та розвитку вторинного радіаційно-індукованого імунодефіциту.

Важлива роль в оцінці здоров'я дітей належить щитоподібній залозі (ЩЗ). Оскільки вона є однією з важливих залоз ендокринної системи, їй належить провідна роль у нейро-ендокринно- імунній регуляції організму, у формуванні фізичного і психічного стану дитини. Тому стан щитоподібної залози є індикатором здоров'я дітей як сьогодні так і в майбутньому.

У результаті аварії на Чорнобильській АЕС в атмосферу було викинуто майже 400 радіонуклідів та 36 хімічних елементів, серед яких більше 20% радіонукліди йоду. Останні (а їх понад 20), потрапили до організму інгаляційним шляхом, накопичувались у тероїдних інгаляційних фолікулах, і залежно від віку дітей, променевого навантаження та інших ендогенних та екзогенних факторів (несприятлива екологія, незбалансований раціон харчування, дефіцит йоду в біосфері, психоемоційне та соціально-економічне напруження тощо) формували тероїдну патологію й збільшували захворюваність інших органів та систем.

Найбільший внесок у дозове навантаження на ЩЗ вплинув ¹³¹I. Висновки обстеження щитоподібної залози у динаміці свідчать, що й через 30 років після аварії захворюваність щитоподібної залози не знижується. Порівняно з доаварійним періодом усі форми зобу зросли у дітей у 44 рази, серед них вузлові та змішані – у 55 разів, аутоімунний тиреодит – у 86 разів, гіпотеріоз – у 5,7 рази.

Особливі тривогу викликає зростання раку ЩЗ. Якщо у доаварійний період цієї патології у дітей не спостерігали, то на сьогоднішній час це не є новиною.

З 1991 р. на базі Київської обласної лікарні №2 функціонує діагностичний центр «Сакава-Чорнобиль». За цей період обстежено понад 45 тисяч дітей, які мешкають у забруднених районах Київської області та міст де проводиться видобування уранової руди. До програми обстеження входили: анамнестичні дані, антропометрія, дозиметрія на вміст ¹³⁷Cs в організмі, УЗД та комп'ютерна томографія ЩЗ, вивчення гемограми, визначення тиреоїдних гормонів (тиреотропіну, вільного тироксину) та наявності антитіл до тиреоглобуліну (ТГ)



й мікросомальної фракції (МСФ), визначення рівня йоду у сечі.

Аналіз поглибленого обстеження дітей за цією програмою також свідчить про зростання у них патології ЩЗ. Збільшилась частота виявлення дітей з позитивним титром антитіл до ТГ і МСФ. У дітей була зниженою екскреція йоду із сечею, що свідчить про нестачу йоду в організмі.

Під час вивчення картини крові увагу привернуло збільшення у дітей кількості еозинофілів (у 13,8%), моноцитів (у 7,9%), лімфоцитів (у 11,5%).

Необхідно відзначити, що більшість районів Кіровоградської області ендемічні за зобом, враховуючи дефіцит йоду у біосфері. Цей факт потрібно враховувати, тиреоїдну патологію як у дітей, так і у дорослого населення.

Найважливішим сенсом цієї проблеми є лікування, яке повинне спрямовуватися на поліпшення біоенергетики клітин, нормалізацію обмінних процесів, і серед них обміну жирів, функцій різних органів і систем.

Суттєвим моментом у лікуванні є психофізичне тренування, перебування на свіжому повітрі, заняття спортом, водні процедури, раціональне харчування, багате на білки, овочі, вітаміни, відповідне фізіотерапевтичне лікування за показниками. Необхідно вживати продукти моря – мідії, морську капусту, морський чай, гриб на основі водоростей ламінарії.

Слід звертати увагу на конкурентну замісну терапію, засновану на хімічних елементах, які після введення до організму конкурують в обмінних процесах з радіонуклідами, що потрапили в організм. Конкурентними ³⁷цезію є калій і натрій; ⁹⁰стронцію – кальцій фосфор; ¹³¹йоду – стабільний йод та ін. Тому мінеральні води з домінуючими хімічними елементами типу калію, натрію, кальцію, фосфору, заліза, магнію та йоду, що є конкурентами відповідних радіонуклідів, діуретиками, підсилюють обмінні процеси і сприяють прискореному виведенню радіонуклідів з організму.

Висновок.

Таким чином, полікомпонентний вплив на організм радіоактивного фактору як у результаті Чорнобильської катастрофи, уранові шахти, та нерадіаційні фактори (несприятлива екологія, незбалансований раціон харчування, дефіцит йоду у біосфері, психоемоційне та соціально-економічне напруження тощо) зумовили стійке погіршення здоров'я населення. Вкрай необхідно і в подальшому продовжувати клініко-епідеміологічні дослідження за станом здоров'я населення, особливо звертаючи увагу на щитоподібну залозу, з урахуванням дозового навантаження як за рахунок зовнішнього, так і внутрішнього опромінення, а також впливу різних екзо- та ендогенних факторів.

Література:

1. Ларін О.С. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О.С. Ларін, В.І. Паньків, М.І. Селіваненко, О.О. Грачова // Міжнар. ендокрін. журнал. – 211. - № 3 (35). – С. 10-18.
2. Маменко М.Є. Йод дефіцитні захворювання в дітей на сході України: сучасний стан, проблеми та шляхи вирішення [Текст] / М.Є. Маменко //



Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – Том 3; № 15. – С. 16-21.

3. Likhttarov I. Estimation of the thyroid doses for Ukrainian children exposed in utero after the Chernobyl accident / I. Likhttarov, L. Kovgan, M. Cheryrny et al. // Health Phys. – 2011. – Vol. 100, № 6. – P. 583-593.

4. Гродзинський Д.М. Спадок Чорнобильської катастрофи – 25 років потому / Д.М. Гродзинський // Журнал НАМН України. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 106-109.

***Abstract.** In today's world, the impact of radiation on humans is no less important than the issues of drug addiction, alcoholism and AIDS. Radiation by its nature is harmful to life, namely it has a detrimental effect on human health. When radioactive radiation passes through the human body or when infected substances enter the body, the energy of waves and particles is transmitted to our tissues, and from them to cells. It all depends on the received dose of radiation, human health and duration of action.*

***Key words:** radiation, toxic goiter, iodine*



УДК : 616.98:578.834]-036.1-07-053.2

**PECULIARITIES OF CORONAVIRUS DISEASE IN CHILDREN
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ****Melnychuk L. V. / Мельничук Л.В.***s.m.s., as.prof. / к.м.н., доц.*

ORCID: 0000-0001-9954-745X

Researcher ID (Web of Science): C-6949-2017

Bukovinian State Medical University

Theatre sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Vostrikova I.S. / Вострікова І.С.

Department of Health Care, Chernivtsi

Str. Kobylyanska 22, Chernivtsi, 58001, Ukraine.

Управління охорони здоров'я Чернівецької міської ради,

вул. Кобилянська 22, м. Чернівці, 58001, Україна.

Melnychuk O. M. / Мельничук О.М.

Bukovinian State Medical University

Theatre sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Анотація. Вивчено статистичні показники захворюваності на коронавірусну хворобу дорослого населення та дітей в регіоні. У 2021 році зареєстровано 120477 випадків захворювання на COVID-19, серед них 9661 - у дітей, що становить 8%. У віковій структурі 55% були діти 11-17 років. Серед найпоширеніших клінічних симптомів коронавірусної хвороби у дітей були лихоманка (53,1%), зниження апетиту, діарея та блювання (49,7%) сухий кашель (42,4%), біль в горлі (40,7%), головний біль (31,7%), нежить (22,9%), загальна слабкість (21,7%). Кількість дітей, яким підтверджено Covid-19, з кожною хвилиною зростає, коронавірусна хвороба небезпечна для дітей раннього віку високою вірогідністю ускладнень та госпіталізацій. Показники летальності серед дітей склали 0,08% у дітей раннього віку та 0,04% у дітей шкільного віку, що нижче показників летальності в популяції-2,5%.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, діти, летальність.

Вступ.

Нове респіраторне захворювання, яке здобуло назву коронавірусна хвороба 2019 року – COVID-19 (Coronavirus disease 2019) є надзвичайно актуальною проблемою у дітей. Захворювання, спричинене новим коронавірусом, вперше було виявлене у Вухані (Китай). «CO» означає согопа (корона), «VI» – virus (вірус) та «D» – disease (захворювання) [1]. Новий вірус, пов'язаний із тим же сімейством вірусів, що і гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ). Відомо, що основну частку хворих становлять люди старшого віку, проте фахівці відмічають, що з'явилась тенденція до збільшення вказаної нозології у дитячому віці [1,2]. За даними статистики в Україні щороку реєструється 4,5-5 мільйонів випадків захворювання на грип та ГРВІ серед дітей, а з 2020 року в цю групу входить і коронавірусна хвороба. Серед груп населення першочергове значення в розповсюдженні інфекції посідають діти шкільного віку, однак найбільш чутливі до грипу та ГРВІ діти, починаючи з другого півріччя життя. [2,3] Здорова дитина 2-4 років може мати 6-8 епізодів



респіраторної інфекції за рік і це явище зумовлене фізіологічними особливостями імунної системи дитини. Діти хворіють на респіраторні хвороби у 4-6 разів частіше, ніж дорослі, зокрема є учасниками епідеміологічного процесу при коронавірусній хворобі[1,4,5].

Метою дослідження було вивчення статистичних показників захворюваності дітей на коронавірусну хворобу, летальності в різних вікових групах, особливостей клінічного перебігу коронавірусної хвороби у дітей в регіоні.

Проведено аналіз статистичних даних кількості дорослих та дітей, яким підтверджено коронавірусну хворобу в регіоні. Вивчено особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби у дітей, показники летальності в різних вікових групах населення.

Результати досліджень.

Встановлено, що за 2021 рік всього зареєстровано 120477 випадків серед мешканців регіону, серед них 9661 (8,0%) дітей. Перебіг коронавірусної хвороби має хвилеподібний характер, з піковими періодами у березні та жовтні 2021 року (рис.1).

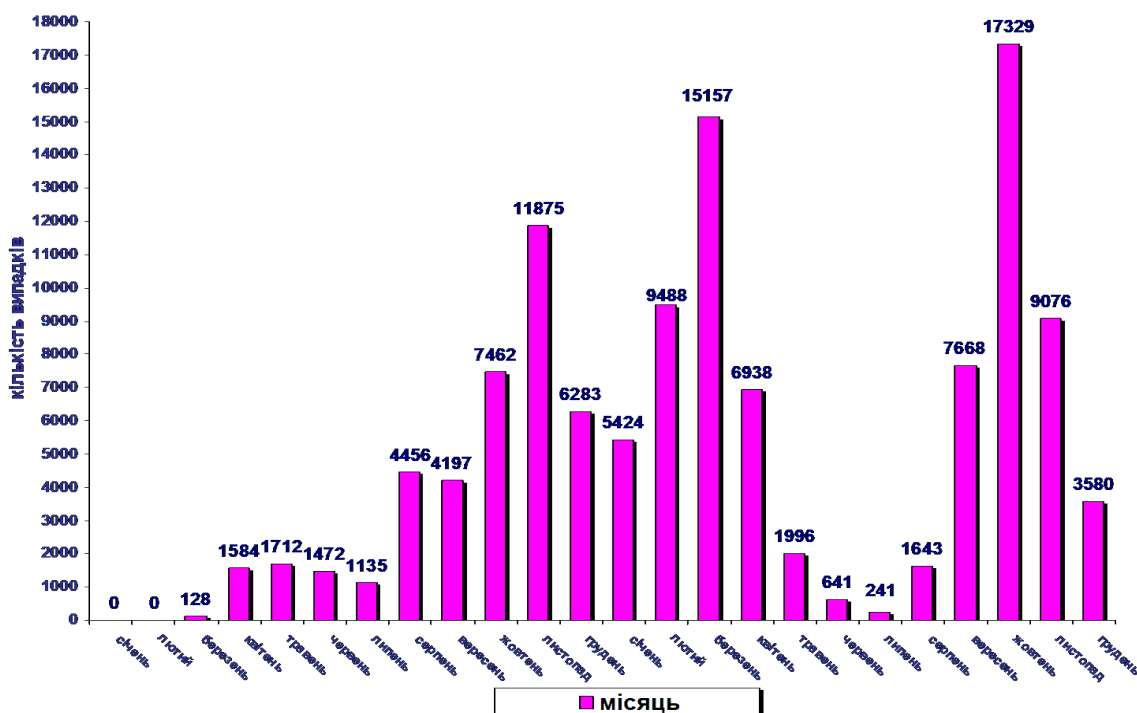


Рисунок1- Кількість підтверджених випадків COVID-19 щомісячно у 2020-2021 рр. у Чернівецькій області.

Динаміка спостережень за рівнем захворюваності дітей в м. Чернівцях демонструє значне зростання захворюваності дітей в жовтні 2021 року (889 випадків) у порівнянні з січнем 2021 року (114 випадків). Частка дітей серед підтверджених випадків Covid-19 також зросла з 4,6% у січні 2021 року до 12,5% у жовтні 2021 року. Вікова структура дітей, які перехворіли на коронавірусну хворобу, за 12 місяців 2021 року, виглядає таким чином: дітей до 1 року -7,2%, дітей 1-4 років -17,4%, 5-9 років -19,4%, 10-14 років-30,5%, 15-17



років-25,5%. Діти шкільного віку хворіють на коронавірусну хворобу частіше. Штам «Дельта» значно небезпечніший для дітей, вони частіше мають тяжкий перебіг і потрапляють до стаціонарів.

За 10 місяців 2021 року госпіталізовано 153 дитини (13,2%), в основному, діти раннього віку. Серед найпоширеніших клінічних симптомів коронавірусної хвороби у дітей були лихоманка (53,1%), зниження апетиту та блювання (49,7%), сухий кашель (42,4%), біль в горлі (40,7%), головний біль (31,7%), діарея (23,4%), нежить (22,9%), загальна слабкість (21,7%).

Таблиця 1 - Кількість дітей в Чернівецькій області з підтвердженням COVID-19 станом на 10.01.2022

Всього	дорослих	дітей 0-17 років	з них у дітей за віком:		
			0-6 років	7-10 років	11-17 років
120477	110816	9661	2277	2041	5343
100%	92%	8%	24%	21%	55%

І все ж таки, ця небезпечна хвороба забрала життя 6 дітей в регіоні, тому потребує всього комплексу протиепідемічних та профілактичних заходів серед дітей. Летальність серед дітей склала від 0,04% у віковій групі 10-18 років до 0,08% у віковій групі 0-9 років і це значно нижче, ніж в середньому в популяції- 2,5% або у віковій групі 60+(4,4%) та 80+(17,5%).

Таблиця 2 - Віковий розподіл підтверджених випадків та випадків смертей серед хворих на COVID-19 в Чернівецькій області

Вікова група	Підтвержені випадки, N=120477		Померло, N=3039		Летальність, %
	абс. кількість	%	абс. кількість	%	
0 – 9	3774	3,1	3	0,1	0,08
10 – 19	7871	6,5	3	0,1	0,04
20 – 29	14310	11,9	16	0,5	0,11
30 – 39	21654	18,0	43	1,4	0,20
40 – 49	19104	15,9	132	4,3	0,69
50 – 59	20535	17,0	388	12,8	1,89
60 – 69	20204	16,8	922	30,3	4,56
70 – 79	9843	8,2	964	31,7	9,79
80 – 89	2954	2,5	518	17,0	17,54
90–100	228	0,2	50	1,6	21,93
Всього	120477	100,0	3039	100,0	2,5

Міністерство охорони здоров'я затвердило своїм наказом рекомендацію Національної технічної групи експертів з питань імунізації, якою пропонується дозволити вакцинацію дітей від 12 років. Раніше в Україні дозволили вакцинувати від Covid-19 дітей з групи ризику. Це діти, які мають супутні захворювання, ослаблений імунітет, трансплантацію органів. Станом на 15.01.2022 року в



м.Чернівцях від Covid-19 вакциновано 1498 дітей від 12 до 18 років (6,9%), із них отримали першу дозу вакцини 822 дітей(4,1%), мають вже дві дози – 676 дітей (2,8%).

Частка дітей, яким підтверджено Covid-19, в популяції з кожною хвилею зростає. Стратегічним завданням щодо профілактики коронавірусної хвороби у дітей є прискорення темпів вакцинації.

Висновки:

1. У 2021 році на коронавірусну хворобу захворіло 9661 дітей, що становить 8% від загальної кількості, 55% серед них - діти шкільного віку.

2. Серед найпоширеніших клінічних симптомів коронавірусної хвороби у дітей були лихоманка (53,1%), зниження апетиту, блювання, діарея (49,7%). Типові для дорослих симптоми - сухий кашель (42,4%), біль в горлі (40,7%), головний біль (31,7%) спостерігались у дітей рідше.

3. Частка дітей, яким підтверджено Covid-19, з кожною хвилею зростає, коронавірусна хвороба небезпечна для дітей раннього віку високою вірогідністю ускладнень та госпіталізацій, найвищим рівнем летальності (0,08%) серед дітей.

4. Показники летальності серед дітей від 0,04% у дітей шкільного віку до 0,08% у дітей раннього віку нижчі, ніж в середньому в популяції -2,5%.

Література:

1. Пікуль К.В., Ільченко В.І., Сизова Л.М. Коронавірусна інфекція SARS-COV-2 у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 21;1(73):198-203.

2. Коронавірусне захворювання (COVID-19).[Інтернет]
Доступно:<https://www.unicef.org/ukraine/coronavirus>.

3. Міхєєв А.О. Іспанський грип, або «іспанка». 100 років потому(огляд літератури). Бук.мед. вісник. 2018;22;3(87):131-136.

4. Мельничук Л.В., Задерей А. О., Вострікова І.С. Захворюваність на грип та гострі респіраторні інфекції серед дітей в епідемічний сезон 2018-2019 років у м. Чернівцях. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;18;2(68):58-61.

5. Мельничук Л.В., Долженко О.Г., Регульська І.Б. Проблемні питання лікування захворювань респіраторної системи дітей. Бук.мед. вісник.2017;21;02(81):27-30.

Abstract. Statistical indicators of the incidence of coronavirus disease of adults and children in the region have been studied. In 2021, 120,477 cases of COVID-19 have been registered, including 9,661 in children, which is 8%. In the age structure, 55% were children aged 11-17. Among the most common clinical symptoms of coronavirus disease in children were fever (53,1%), loss of appetite, diarrhea and vomiting (49,7%), dry cough (42,4%), sore throat (40,7%), headache (31,7%), rhinitis (22,9%), general weakness (21,7%). The number of children confirmed by Covid-19 is growing with each passing wave, and coronavirus disease is dangerous for young children with a high probability of complications and hospitalizations. Child mortality rates were 0,08% in young children and 0,04% in school-age children, which is lower than in the population-2,5%.

Key words: coronavirus disease, children, mortality.



УДК : 611.727.1/.2.013

TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL FEATURES OF THE ONTOGENESIS OF THE LIGAMENTS APPARATUS AND CAPSULES OF THE SHOULDER JOINT**ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОНТОГЕНЕЗУ ЗВ'ЯЗКОВОГО АПАРАТУ ТА КАПСУЛИ ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБА****Rusnak V.F./ Руснак В.Ф.***assistant / асистент*

ORCID:0000-0002-3847-7416

Gerasym L.M./ Герасім Л.М.*c.med.s., as./ к.мед.н.,ас.*

ORCID:0000-0002-5902-6091

Marchuk O.F./ Марчук О.Ф.*c.med.s.,as./к.мед.н.,ас.*

ORCID:0000-0001-7690-934X

Dronyk I.I./Дроник І.І.*c.med.s.,as./к.мед.н.,ас.*

ORCID:0000-0003-2215-6076

*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Teatralna Sq., 9, 58001
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Театральна пл.,9,58001*

Abstract: *This article covers the problems of etiology and pathogenesis of diseases of the musculoskeletal system and connective tissue in general. The shoulder joint is one of the most mobile joints of the body and is characterized by a significant amplitude of movements in all planes. Recently, the syndrome of hyper mobility of joints, the morphological manifestation of which is undifferentiated connective tissue dysplasia, is becoming more common. The causes and mechanisms of connective tissue inferiority are still not fully understood. It is now believed that the instability of the shoulder joint is the result of a combination of several causal factors, the main of which are disorders of nerve regulation of muscle response during movement, Hill-Sachs defects, disorders of the elements of the shoulder joint, which generally leads to instability of the shoulder joint.*

Key words: *ligament, capsule, shoulder joint, ontogenesis, human.*

Introduction. The development of the sports industry, the popularization of complex sports cause an increase in the number of traumatic injuries of the shoulder joint. At the same time, scientific and technological progress contributes to a significant reduction in invasive diagnostic methods. This encourages the use of modern methods of radiological diagnostics. Due to the violation of the development of the mesenchyme at 4-8 weeks of the prenatal period of ontogenesis there are such defects in the development of the upper extremities as underdevelopment, fusion of their proximal or distal ends, lack or underdevelopment of anatomical structures.

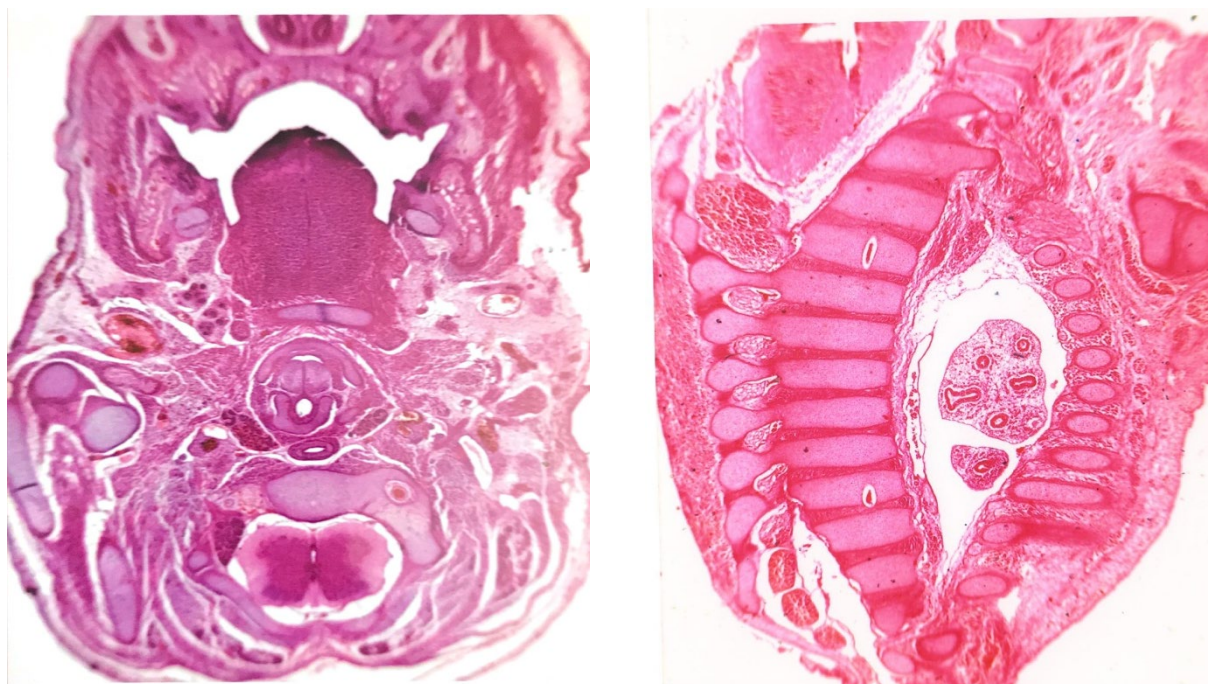
According to the change of ideas about the causes and conditions of the formation of the mechanism of instability of the shoulder joint, changes in approaches to the treatment of patients with this pathology.

The main text. The shoulder joint consists of four ligaments: the coracohumeral and the upper, middle and lower glenohumeral ligaments. All of them are thickenings of the fibrous layer of the capsule of the shoulder joint. The coracohumeral ligament is located in the thickness of the capsule along the tendon of the long head of the



biceps. The beginning of the coracohumeral ligament is the outer base of the coracoid process of the scapula, and the place of attachment is a large humerus. In adults, the length of the ligament can reach 30.0-40.0 mm, width - 10.0-15.0 mm, thickness - 3.0-4.0 mm. The ligament is a slight thickening of the fibrous layer of the capsule.

The glenohumeral ligaments are located in the thickness of the anterior wall of the capsule and originate from the anterior semicircle of the lip of the glenoid cavity. The place of their attachment is the anatomical neck of the humerus. The upper glenohumeral ligament is 20.0-25.0 mm long and 2.0 mm wide and thick. The middle glenohumeral ligament reaches 21.0-36.0 mm in length, 3.0-11.0 mm in width, and 2.0-4.0 mm in thickness. The lower glenohumeral ligament is 36.0-41.0 mm long, 16.0-27.0 mm wide and 4.0-6.0 mm thick. Of all the shoulder ligaments, the middle glenohumeral ligament is the most variable, it can have four variants of development.



The development of the ligaments of the shoulder joint depends on the topographic and anatomical features of the location of the adjacent muscles.

The coracohumeral ligament develops from the embryonic remnant of the biceps tendon, which in the early stages of development is located in the thickness of the capsule elements. The glenohumeral ligaments develop in close dependence on the location of the subscapularis tendon. They are well developed when the tendon of the subscapularis muscle of the upper part passes into the capsule cavity of the shoulder joint and, conversely, the ligaments are absent in the extracapsular location of the tendon.

The connecting apparatus of the shoulder joint - the capsule of the shoulder joint is a thin-walled bag, reinforced in the tissue department by a bundle of fibrous fibers, which is fixed directly on the edges of the articular surfaces. The capsule of the shoulder joint is a fibrous formation that separates from the surrounding muscles. The capsule tab is formed around the bony edge of the articular cavity of the scapula. The upper part of the inner surface of the anterior wall of the capsule of the shoulder joint



begins slightly inward from the anterior edge of the articular cavity of the scapula. The displacement of the capsule origin is due to the intra-articular location of the tendon of the long head of the biceps and the presence of a subscapular synovial protrusion on the anterior surface of the scapular neck. The fusion between the capsule of the shoulder joint and the outer edge of the lip of the articular cavity does not definitively confirm the probability of the origin of the capsule of the shoulder joint from the articular lip.

The place of attachment of the capsule of the humeral joint to the humerus is its anatomical neck. Depending on where the shoulder joint capsule is attached to the articular cartilage of the humeral head, there are several options for attaching the capsule. With age, there is a distal shift in the level of attachment of the humeral capsule to the humerus, which is due to age-related changes in the attachment of the shoulder girdle muscles, the tendons of which are fused to the humeral capsule. The thickness of the articular cartilage depends on the load distribution, the test joint during movement, and the shape of the articular surfaces. The cartilage is most delicate in those areas where the joint is under great pressure. Therefore, the generally accepted position of greater thickness of articular cartilage in the center of convex articular surfaces and less - on the periphery is correct only for the most spherical shoulder joints. The fibrous layer of the capsule of the shoulder joint consists of fibers arranged in several layers, most developed at the site of attachment of the capsule to the bones and completely absent in the synovial vagina. The direction of the fibrous fibers of the capsule is also identical with the direction of the tendon fibers of the surrounding muscles.

At the beginning of the fetal period, the fibrous layer of the capsule is weak. The intensity of the development of the fibrous fibers of the capsule is observed at the junctions with the muscle tendons.

The thickness of the capsule can vary from 1.0 mm - in the upper part of the anterior wall of the capsule, the thinnest place - the place of formation of synovial vagina, up to 6.0 mm - the lower part of the anterior wall of the capsule, the thickest place - the place of attachment to the humerus and bones shoulder girdle.

Conclusions:

1. The development of the ligaments apparatus of the shoulder joint depends on the topographic and anatomical features of the location of the adjacent muscles and is a thickening of the fibrous layer of the capsule of the shoulder joint.

2. Capsule of the shoulder joint - fibrous formation. The place of its beginning and attachment is caused by the syntopic influence of the tendon of the long head of the biceps and the muscles of the shoulder girdle.

3. The thickness of the capsule of the shoulder joint in the early period of ontogenesis increases in the caudal direction.

References

1. Поздніков Р.В. Анкерна стабілізація капсули в разі передньої травматичної нестабільності плечового суглоба / Р.В. Поздніков // [автореферат]. – Харків - 2017. - 20 с.

2. Михальченко О.М. Нормальна анатомія плечового суглоба через призму



магнітно-резонансної терапії / О.М. Михальченко, В.Т. Євсєєнко, І.М. Зазірний // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. - №3. – с.113-121.

3. Волошин М.А. Особливості товщини капсули кульшового суглоба в нормі та після внутрішньоплідного введення антигенів / М.А. Волошин, А.В. Федотченко, О.О. Молчанов // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2011. - Випуск XXIV. – Т1. – (55). – с.5-7.

4. Литвин Ю.П. Статична та функціональна ультрасонографічна картина плечового і ключично - акроміального суглобів в нормі та при гіпермобільності / Ю.П. Литвин, М.І. Спужак, В.В. Логвиненко, О.Б. Механевич // Морфологія. - 2012. - Т. VI. – с.64-70.

5. Волошин М.А. Морфофункціональний стан субсиновіальної основи капсули суглоба протягом постнатального періоду в нормі та при формуванні недиференційованої дисплазії сполучної тканини / М.А. Волошин, А.В. Федотченко, М.С. Щербаков, С.В. Чугін // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т.15 (58). - с.60-64.

6. Григор'єва О.А. Морфологічна характеристика формування капсули суглоба щурів у післянатальному періоді у нормі та експерименті / О.А. Григор'єва, Е.Р. Скаковський // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. - №2 (136). – с.279-286.

7. Akimoto Nimura. The superior capsule of the shoulder joint complements the insertion of the rotator cuff / Akimoto Nimura, Kumiko Yamaguchi, Atsuo Kato, Tomoguki Mochiruki // Journal of shoulder and elbow surgery. American Shoulder and Elbow Surgeons. – 2011. - №21(7). – с.867-872.

8. Clark J.I. The relationship of the glenohumeral joint capsule to the rotator cuff / J.I. Clark, J.A. Sidles, F.A. Matsen // Clin Orthop Relat Res. – 1990. - №254. – с.29-34.

9. Хмара Т. В. Онтологія уроджених вад плечової кістки та кісток передпліччя / Т.В. Хмара, Д.М. Нікорич, М.Б. Стабрин, М.О. Ризничук, Г.Я. Стельмах, М.Ю. Лека // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5. - № 4 (26). – с.61-70.

10. Гуніч В. Функціональний аналіз плечового суглоба ссавців / В. Гуніч, Ж. Коренева, А. Голованова, Н. Хомкович, О. Чернишева // Agrarian Bulletin of the Black Sea Littoral. – 2020. - Issue 97. – с.39-48.

Анотація: Дана стаття висвітлює проблеми етіології та патогенезу захворювань кістково-м'язової системи, і сполучної тканини взагалі. Плечовий суглоб є одним із найбільш мобільних суглобів тіла та характеризується значною амплітудою рухів в усіх площинах. Останнім часом набуває все більшої поширеності синдром гіпермобільності суглобів, морфологічним проявом якого є недиференційована дисплазія сполучної тканини. Причини та механізми розвитку сполучнотканинної неповноцінності досі залишаються не в повній мірі вивченими. Нині прийнято вважати, що нестабільність плечового суглоба є наслідком сукупного впливу декількох причинних факторів, основними з яких є порушення нервової регуляції відповіді м'язів під час рухів, дефекти Hill-Sachs, порушення співвідношень елементів плечового суглоба, що в цілому призводить до нестабільності плечового суглоба.

Ключові слова: зв'язковий апарат, капсула, плечовий суглоб, онтогенез, людина.

Стаття відправлена 20.01.2022.

Руснак В.Ф.



УДК: 616.24-008.444-007.272:616.12-008.318]-036-07

RHYTHM DISTURBANCES AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA**ПОРУШЕННЯ РИТМУ ТА ОБСТРУКТИВНЕ АПНОЕ СНУ**

Ivchyna N.A./Івчина Н.А.

MD, PhD in medicine, c.m.s., assistante prof. / к.м.н., ассистент

ORCID:0000-0001-9650-8818

Dnipro State Medical University, Dnipro, Vernadskogo 9, 49000

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Вернадського 9, 49000

Анотація: Фібриляція передсердь (ФП) найчастіше порушення ритму. Синдром обструктивного апное сну в останні десятиліття стає більш розповсюдженою патологією. ФП в поєднанні із синдромом обструктивного апное сну на сьогодні є поширеною та досить актуальною проблемою. Частота даної комбінації складає за даними деяких досліджень від 49 до 80% від усіх пацієнтів із ФП

Ключові слова: порушення ритму, фібриляція передсердь, синдром обструктивного апное сну, індекс апное/гіпопное, серцево-судинний ризик, комбінація ФП та обструктивного апное сну

Вступ.

Фібриляція передсердь (ФП) є найчастішим проявом усіх видів порушення ритму. Щорічно фіксується велика кількість нових, вперше діагностованих випадків ФП, та за прогнозами через декілька десятків років кількість пацієнтів із цим порушенням ритму може збільшитись у декілька разів [1,4]. На сьогодні ФП стає більш важким захворюванням за клінічною картиною. Це значно «молодша» категорія пацієнтів, рецидиви ФП більш часті, що призводять до шпиталізації хворих та збільшенню затрат на лікування, часті ускладнення, що інвалідизують короткочасно чи тривало та, як наслідок, можуть призводити до стійкої непрацездатності. Усім відомо, що наявність у пацієнтів ФП підвищує ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень, ризик серцево-судинної смерті. Цей ризик збільшується в кілька разів в залежності від коморбідних патологій (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, вік, наявність хронічної серцевої недостатності). ФП наразі велика медико-соціальна проблема терапевтичної ланки. У теперешній час розробка методів пошуку предикторів виникнення та хронізації аритмії є актуальним питанням.

Здебільше, ми знаємо причину розвитку ФП у пацієнтів. Це відомі чинники – ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ) або серцева недостатність (СН), електролітні порушення, патологія щитовидної залози та ін. Але у чверті випадків, особливо у пацієнтів молодшого та середнього віку причини розвитку ФП не виявляються при рутинному обстеженні. Останнім часом серед причин розвитку ФП та одночасно і коморбідним станом, що обтяжує перебіг ФП, все частіше розглядають синдром обструктивного апное сну (СОАС)[6]. В теперешній час комбінація ФП та СОАС є розповсюдженою патологією [3,7,8,20].

В останні десятиліття великий інтерес набула проблема діагностики та лікування синдрому обструктивного апное/гіпопное сну. Клінічні симптоми та ознаки, найбільш підозрілі на наявність СОАС, включають гучне хропіння,



надмірну денну сонливість, відчуття епізодів задухи під час сну. Однак більшості людей, які страждають на СОАС, не поставлен даний діагноз через незначущі симптоми при легкому ступені СОАС, поширеність його основного симптому – сонливості, через відсутність вільного доступу до проведення специфічного обстеження - кардіореспіраторного моніторингу або полісомнографії для встановлення діагнозу [24]. Відповідно до загальної думки, СОАС визначено як мультифакторне захворювання, у розвитку якого мають значення ожиріння, стать, вік, національність, спадкова схильність, черепно-лицьова патологія, куріння та інше.

СОАС це стан, який характеризується наявністю хропіння, періодичним спадінням верхніх дихальних шляхів на рівні глотки та і припиненням легеневої вентиляції при дихальних зусиллях, що зберігаються, зниженням рівня кисню крові, грубою фрагментацією сну і надмірною денною сонливістю [23]. Згідно з Американською Академією медицини сну, обструктивне апное це епізод зупинки дихання зі зменшенням потоку повітря на 90% і більше, тривалістю 10 сек. і більше, з подальшими зусиллями дихальних м'язів, спрямованими на відновлення дихання[22]. Загальновизнаним критерієм ступеню важкості СОАС є індекс апное/гіпопное (ІАГ) – сумарна частота апное та гіпопное на годину. В даний час в більшості міжнародних консенсусів і клінічних рекомендацій наведена наступна класифікація за ІАГ: легка від 5 до 15 респіраторних епізодів, середня важкість – ІАГ від 15 до 30 [10,22]. Гіпопное є епізодом неповної зупинки дихання тривалістю, принаймні, 10 сек. зі зменшенням потоку повітря на 30% і більше, з асоційованим падінням насичення крові киснем $\geq 3\%$ (десатурація) або реакціями активації / пробудженнями, зареєстрованими на електроенцефалограмі, які необхідні для підвищення тону м'язів-дилататорів глотки та відкриття просвіту верхніх дихальних шляхів для надходження в легені повітря. За розповсюдженістю СОАС складає від 10 до 24% від усього населення у віці 30- 60 років. В частині населення старше за 60 років цей показник збільшується та складає 26-37%. Важкі форми СОАС виявляються у 7-10 % з цієї групи. Частіше СОАС зустрічається у чоловіків (у 4-6 разів). СОАС може ускладнювати перебіг серцево-судинних захворювань. Відомо, що ймовірність інсульту у хворих з СОАС у 1,6-4,3 рази вища, ніж у осіб без СОАС. За результатами досліджень виявлено, що у пацієнтів з комбінацією ФП та СОАС ризик серцево-судинних ускладнень вище, ніж у хворих лише на ФП [13]. Також існує висока ймовірність повторних епізодів порушення ритму (після відновлення синусового ритму)[15].

Значна частина пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи страждає на СОАС. Є доказова база, яка підтверджує зв'язок СОАС та розвиток аритмій. F. Cintra и соавт. (2014) у своєму дослідженні продемонстрував, що у пацієнтів з вираженими порушеннями дихання під час сну порушення серцевого ритму зустрічаються у 92% випадків [5]. У більшості випадків виявлення порушень ритму у пацієнтів із СОАС наявні й інші провокуючі розвиток аритмії фактори, тобто порушення дихання під час сну не є єдиною причиною розвитку цієї патології [2].



Значущими чинниками розвитку аритмій у пацієнтів з СОАС можуть бути коливання внутрішньогрудного тиску, збільшення венозного повернення та як наслідок ремоделювання міокарду, повторні епізоди гіпоксемії та гіперкапнії, порушення газообміну викликають вазоконстрикцію, повторні мікропробудження, результатом яких може бути підвищення частоти серцевих скорочень та ангіоспазм [17]. Циклічні епізоди гіпоксемії, часто досить короткі, унеможливають достатнє відновлення насиченості кіслородом у період між паузами. Це може стати причиною важкої дихальної недостатності під час сну.

За даними досліджень частими проявами порушення ритму при проведенні кардіо-респіраторного моніторингу у пацієнтів із СОАС були синусова брадикардія, навіть із зупинками синусового вузла, передсердна та шлуночкова екстрасистоля, короткотривалі епізоди суправентрикулярної та не стійки шлуночкові тахікардії, а також СА та АВ блокади 2 ступеню під час сну та зустрічались у декілька разів частіше, ніж у порівнянні із пацієнтами без СОАС [11]. Респіраторні події (апноє та гіпопноє) у значущій частині пацієнтів супроводжуються прогресуючою брадикардією, яка чередується із різкою тахікардією (найчастіше з'являється під час відновлення дихання) – характерна синусоїдоподібна (хвилеподібна) повторювана зміна ЧСС. В наслідок всього цього збільшується варіабельність частоти серцевих скорочень під час сну. Це не є проявом захворювання, та повністю минає після корекції СОАС.

Поширеність СОАС у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь висока і, за даними ряду авторів, досягає 49%, перевищуючи таку серед пацієнтів з іншими серцево-судинними захворюваннями [20]. В деяких дослідженнях відмічено, що у пацієнтів із постійною або персистуючою формою ФП СОАС зустрічається у 80 % випадків [13]. Серед зарубіжних дослідників С. Guilleminault та співавторами першими привели у науковій літературі дані про високу частоті народження ФП у пацієнтів з СОАС; вони обстежили 400 пацієнтів, які страждають СОАС, і виявили, що 8% із них мали нічні епізоди пароксизмальної ФП, частота зустрічємності якої у загальній популяції становить близько 0,4-1% [9]. Виходячи з наукових даних, отриманих у ході спеціального дослідження "The Sleep Heart Health Study" [21], має місце, що у пацієнтів, які мають порушення дихання уві сні, шанс розвитку ФП в 4 рази вищий, ніж у осіб із нормальним диханням; також дослідження показало, що ймовірність розвитку епізоду аритмії (ФП) у 18 разів вище після апноє або гіпопноє сну, ніж при нормальному диханні ні. Також за даним А. S. Gamі та соавторів відмічається, що ожиріння та СОАС є незалежними факторами ризику розвитку ФП у пацієнтів віком більше 65 років [13]. В дослідженнях також був доведений зв'язок між ступенем важкості апноє та високою верогідністю виникнення ФА та ектопічних шлуночкових ритмів [12]. Пацієнти з СОАС, які не отримують СРАР-терапію, мають більш високий ризик рецидиву ФП після фармакологічної та електричної кардіоверсії або абляції. У дослідженні М. Р. Szymanski показано, що після абляції ризик рецидиву ФП у пацієнтів із СОАС вищий (65.2%), ніж у пацієнтів із ФП без СОАС (45.6%) [15]. СОАС у



великому відсотку випадків зумовлює резистентність пацієнтів, які страждають на ФП, до антиаритмічної терапії. Пацієнти з низькою відповіддю на антиаритмічну терапію частіше страждають на СОАС тяжкого ступеня (52%), ніж середньотяжкого (23%) [16,19]. Адекватне лікування СОАС при його виявленні призводить до суттєвого антиаритмічного ефекту [18].

Але на жаль, СОАС не включено в фактори ризику при прогнозуванні серцево-судинного ризику. Тому досить актуальним є дослідження категорії пацієнтів із поєднанням СОАС із порушеннями ритму для визначення більш ефективного варіанта тактики ведення цих пацієнтів.

Результати.

Було обстежено 154 пацієнта із скаргами на гучний храп та денну сонливість. Пацієнтам проводився респіраторний або кардіо-респіраторний моніторинг у період. За результатами досліджень пацієнтів було поділено на 4 групи. 1 група, 31 пацієнт – не виявлено порушень дихання уві сні. 2 група, 39 пацієнтів – виявлена легка ступінь синдрому обструктивного апное (ІАГ складав від 5 до 15/годину, середній ІАГ склав – $9,27 \pm 3,01$). 3 група, 29 пацієнтів – середня важкість синдрому обструктивного апное сну (ІАГ від 15 до 30/годину, середній показник – $27,17 \pm 11,05$), 4 групу склали пацієнти із важкою формою синдрому обструктивного апное сну – 54 пацієнта (середній ІАГ $54,11 \pm 16,21$).

У групі без респіраторних порушень ФП була наявна у двох з 30 пацієнтів та ще у двох було виявлено порушення ритму за типом поодинокі шлуночкової екстрасистоїї. У групі з легким ступенем СОАС у 5 з 39 пацієнтів була ФП (персистуюча або постійна форма) та у 2-х пацієнтів пароксизмальна форма ФП, у 5-х пацієнтів зафіксовані екстрасистоїї. Загалом, у 12 з 39 пацієнтів (30,76% від групи). У пацієнтів третьої та четвертої груп ситуація з поширеністю ФП була майже однакова. У пацієнтів с середнім ступенем важкості СОАС ФП виявлено у 6 з 29 пацієнтів (20,68%), у пацієнтів з важким СОАС – 11 з 54 пацієнтів (20,37%). Шлуночкові та передсердні екстрасистоїї фіксувались у 24,13% та 27,78 % пацієнтів з середнім и важким відповідно.

Висновки.

Комбінація ФП та СОАС достатньо розповсюджена, має багатофакторний механізм розвитку та чи є СОАС причиною розвитку порушень ритму, досі достовірно не відомо.

Отримані нами дані співпадають з наведеними вище результатами досліджень та потребують подальшого, більш глибокого вивчення механізму ведення пацієнтів із даною патологією. СОАС слід розглядати не тільки як чинник ризику серцево-судинних захворювань, а й як додатковий фактор ризику виникнення раптової смерті, через можливий вплив на розвиток аритмій, пов'язаних із респіраторними подіями.

Література:

1. Акобян СГ, Коростовцева ЛС, Вареницына СЮ, Семенов АП, Бочкарев МВ, Свиряев ЮВ. Нарушения дыхания во сне у больных с фибрилляцией



предсердий. Вестник Аритмологии. 2017;90:39-40

2. Bitter T., Fox H., Gaddam S. et al. Sleep-disordered breathing and cardiac arrhythmias // *Can. J. Cardiol.* 2015. Vol. 31. № 7. P. 928–934.

3. Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S, Macedo D, Silva R, Tufik S, De Paola AA. Sleepdisordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med.* 2009 Feb;10(2):212-6. doi: 10.1016/j.sleep.2007.12.007

4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014 Feb;129(8):837-47. doi: 10.1161/circulationaha.113.005119.

5. Cintra F.D., Leite R.P., Storti L.J. et al. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study // *Arq. Bras. Cardiol.* 2014. Vol. 103. № 5. P. 368–374

6. Defaye P., de la Cruz I., Martí-Almor J. et al. A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: the DREAM European study // *Heart Rhythm.* 2014. Vol. 11. № 5. P. 842–848

7. Desteghe L, Hendriks JML, McEvoy RD, Chai-Coetzer CL, Dendale P, Sanders P, Heidbuchel H, Linz D. The why, when and how to test for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2018 Aug;107(8):617-631. doi: 10.1007/s00392-018-1248-9.

8. Genta PR, Drager LF, Lorenzi Filho G. Screening for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Sleep Med Clin.* 2017 Mar;12(1):99-105. doi: 10.1016/j.jsmc.2016.10.009.

9. Guilleminault, C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S. J. Connolly, R. A. Winkle // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 52. – P. 490–494.

10. Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults. A national clinical guideline [article online], 2003. — URL: <http://www.sign.ac.uk/uidelines/fulltext/73/index.html>. [Cited: 2016.06.01] .

11. Mehra R., Benjamin E.J., Shahar E. et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. № 8. P. 910–916

12. Mehra, R. Obstructive Sleep Apnea as a Candidate Unifier in Atrial Fibrillation and Cryptogenic Stroke / R. Mehra, N. Foldvary-Schaefer // *Sleep.* – 2015. – Vol. 38, iss. 11. – P. 1669–1670

13. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident 2007. – Vol. 49. – P. 565–571

14. Platek AE, Szymanski FM, Filipiak KJ, Dudzik-Plocica A, Krzowski B, Karpinski G. Stratification of cardiovascular risk in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea – validity of the 2MACE score. *Sleep Breath.* 2017 Sep;21(3):601-606. doi: 10.1007/s11325-017-1469-6

15. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations – a long-term prospective, cross-sectional cohort study / F. M. Szymanski [et al.] // *Sleep Breath.* – 2015. – Vol. 19, iss. 3. – P. 849–856



16. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter / K. Monahan [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110. – P. 369–372.
17. Rossi V.A., Stradling J.R., Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 41. № 6. P. 1439–1451.
18. Sandeep, K. G. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnoea / K. G. Sandeep, S. Adhishek // World J. Cardiol. – 2013. – Vol. 5, iss. 6. – P. 157–163.
19. Severity of Obstructive Sleep Apnea Influences the Effect of Genotype on Response to Anti-Arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation / K. G. Sandeep [et al.] // J. Clin. Sleep Med. – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 503–507.
20. Szymański FM, Płatek AE, Karpiński G, Koźluk E, Puchalski B, Filipiak KJ. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. Kardiologia Pol. 2014;72(8):716-24. doi: 10.5603/KP.a2014.0070.
21. The Sleep Heart Health Study: design, rationale and methods / S. F. Quan [et al.] // Sleep. – 1997. – Vol. 20, iss. 12. – P. 1077–1085.
22. Thornton A.T., Singh P., Ruehland W.R., Rochford P.D. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition // Sleep. – 2012. – Vol. 35. №3. – P.425-432
23. Vein A.M., Eligulashvili T.S., Polouektov M.G. Sleep apnea syndrome. – Moscow: Eidos Media, 2002. – 310 p. (in Russian)
24. Young, T. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective / T. Young, P. E. Peppard, D. J. Gottlieb // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 1217–1239.

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. Obstructive sleep apnea syndrome has become a more common pathology in recent decades. AF in combination with obstructive sleep apnea syndrome is a common and urgent problem today. According to some studies, the frequency of this combination is from 49 to 80% of all patients with AF.

Keywords: Rhythm disruption, atrial fibrillation, obstructive sleep apnea syndrome, apoe/hypopnoe index, cardiovascular risk, combination of AF and obstructive sleep apnea syndrome.

Стаття відправлена 20.01.2022

Івчина Н.А.



УДК 613

DETERGENT OF THE TOOTHPASTE AND ITS EFFECT ON ORAL CAVITY'S IMMUNITY**ДЕТЕРГЕНТ ЗУБНИХ ПАСТ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ІМУНІТЕТ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ****Nazarenko I.S. / Назаренко І.С.***assistant / асистент*

ORCID ID 0000-0002-9938-3923

*Donetsk national medical university, Kropyvnytskyi,**Velyka Perspektyvna Street 1, 25000**Донецький національний медичний університет, Кропивницький,**Вулиця Велика Перспективна 1, 25000***Hromova T.V. / Громова Т.В.***forensic expert Kirovograd SRFC of the MIA/**судовий експерт Кіровоградського НДЕКЦ МВС*

ORCID ID 0000-0002-2719-6221

Kovalenko P.G. / Коваленко П.Г.*assistant / асистент*

ORCID ID 0000-0003-4731-6902

*Donetsk national medical university, Kropyvnytskyi,**Velyka Perspektyvna Street 1, 25000**Донецький національний медичний університет, Кропивницький,**Вулиця Велика Перспективна 1, 25000*

Анотація. У роботі розглянуто 2 зразка одних із найбільш поширених марок зубних паст та їх піноутворюючу здатність, тобто вміст детергента (поверхнево-активної речовини). Описано вплив лаурилсульфату натрію як хімічної складової зубних паст на імунітет ротової порожнини. Зазначено прямий взаємозв'язок між визначаємим хімічним компонентом та розвитком захворювання ротової порожнини – афтозним стоматитом.

Ключові слова: зубна паста, детергент (поверхнево-активна речовина-ПАР), лаурилсульфат натрію, імунітет ротової порожнини, неспецифічна імунна відповідь, афтозний стоматит.

Вступ

Широкого розповсюдження набувають нині запальні захворювання пародонта, частка яких у осіб окремих вікових груп становить близько 100% [1]. Важливе значення для профілактики цієї групи захворювань належить гігієні ротової порожнини, що здійснюється переважно за допомогою зубних порошків, паст та еліксирів [1].

Найбільш розповсюдженим засобом для підтримання гігієни ротової порожнини у повсякденному вжитку є зубна паста. Зубна паста — це складна система, у формуванні якої беруть участь абразивні, зволожуючі, зв'язуючі, піноутворюючі, поверхнево-активні компоненти, консерванти, вода, біологічно активні речовини; співвідношення цих компонентів визначає властивості, призначення, механізм дії та ефективність паст [2].

Враховуючи недостатню насиченість інформаційного ринку України матеріалами щодо якості лікувально-профілактичних засобів, підбір зубної пасти з оптимальним складом та високими якісними показниками серед



широкого асортименту має актуальне практичне значення.

Мета роботи визначення вмісту детергента у популярних зразках зубних паст та його вплив на імунітет ротової порожнини.

Об'єктами дослідження є обрані зразки зубних паст, широко представлених у торговельній мережі України (Таблиця 1 - Загальна характеристика об'єктів аналізу).

Таблиця 1 - Загальна характеристика об'єктів аналізу

№ зразку	Торгова марка	Компанія-виробник	Країна	Ціна (за 75 мл)
1	Blend-a-med	Procter & Gamble	Германія	40 грн.
2	Colgate	Colgate- Palmolive	Китай	26 грн.

Основний текст

Зубна паста – багатокомпонентна система, у формуванні якої беруть участь абразивні, зволожуючі, зв'язуючі, піноутворюючі, поверхнево-активні речовини, консерванти, смакові наповнювачі, вода і лікувально-профілактичні елементи. Співвідношення цих компонентів визначає властивості, призначення, механізм дії та ефективність пасти. Призначення зубної пасти – виконання гігієнічної процедури в порожнині рота шляхом очищення зубів, ясен, міжзубних проміжків від легкого зубного нальоту, попередження розвитку хвороби зубного каменю, видалення зубної бляшки та перешкодження розвитку мікроорганізмів, що є позитивним впливом зубної пасти як системи хімічних компонентів вцілому.

Одним з основних компонентів кожної зубної пасти є детергент-поверхнево – активна речовина, що зменшує поверхневий натяг зубної пасти. Це допомагає видаленню нальоту та поглинання фторидів емаллю зуба. У зубних пастах, які містять катіонні антимікробні добавки, для запобігання несумісності використовуються неіогенні поверхнево-активні речовини (ПАР), такі як поллоксамери.

Поверхнево активні речовини складають 1- 2% від сухого залишку. Вони впливають на утворення піни, що значно полегшує процес чищення зубів.

ПАР, що використовуються в рецептурі зубних паст, мають бути нешкідливими, не подразнювати порожнину рота, не впливати на смакові якості та володіти стабілізуючими якостями, пом'якшуючими та піноутворюючими властивостями. До них відносяться: лаурилсульфат натрію, натрій лаурилсаркозинат - натрієва сіль тауриду жирної кислоти.

Найбільш поширеним є лаурилсульфат натрію і саме він був використаний у обраних зразках зубних паст (як зазначено виробником). Він має високу ступінь чистоти, що відрізняє його від інших ПАР. В продукті вміст активної речовини досягає 86%. Він сприяє пониженню в'язкості зубної пасти, має гіркий смак.

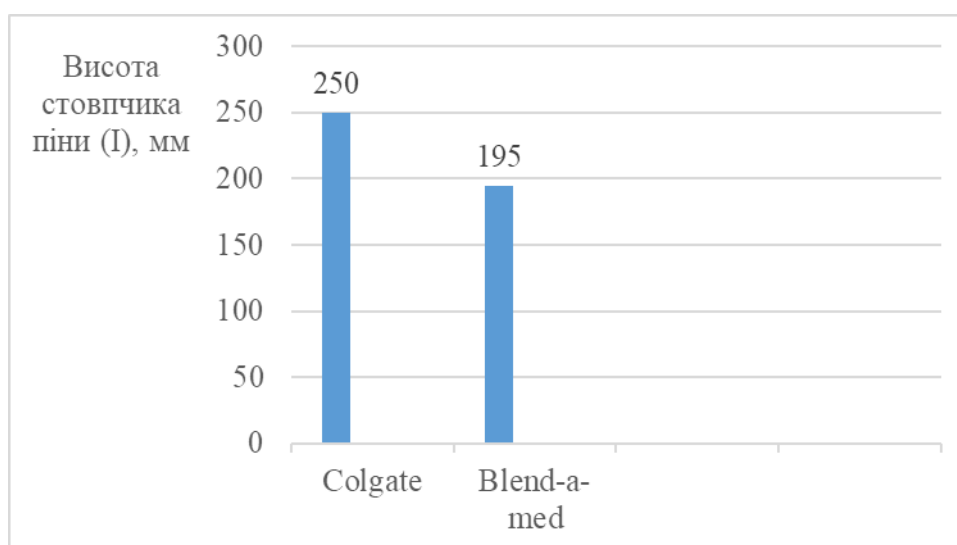
Для досягнення поставленої мети експериментально визначено концентрацію лаурилсульфату натрію, враховуючи величину пінного числа та стійкість піни.



Визначення піноутворюючої здатності ми проводили таким чином:

1. в мірний циліндр об'ємом 500 мл наливали 100 мл води (при температурі 20⁰С);
2. додавали в циліндр 1 г досліджуваної пасти, закривали його пробкою;
3. рідину енергійно струшували напротязі 2 хвилин, після чого швидко вимірювали об'єм піни (піна має бути чистою і білою, її колір не має залежати від кольору фарбника, який присутній в зубній пасти).

При дослідженні піноутворюючої здатності досліджуваних об'єктів було встановлено, що піноутворююча здатність зубної пасти «Colgate» є набагато вищою (250 мм), ніж відповідна властивість зразку «Blend-a-med» (195мм) (Діаграма 1- Визначення піноутворюючої здатності зубної пасти).



Діаграма 1 . Визначення здатності зубної пасти до піноутворення

Наявність великої піни говорить про велику кількість лаурилсульфату натрію (Sodium Lauryl Sulphate , SLS), що використовується в якості детергента в обраних зразках. Це позитивно сприяє піноутворюючій здатності зубної пасти та негативно впливає на організм: дослідження показали, що ця речовина навіть у малих кількостях здатна призвести до катаракти очей. Слід відзначити, що лаурилсульфат натрію є сильним подразником. У концентрації вище 1% викликає сухість, лущення та потріскання шкіри. Навіть при низькій концентрації глибоко проникає в шкіру і накопичується у внутрішніх органах, в першу чергу – в печінці, мозку, серці та легенях. Лаурилсульфат натрію сприяє виділенню з різноманітних сполук нітратів і їх проникненню в тканини. До речі, в промисловості лаурилсульфат натрію використовують в засобах для миття підлоги та машин. Ця речовина порушує імунні властивості слизових оболонок, висушує слизову оболонку рота, підвищуючи чутливість ясен до харчових кислот і алергенів. Лаурилсульфат натрію збільшує ризик виникнення виразкових уражень у порожнині рота (афтозний стоматит) на 70%.

За нормальних умов, коли концентрація детергента є дуже низькою, зубна паста- це косметичний засіб, який усуває зубні бляшки з поверхні зубів [3, 4, 5]. За наявністю піни зубні пасти поділяються на пасти, які утворюють піну (пінні)



і не утворюють піну (безпінні) [6]. Стосовно цінової політики- безпінні зубні пасти є коштовнішими, тому більшість українців і обирає пінні, як в більшості містять надлишкову кількість детергента.

На поверхні слизової оболонки локалізуються структури, які перешкоджають проникненню збудників в організм людини. Захисні механізми порожнини рота можуть проявлятися як механізмами неспецифічної резистентності, так і специфічної (імуної). Неспецифічний захист забезпечує бар'єрну функцію неушкодженої слизової оболонки шляхом змивання мікроорганізмів слиною, очищення слизової оболонки у процесі їжі, адгезії на клітинах злушеного епітелію. Слина, що змиває мікроорганізми, крім того діє й бактерицидно, завдяки наявності в ній біологічно активних речовин. Хімічні та фізіологічні механізми захисту. Лізоцим (фермент ацетилмурамідази) - муколітичний фермент, який виявлений у всіх секреторних рідинах, у тому числі, і в слині. Лізоцим лізує оболонку деяких мікроорганізмів, стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів, бере участь у регенерації біологічних тканин.

Однак, присутність піноутворювачів пригнічує розвиток бактеріофагів ротової порожнини, які знищують патогенну анаеробну мікрофлору порожнини рота і кишківника [4, 7]. Відтак це призводить до десквамації слизової оболонки та провокує виникнення афт у порожнині рота [3] та викликає розвиток аутоінфекційного стоматиту – запальне захворювання, що виникає в результаті дії умовно-патогенної мікрофлори за умови зниження реактивності слизової оболонки та організму в цілому.

Висновки.

Зубна паста — це складна система, у формуванні якої беруть участь абразивні, зволожуючі, зв'язуючі, піноутворюючі, поверхнево-активні компоненти, консерванти, вода, біологічно активні речовини; співвідношення цих компонентів визначає властивості, призначення, механізм дії та ефективність паст.

Об'єктами дослідження обрані зразки зубних паст, широко представлених у торгівельній мережі України та ті бренди, на які попит є найбільшим через цінову політику.

Експериментально доведено високий вміст детергента у вибраних зразках зубних паст. Саме цей чинник і є одним із найголовнішим при виникненні афтозного стоматиту ротової порожнини-захворювання, що спричиняє сухість і пошкодження слизової оболонки рота. Наслідок цьому- негативний вплив на імунітет, оскільки ротова порожнина є вхідними воротами для багатьох інфекцій, а слизова – одним із першодіючих, у такому випадку, бар'єрів імунної системи. Тому споживачам рекомендовано перевіряти вміст детергента зубних паст, що зазначений виробником та обирати продукцію з найменшою концентрацією ПАР.

Альтернативою зубним пастам з детергентами є безпінні зубні пасти, що є безпечнішими через відсутність лаурилсульфату натрію або інших хімічних складників, які використовуються у якості ПАР. Хімічний склад безпінних зубних паст та його вплив на імунітет є перспективою подальших досліджень.



Література:

- 1) Абилов Ж.Е., Турумбетов М.У., Итжанова Х.И., Водяник А.Р., Лепешков А.Г., Адекенов С.М. Использование сжиженного диоксида углерода для извлечения биологически активных сесквитерпеновых лактонов // Биотехнология. Теория и практика.-2002.- №3.-С.137-140.
- 2) Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта.- Н.Новгород: НГМА, 2001.- С.304.
- 3) Борисенко А.В.Ефективність застосування лікувально-профілактичних зубних паст на основі натуральних екстрактів у хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, Ю. В. Філімонов, Н. М. Ісакова, О. П.Дудік // Новини стоматології.— 2012.— № 4.— С. 11–14.
- 4) Деклараційний патент на винахід № 49654 України. Лікувально-профілактична паста / В. Г. Помойницький, Р. А. Котелевський / 2002020882; Заяв. 04.02.2002; опубл. 16.09.2002; бюл. № 9. Режим доступу: <https://uapatents.com/3-49654-likovalno-profilaktichna-zubna-pasta.html>.
- 5) Пешук Л. В. Технологія парфумерно-косметичних продуктів / Л. В. Пешук, Л. І. Бавіка, І. М.Демідов.— К.: Центр учбової літератури, 2007.-376 с.
- 6) Димитрова А. Г.Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта у студентов НМУ / А. Г.Димитрова // Современная стоматология.— 2015. -№ 3. -С.23–25.
- 7) Деклараційний патент на винахід № 78593 України. Лікувально-профілактична паста / Ю. С. Височанська / a200502517; Заяв. 21.03.2005; опубл. 10.04.2007, бюл. № 4. Режим доступу: <http://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=13626&chapter=biblio>.

Abstract. *The article considers 2 samples of one of the most common brands of toothpastes - "Colgate" and "Blend-a-med", their foaming ability, namely the content of detergent (surfactant). It was determined that sodium lauryl sulfate was used as a surfactant in both samples; its concentration in Colgate toothpaste is much higher than in Blend-a-med. There is a direct correlation between the identified chemical component and the development of oral cavity's disease - aphthous stomatitis, which affects the mucous membranes of the mouth. Oral cavity is the gateway to many infections and the mucosa is one of the primary barriers to the immune system. That's why immune system is negatively affected during the usage of toothpaste with high concentration of detergent.*

Therefore, consumers are advised to check the content of toothpaste detergent specified by the manufacturer and choose products with the lowest surfactant concentration.

An alternative to toothpastes with detergents are non-foam toothpastes, which are safer due to the absence of sodium lauryl sulfate or other chemical components used as surfactants. The chemical composition of foamless toothpastes and its effect on immunity is a prospect for further research..

Key words: *toothpaste, detergent (surfactant-surfactant), sodium lauryl sulfate, oral immunity, non-specific immune substance, aphthous stomatitis.*

Стаття відправлена: 24.01.2022р.



УДК 616.12–092–07:616–001.18(048.8)

**PATHOPHYSIOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN
GENERAL HYPOTHERMIA (SCIENTIFIC LITERATURE REVIEW)
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЗАГАЛЬНОМУ
ПЕРЕОХОЛОДЖЕННІ ОРГАНІЗМУ (ЛІТЕРАТУРНО-НАУКОВИЙ ОГЛЯД)**

Yekhalov V.V. / Єхалов В.В.*PhD, as.prof. / к. мед. н., доцент*

ORCID: 0000-0001-5373-3820

Kravets O.V. / Кравець О.В.*DMS, PhD, as.prof. / д. мед. н., доцент*

ORCID: 0000-0003-1340-3290

Fesenko O.V. / Фесенко О.В.*PhD, as.prof. / к. мед. н., доцент*

ORCID: 0000-0002-5224-9655

*Dnipro State Medical University, Dnipro, Volodymyra Vernadskoho, 9, 49044**Дніпровський державний медичний університет,**Дніпро, Володимира Вернадського, 9, 49044*

Анотація. У представленому огляді автори наводять дані сучасної наукової літератури щодо поширеності загального переохолодження, періодизації холодової травми, основні особливості перебігу патологічних змін серцево-судинної системи людини в умовах загального переохолодження в залежності від ступеню патологічного процесу та при початкових рятівних заходах. Особлива увага приділяється впливу низьких температур на кардіоміоцити, розглянуті основні патофізіологічні зміни, що передують виникненню порушень серцевого ритму, електрофізіологічні механізми виникнення та збереження аритмій. У огляді розглядаються електрокардіографічні ознаки холодової травми на різних стадіях загального переохолодження, наведені найбільш поширені порушення серцевого ритму та провідності. Окремо розглянуті патофізіологічні зміни серцево-судинної системи у реактивному періоді холодової травми. Інформація представлена для лікарів невідкладної допомоги, спеціалістів рятівних служб під час спасіння та лікування постраждалих означеного контингенту.

Ключові слова: загальне переохолодження, холодова травма, серцево-судинна система, порушення серцевого ритму.

Вступ.

Загальне переохолодження організму являє собою не надто частий, але досить загрозливий патологічний стан, що виникає у мирний час та при військових діях, та супроводжується подовженою прогресуючою патологією усіх життєвоважливих органів та систем, але в найбільшій мірі характеризується якісними порушеннями з боку серцево-судинної системи. У сучасній вітчизняній та закордонній літературі можна зустріти певну кількість повідомлень про патологічні зміни внаслідок холодової травми, але метою виконаного літературного огляду була систематизація особливостей порушень функцій серцево-судинної системи в залежності від ступеню загального переохолодження та етапності рятувальних заходів.

Актуальність теми.

В Україні при різкій зміні погодних умов у зимовий період 2006-2007 року було зареєстровано 11 246 постраждалих від холоду, з яких 6261 вимагали



стаціонарного лікування, а 999 випадків закінчилися летально [1]. У 2017 році у нашій країні сильні морози забрали життя 40 людей. 29 з них померли 11 січня. Більшість загиблих була зареєстрована у західних регіонах України. Найбільше летальних випадків було визначено у Рівненській, Львівській та Миколаївській областях. За медичною допомогою через переохолодження до лікарів звернулися майже 900 осіб. Більшість з них було госпіталізовано [2].

Загальновідомо, що смерть від загального переохолодження організму (ПО) зустрічається практично в усіх географічних широтах, а не тільки там, де переважає низька температура [3]. За два останні десятиріччя в структурі загальної летальності зростання насильницької смерті засвідчено на 2,6%, а від переохолодження організму – на 88,1% [4]. Рівень летальності при загальному переохолодженні коливається від 17 до 69% [5]. Серед постраждалих, що надходять в стані загальної гіпотермії до лікарень, 13% гинуть. В більшості випадків (71%) смерть настає на тлі збереження низької температури тіла [6]. Рівень смертності серед літніх пацієнтів з гіпотермією становить понад 35% здебільшого з причини кардіологічних ускладнень (фібриляція шлуночків і асистолія) [7]. Максимальний показник смертності при переохолодженні знаходиться в інтервалі температури повітря від +10 °С до -12 °С [8]. Згідно статистичних даних, від 10 до 15% людей, які загинули під час тривалих переходів у холодну пору року, стали жертвами переохолодження. Найбільшу кількість випадків смерті припадає на весняний період (45,7%), з яких більше половини (24,6%) реєструють у квітні. На другому місці за частотою смерті від загального ПО стоять зимові місяці (39,1%), а на осінній період припадає 14,5% випадків смертельної гіпотермії [9]. У січні 2021 року, за даними МОЗ від холодних травм постраждали 2422 людини [10]. Щорічно загальне переохолодження травма стає причиною близько 100 летальних випадків у Канаді, 300 – у Великій Британії [11, 12]. ПО є причиною смерті у США близько 700-1500 осіб на рік, що приблизно вдвічі більше ніж від теплових уражень [13, 14]. У Росії щороку реєструється до 4 тисяч летальних випадків від загальної гіпотермії [15]. У республіці Башкоростан щороку холодова травма складає 6% загальної смертності [16], а в республіці Саха (Якутія) – 10% летальних випадків у структурі травм та отруєнь [17]. 80% з усіх епізодів смертельної гіпотермії виникає у пацієнтів віком 40-68 років [11, 12, 18, 19, 20, 21, 22]. 72% летальних випадків зареєстровано у сільській місцевості, 93% – поза приміщеннями [17]. Загибель людей від холоду є переважно «чоловічим» видом смерті. Так, на одну загиблу від холоду жінку припадає до чотирьох осіб чоловічої статі. Характеризуючи соціальний та освітній рівень загиблих, слід зазначити тенденцію до поширення випадків смертельної гіпотермії серед широких соціальних верств населення – переважно літніх осіб (пенсіонерів, інвалідів) [18]. Переохолодження в приміщенні часто має несприятливий результат, оскільки воно, як правило, вражає людей похилого віку, а діагноз часто встановлюється на пізній стадії холодової травми [23]. Переохолодження також має значний, але недостатньо визнаний вплив на ризик смертності від серцево-судинних та неврологічних розладів [24].

Холодова травма у структурі травм мирного часу складає від 1 до 10% [15,



25, 26, 27]. У північних районах СНД вона обумовлює до 30% всіх випадків термічної травми або 0,3-1% від кількості всіх нещасних випадків, при цьому від 15 до 40% постраждалих залишаються інвалідами [28]. Типова жертва гіпотермії у малонаселених місцях – це недостатньо підготований до перебування поза домівкою або заблукалий мандрівник або ж людина, яка втратила здатність пересуватися у зв'язку з травмою, хворобою або сп'янінням. У містах ПО зазвичай спостерігається у осіб, які не мають адекватних побутових умов [11]. Соціальна значущість загальної холодової травми визначається тим, що найчастіше (75-80%) страждають чоловіки у працездатному віці [29].

Велика кількість пацієнтів з важкими механічними травмами потерпає від випадкового переохолодження (від 12 до 66%) [30]. Навіть у міських умовах, коли тривалість транспортування до найближчої лікарні складає приблизно 15 хвилин, майже 50% всіх постраждалих з політравмою під час надходження до стаціонару мають переохолодження. Рівень смертності серед гіпотермічних пацієнтів у порівнянні з нормотермічними вище на 50%. Особливо вразливими є жертви опіків, постраждали з важкими травмами голови та пошкодженням верхніх ділянок спинного мозку [31]. У пацієнтів з множинними травмами було занотовано збільшення смертності при температурі нижче 34 °С [30]. Вразливість була найбільш високою серед дуже молодих або дуже старих постраждалих [30, 31].

У Світовому океані внаслідок корабельних аварій щорічно гинуть приблизно 200-250 тисяч людей, більшість з яких – від ПО. У 1912 р. внаслідок затоплення лайнеру «Титанік» від переохолодження загинуло 1489 людей [32]. При катастрофі підводного човна «Комсомолец» 07.04.1989 р. у Норвезькому морі у 22 випадках причиною загибелі членів екіпажу стала загальна гіпотермія. Під час військових дій холодова травма набуває масового характеру [33]. У ряді військових конфліктів минулого холодові ураження склали від 2 до 25% санітарних втрат [34]. У сучасних умовах, коли на сході України тривають бойові дії, холодова травма у зимовий період зустрічається серед військовослужбовців доволі часто, і сьогодні ця проблема постає особливо гостро [35].

Перебіг загальної холодової травми поділяється на два періоди:

- дореактивний, коли холодова травма триває й прогресує, та
- реактивний, коли вже розпочато зігрівання організму.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ДОРЕАКТИВНОГО ПЕРІОДУ

•Холодовий стрес, переохолодження немає (> 35,0 °С)

Холодовий стрес являє собою гостру або хронічну психофізіологічну реакцію організму, яка спричинена впливом на людину кліматичних умов коли тепловіддача тіла більша або відповідна тепловому балансу (що підтримується за рахунок значного фізіологічного навантаження), але не завжди може бути компенсованою. Центральна температура при цьому стані вище 35,0 °С. Характерний для періоду стресової реакції основний патофізіологічний процес обумовлений порушенням мікроциркуляції. Потреба в кисні підвищується, інтенсивно функціонують системи, що забезпечують доставку кисню до



тканин. Холодовий стрес супроводжується гіпертензією та зниженням серцевого викиду. Гіпотермія може уповільнити нормальну гемодинамічну відповідь на холодний подразник, що дозволяє підтримувати в цих умовах адекватний нирковий кровообіг [36, 37, 38, 39, 40].

• Легке переохолодження (32-35 °С)

Як результат підвищення вмісту в організмі катехоламінів виникають тахікардія, гіпертензія, спазм периферичних судин, і пов'язане з цим різке зменшення випаровування, випромінювання та конвекції. При цьому теплоізоляційна здатність покривних тканин збільшується у 3-6 разів. Однак в умовах швидкого охолодження даний механізм теплоізоляції є недостатнім для підтримки температури тіла на постійному рівні [27, 41]. Периферичні тканини утримують близько 15% усього тепла організму і регулюють його витрати або збереження за рахунок змін тону судин [42]. Відбувається периферична вазодилатація зі зблідненням шкіри (блокування кровотоку у жировій тканині для зменшення тепловитрат): гіпоталамус стимулюється імпульсами від рецепторів Краузе та генерує вазоконстрикторні моторні сигнали через адренергічні волокна [43]. Блокуються міоневральні синапси, спостерігається спазм артеріол і посткапілярних венул. Утворюється артеріовенозний шунт з уповільненням кровотоку, загущенням крові та зчіплювання еритроцитів до «монетних» стовпчиків, застоєм та тромбозами у капілярній сітці [10]. Холод спочатку відчувається у руках, ногах та на обличчі. Артеріовенозні шунти закриваються, що призводить до різкого зменшення кровотоку в шкірі з метою зменшення тепловитрат та підтримки температури та циркуляції у серцевині тіла. При цьому значно зменшується приплив крові до половини поверхні тіла і до третини його об'єму. Периферичний кровообіг може бути відновлений протягом обмеженого періоду, тепла кров повинна протікати через кінцівки у короткий час. Таким чином, тіло може підтримувати певну функцію рук та ніг й одночасно економити тепло. Така захисна реакція отримала назву «Lewis Hunting Wave phenomenon» (феномен «хвилі полювання» Льюїса). Однак із подальшим зниженням температури тіла це явище минає і настає постійне периферичне звуження судин [44]. Початкова відповідь на холодний стрес полягає у збільшенні венозного повернення та серцевого викиду, причиною чого є підвищений периферичний судинний опір через збільшення в'язкості крові [40, 43]. Відбувається пригнічення шлуночкової ектопічної активності (наприклад, екстрасистолії) з її відновленням після зігрівання [11]. При 34 °С переохолодження порушує діастолічне розслаблення [45]. Для цього стану є характерними тахікардія спокою (за рахунок підвищення симпатичного тону) до 110-130 уд./хв. та помірна артеріальна гіпертензія 140-160 / 80-90 мм рт. ст. [11, 42, 44, 46]. Селезінка людини секвеструє 200-250 мл щільно пакованих еритроцитів і при гіпотермії (стресі) здатна вивільняти їх до системного кровотоку за рахунок опосередкованого α -адренорецепторами власного скорочення [47]. При зниженні центральної температури до 33 °С можливий розвиток фібриляції [44]. Легке переохолодження може зменшити ризик аритмій за рахунок стабілізації клітинних мембран та збільшити ймовірність успішної дефібриляції, якщо аритмії все ж виникають [44, 45].



•Помірне переохолодження (32-28 °С)

Розлади кровообігу при холодовій травмі пов'язані з розвитком кріогенного спазму судин та перерозподілом крові від поверхневих структур організму до його центру з розвитком повнокров'я внутрішніх органів [4]. Розвиваються ішемія, стаз, шунтування кровотоку, зменшення або припинення руху крові у капілярах, зміни фізико-хімічних властивостей крові та тканин через підвищення проникності судинної стінки [27]. При дії холоду на окремі ділянки шкіри та слизові також розвиваються рефлекторні зміни у тканинах і окремих органах. Так при охолодженні кінцівок рефлекторно розширюються судини носогорла, що підсилює секрецію й призводить до запалення слизових шляхів та легень. Може спостерігатися мармуровість шкіри, приєднується акроціаноз [41]. Відбувається уповільнення кровотоку та його централізація [48].

Існує декілька механізмів, які пояснюють виникнення шлуночкових аритмій при гіпотермії. Один з них пов'язаний зі зростанням дисперсії реполяризації та механізмом «re-entry». Іншою передбачуваною причиною розвитку шлуночкових аритмій у таких пацієнтів є критичний автоматизм [49]. Миготлива аритмія часто зустрічається, коли температура ядра стає нижче 32 С [50]. Через високу позаклітинну концентрацію іони Ca^{++} безперервно входять до середини клітин, при цьому універсальні шляхи видалення Ca^{++} з їх цитоплазми вимагають витрат енергії і здійснюються за допомогою кальцієвих насосів. Переміщення одного іону кальцію проти великого концентраційного градієнта вимагає витрати енергії однієї молекули АТФ. У той же час руйнується чверткова структура ферменту АТФази, синтез АТФ в клітині обмежується, спричиняючи клітинний енергодефіцит. У результаті відбувається зростання внутрішньоклітинної концентрації кальцію і за рахунок цього – пошкодження клітин [46, 51, 52]. Підвищення витрат енергетичних субстратів та адренореактивних властивостей судинної стінки, зниження ефективності біологічного окислення, накопичення у кардіоміоцитах Ca^{++} та Na^{+} при зменшенні вмісту Mg^{++} та K^{+} , змішаний ацидоз можуть спричинити серцеву або коронарну недостатність [38, 39].

Посилення позаклітинного ацидозу пригнічує кальцій-залежну АТФазу за рахунок зменшення кількості активних кальцієвих насосних одиниць, що призводить до пригнічення провідності міокарду [53], а також сприяє уповільненню проходження імпульсу калієвими каналами, що спричиняє подовження ЕКГ-інтервалів [21]. На клітинному рівні спостерігається подовження тривалості потенціалу дії, що пояснюється відстроченою активацією реполяризації калієвого потенціалу, уповільненою інактивацією натрієвого та відстроченою інактивацією вхідного кальцієвого. Уповільнення міокардіальної провідності аналогічно пов'язане зі зниженою/відстроченою активацією внутрішнього натрієвого потенціалу [22].

Помірна гіпотермія супроводжується прогресуючою брадикардією, що спричинена зниженням швидкості спонтанної діастолічної реполяризації в клітинах водія ритму (є стійкою до дії атропіну). Кореляційний ранговий аналіз виявив прямий сильний зв'язок між зниженням T_{so} та розвитком брадикардії



[54, 55, 56]. Зниження серцевого викиду в цих умовах частково компенсується за рахунок подальшого посилення периферичної вазоконстрикції. Додатковий внесок до збільшення опору периферичних судин надають гемоконцентрація та підвищення в'язкості крові [11]. Дисфункція вегетативної нервової системи може розглядатися як можливий фактор розвитку шлуночкових аритмій. У гіпотермічних пацієнтів амплітуда комплексів QRS може бути зменшена. Коли серце охолоджується до температури нижче 30 °C, серцевий викид помітно знижується та виникають: синусова брадикардія, подовження інтервалу PQ, комплексу QRS, інтервалу QT, інверсія зубця T, поява зубця U, миготлива аритмія, атріовентрикулярний вузловий ритм, шлуночкова тахікардія, зміщення сегмента ST вгору, а при температурі 28-29 °C значно зростає небезпека розвитку фібриляції шлуночків серця, яка може виникнути не тільки в гіпотермічному періоді, але й у процесі зігрівання [57, 58, 59, 60, 61, 62]. При подальшому переохолодженні комплекси QRS все більш поширюються, що вказує на уповільнення провідності міокарду в поєднанні з елевацією або депресією ST та інверсією зубця T. Ці зміни ЕКГ можуть бути пов'язані зі зростаючим ацидозом та ішемією. Відбувається подовження систоли, а затримка проведення може бути підтверджена збільшенням інтервалу PR і AV-блокадою другого або третього ступеня. Затримка реполяризації, що документується подовженням інтервалу QT, також може спостерігатися при більш низьких температурах. Подовження інтервалу QT може зберігатися протягом декількох годин або навіть днів після зігрівання, а атріовентрикулярна блокада здатна розвинутися через кілька діб після нормалізації температури [22, 53, 63]. Інші зміни на ЕКГ включають уповільнення атріовентрикулярної провідності різного ступеня, розширення комплексу QRS у зв'язку з уповільненням проведення імпульсів у міокарді шлуночків, збільшення тривалості електричної систоли (інтервалу QT). Часто зустрічаються миготлива аритмія та вузловий ритм [11]. При температурі тіла 28-30 °C ризик розвитку фібриляції шлуночків значно зростає [59, 60]. Зміни ЕКГ при загальному переохолодженні організму можуть симулювати гостру коронарну ішемію або перикардит [64].

Розбіжність відповіді на холод збоку епікардіальних та ендокардіальних клітин міокарду шлуночків, а саме більш виражена відповідь епікардіальних клітин, проявляється у виникненні на кардіограмі чіткого пізнього позитивного зубця, що наслідок за комплексом QRS, або зазубреність на низхідному коліні зубця R, маленький додатковий зубець r (r'), який також називають зубцем J, «гіпотермічним зубцем». Ще у 1953 році J.J. Osborn повідомляв про те, що поява на ЕКГ зубців подібної конфігурації є негативним прогностичним критерієм і часто призводить до фібриляції шлуночків [65, 66]. Ця ознака проявляється у ранній фазі реполяризації шлуночків на стику сегментів QRS та ST у II та V6 відведеннях при температурі нижче 32 °C. Вважається, що виникнення хвиль Осборна пов'язане з аномаліями під час ранньої реполяризації шлуночків та зміниним потенціалом дії, надмірним рівнем позакліткового калію, що також призводить до порушення реполяризації [53]. За мірою зниження температури тіла амплітуда зубця Осборна (OW)



збільшується (тісний зворотній кореляційний зв'язок). При важкій гіпотермії він зустрічається і в інших відведеннях (частіше у V3 або V4). Початкова частина сегменту ST зміщена догори, що відображає порушення ранньої реполяризації шлуночків у вигляді «намету», «верблюжого горба», «гачка для капелюха» тощо. OW реєструється у 80-88% випадків гіпотермії [11, 31, 46, 59, 60]. Хвиля Осборна збільшується паралельно з охолодженням і повністю зникає після зігрівання [11]. Зворотна динаміка OW корелює з клінічним поліпшенням стану хворих. Навпаки, поглиблення зубців Осборна з вираженою деформацією R-ST і подовженням QTc > 600 мс свідчило про крайню ступінь тяжкості стану хворих [59]. Вважається, що хвиля «гіпотермічний зубець» є предиктором життєво небезпечних аритмій [67]. Хоча існує взаємозв'язок між зниженням рівня бікарбонату та дисфункцією нирок, що спричиняють ацидоз, і наявністю OW, однак це не впливає на летальність. Однак наявність OW у гіпотермічних пацієнтів недостатньо для прогнозування смертності [68]. Діагностичного значення зубець Осборна не має, оскільки діагноз гіпотермії ставиться за клінічними ознаками. Диференційний підхід до «нормотермічних хвиль Осборна» розвинувся за останні кілька десятиріч і почав включати такі явища, як доброякісна рання реполяризація, важка гіперкальціємія, пошкодження міокарду після серцево-легеневої реанімації, передозування трициклічних антидепресантів та кокаїну, каналопатії, субарахноїдальний крововилив [23, 49, 59, 69]. Дисперсія QTc триває на 24-48 годин довше, ніж хвиля Осборна [70].

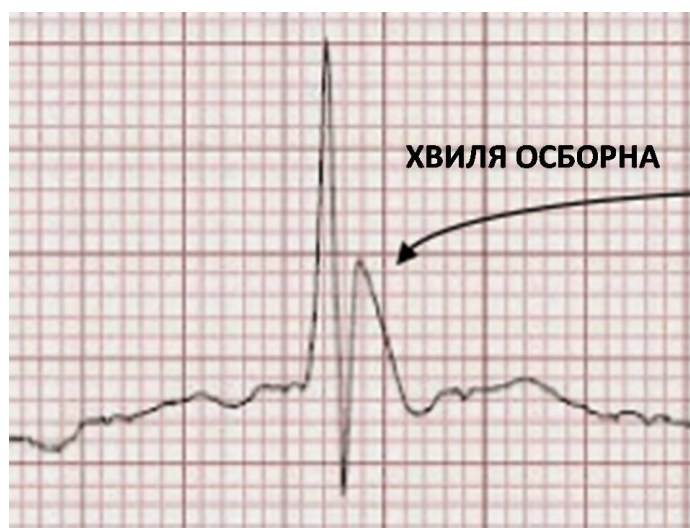


Рис.1. Хвиля Осборна

Сильне переохолодження (24 - 28 °C)

Структурними ознаками загальної важкої холодової травми є набряк інтерстицію та комплекс мікроциркуляторних порушень у стромі міокарду зі змінами кардіоміоцитів у вигляді їх набряку зі стисканням у цій зоні строми з формуванням шарів «контрактурного пошкодження» та наявність вогнищ міолізу. При важкій гіпотермії системний судинний опір знижується у зв'язку зі зменшенням рівня катехоламінів, що супроводжується падінням серцевого викиду [11,71]. Мікроскопічні зміни у міокарді при зігріванні мають оборотний характер. З плином часу можливий розвиток міолізу та вогнищеві некрози



м'язів. Зменшується міокардіальна скоротливість, розвивається циркуляторна гіпоксія [48]. У пацієнтів з важкою гіпотермією спостерігається брадикардія та виникає підвищений ризик шлуночкових аритмій [21]. Було виявлено прямий сильний зв'язок між зниженням ЧСС та зменшенням температури ядра тіла, та середній зворотній зв'язок між розширенням QRS комплексу та зниженням центральної температури [46]. Аритмія може виникати при ураженні синоатріального вузла, що призводить до фібриляції передсердь [21]. Брадикардія спричиняється зменшенням спонтанної деполяризації водія серцевого ритму. Міокард стає більш збудливим, що призводить до брадиаритмії та гіпотонії. Передсердні аритмії можуть виникати при повільній реакції шлуночків та передувати шлуночковим аритміям та асистолії при температурі ядра нижче 25 °С [53]. При 28 °С спостерігається зниження нормальної частоти серцевих скорочень на 50%. Ця брадикардія спричинена сповільненою спонтанною поляризацією клітин і не піддається лікуванню атропіном. Знижується насосна функція серця [46,53,58,72]. Серцевий викид та середній артеріальний тиск поступово зменшуються зі зниженням температури тіла, доки не настане зупинка кровообігу за типом асистолії або фібриляції шлуночків. Якщо функціональний ритм все ще зберігається при 25 °С, тоді серцевий викид становить щонайбільше 45% від норми. Навіть після зігрівання негативні серцево-судинні зміни можуть тимчасово тривати [73]. Брадикардію та аритмію важко виявити пальпаторно на периферичних артеріальних судинах. Частота серцевих скорочень при 28 °С знижується до 30-40 ударів в хвилину. Якщо ЧСС несумісна з центральною температурою, треба вдатися до пошуку іншої патології (гіпоглікемії, гіповолемії, вживання ліків тощо). При більш низьких температурах брадикардія може стати значно вираженою, з частотою близько 10 ударів на хвилину при 20 °С. Системний судинний опір різко знижується, оскільки вивільнення катехоламінів призупиняється, а серцевий викид відповідно знижується. Існує декілька механізмів, які пояснюють виникнення шлуночкових аритмій при критичному зниженні температури тіла. Один з них пов'язаний зі зростанням дисперсії реполяризації та механізмом «re-entry», які обумовлюють виникнення шлуночкових аритмій та критичний автоматизм. Також причиною може стати надлишок внутрішньоклітинного кальцію [49]. Ранні або пізні постдеполяризації завдяки осциляторному потенціалу, який надходить до переповнених Ca^{++} клітин, є основою для критичної активності. І нарешті, дисфункція вегетативної нервової системи, яка присутня, наприклад, при ішемії міокарду та при неврологічних захворюваннях, може розглядатися як можливий фактор розвитку шлуночкових аритмій [60]. При температурі близько 27 °С значно зростає небезпека фібриляції шлуночків. Цьому сприяють будь-які раптові зміни в організмі хворого – від різкої зміни положення тіла до коливань температури міокарду, зрушень біохімічних параметрів або кислотно-лужної рівноваги. Високу готовність до фібриляції шлуночків при глибокій гіпотермії пояснюють тим, що навіть невеликий температурний градієнт між клітинами ендокарду та міокарду супроводжується дисперсією тривалості потенціалу дії, рефрактерних періодів та швидкості проведення. Це разом зі значним уповільненням проведення



визначає підвищену схильність до розвитку аритмій [11]. Було висловлено припущення, що розвиток температурного градієнта між міокардом та холоднішим ендокардом може спричинити дисбаланс тривалості потенціалу дії, рефрактерного періоду та швидкості провідності, які значно подовжуються при гіпотермії. [22]. При центральній температурі нижче 28 °С серце найбільш вразливе до ФЖ, яка може бути спричинена ацидозом, гіпокарбією, гіпоксією [57]. Електрична активність без пульсу може бути наслідком сильного звуження судин та виснаження об'єму [74].

•Глибока гіпотермія (переохолодження вкрай важкого ступеня) – мінімальні ознаки життя або зупинка кровообігу (13,7-24 °С)

Периферичний кровообіг зупинити повністю неможливо. При продовженні дії холоду окрема кількість охолодженої крові все одно потрапляє до внутрішніх органів і спричиняє пригнічення їх функцій, спостерігаються значні зміни в енергетичному забезпеченні тканин [52]. Діяльність серця значно пригнічена, автоматична діяльність ряду інших органів здійснюється за рахунок периферичної вегетативної регуляції. Тони серця практично не визначаються [54,75]. Ішемія, підвищена адренергічна активність та електролітні зсуви спричиняють зростання збудливості міокарду [53]. Максимальний ризик фібриляції шлуночків набувається при температурі +22 °С [57,59,60]. При температурі нижче +24 °С виникає високий ризик асистолії [11,22]. Однак деякі автори вважають, що асистолія зазвичай не виявляється при центральній температурі вище +23 °С без іншої супутньої патології. Якщо асистолія виникає до того, як гіпотермія досягне +23 °С, це свідчить про негативний прогноз [31].

•Смерть внаслідок незворотної гіпотермії (<13,7 °С)

При температурі тіла +10 °С повністю припиняється кровообіг у тканинах [10]. Ознаками гострого порушення кровообігу є недокрів'я судин легенів; гострі ушкодження кардіоміоцитів: втрата їх смугастості, внутрішньоклітинний набряк з утворенням пластів та каріолізис [16,76]. Асистолія є первинним проявом гіпотермії, тоді як фібриляція шлуночків виникає внаслідок зігрівання, гіпокапнії, алкалозу, різкої зміни положення тіла або фізичних маніпуляцій [53]. Одним з діагностичних тестів, що підтверджують смерть від загального переохолодження організму, є різке зниження або відсутність глікогену в міокарді [77,78]. Безпосередньою причиною важких патологічних змін функцій життєво важливих органів і систем, які призводять до летального результату, є прогресуючий розвиток гіпоксемії та гіпоксії [27]. Основні причини смерті при гіпотермії – зупинка дихання, фібриляція шлуночків, асистолія та гемодинамічна нестабільність [46, 58,75,79].

Циркулярно-рятувальний колапс – це різке погіршення стану пацієнта безпосередньо перед, під час або після порятунку з льодяної води. Доки постраждалий занурений до рідкого середовища, у нього збільшений венозний відтік, який збільшує серцевий викид [40]. Вилучення постраждалого з води призводить до різкого падіння артеріального тиску, недостатності коронарного кровообігу та ішемії міокарду, що може призвести до фібриляції шлуночків. Такий гіповолемічний шок може виникнути після припинення дії гідротиску на



тіло. Описано жертв, які після порятунку виглядали стабільними та перебували у свідомості, але у яких потім розвинувся шок із симптомами від непритомності до фібриляції передсердь та асистолії. Існують повідомлення про смертельні випадки безпосередньо перед, під час або одразу після порятунку, і до 24 годин після цього. Тому сьогодні поширена практика використання «подвійної петлі» (під руками та колінами), яка може забезпечити підйом потерпілого у горизонтальній позі [11, 31, 40, 44, 60]. Уникнення фізичних зусиль захищає від подальшого падіння температури. Безперервний розумовий стимул може допомогти підтримувати катехоламінову стимуляцію [57]. Ефект протишоків штанив при переохолодженні недостатньо вивчений [73]. Гіпотермічним пацієнтам, які вже мають максимальне звуження судин, протишовкові штани не повинні приносити великої користі. Крім того, вони збільшують ризик розвитку компартмент-синдрому, некрозу м'язів та периферичного обмороження, і тому для гіпотермічних пацієнтів не рекомендуються. Звуження судин, яке відбувається при переохолодженні у тверезих постраждалих, може маскувати гіповолемію, яка потім проявляється гіпотонією, раптовим дистрибутивним шоком або зупинкою кровообігу під час зігрівання (розігрівальним колапсом), коли одночасно розширюється уся периферична судинна система [24,44].

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ РЕАКТИВНОГО ПЕРІОДУ

Реактивний період починається у процесі та після зігрівання організму. При відновленні кровообігу в уражених органах у значній кількості хворих спостерігається розвиток так званого постішемичного синдрому. Інколи цей феномен може виникати навіть при ретроградному кровопостачанні уражених тканин по венулах. Лабораторні показники свідчать, що в основі цього синдрому стоїть кисень, який для тканин із гіпоксією є уражуючим агентом, оскільки виникає відносна гіпероксія. В основі кисневого ураження при синдромі реперфузії лежить спалах вільнорадикального окислення. Ступінь вираженості біохімічних та клінічних проявів залежить від ступеню та тривалості гіпоксії або ішемії. Тобто, чим раніше розпочате лікування, тим коротший і менш виражений реперфузійний синдром. При відновленні кровопостачання тканин надходження до ішемичної ділянки кисню призводить до гіпероксії і виникає так звана киснева інтоксикація з подальшим ураженням тканин органу-мішені або всього організму вільними радикалами. Порушується система біологічного окислення та виникає кисневий парадокс.

Тяжкість клінічної картини обумовлена також порушеннями функцій еритроцитів та тромбоцитів, які, окрім активації внутрішньосудинного зсідання, сприяють розвитку коагулопатії споживання. У цей процес, без сумніву, включається дисфункція ендотелію. В нинішній час ендотелій розглядається не тільки як гематотканинний бар'єр, але й, у більшій мірі, як нейроендокринний орган, який виконує ряд функцій: регуляцію мікроциркуляції, тромбогенність та тромборезистентність, тонус та зростання судин, міжклітинну адгезію тощо. Регуляція цих процесів реалізується за допомогою продукованих ендотелієм біорегуляторів. Під дисфункцією ендотелію прийнято розуміти порушення рівноваги вазодилатуючих та



вазоконстрикторних медіаторів, що продукуються ендотеліоцитами, або реалізують свою дію на внутрішньосудинній поверхні. При тривалій стимуляції ендотелію відбуваються рецепторні, біохімічні та мікроструктурні зміни, які призводять до порушення реактивності, виснаження, структурних перебудов та незворотного пошкодження ендотеліальних клітин. При відновленні кровообігу в уражених органах у значній кількості хворих спостерігається розвиток постішемичного синдрому. У процесі реперфузії Ca^{++} надходить до клітин та пошкоджує рибосоми. При цьому порушується продукція білків та АТФ, тобто знижується або зовсім припиняється виділення енергії, а в результаті виникає «іонний парадокс», який призводить до набряку тканин і сприяє виникненню феномену невідновленого кровообігу («no-reflow»). Провідні фактори, що перешкоджають відновленню мікроциркуляції в судинах при реперфузії – це набухання клітин ендотелію, агрегація формених елементів крові, підвищення в'язкості крові, формування тромбів, «кордонне розміщення» лейкоцитів біля стінки мікросудин, оклюзія капілярів, інфільтрація судинної стінки та набряк периваскулярної тканини. Значне скупчення лейкоцитів на периферії судин та їх адгезія до судинної стінки призводить до звуження просвіту та стимулює агрегацію еритроцитів та тромбоцитів. Кулеподібна форма лейкоцитів сприяє виникненню лейкоцитарних конгломератів, наявність яких призводить до блокади транскапілярного обміну.

Для відображення повної картини реперфузійної патології при ураженнях необхідно розглянути важливе клінічне явище – ішемічний шок, до якого відносять стан, який виникає після реперфузії тривало ішемізованого органа, групи органів або усього організму. Гемодинамічні розлади, які характеризують ішемічний шок, проявляються розладом центральної гемодинаміки, перерозподілом крові між різними органами (централізація гемодинаміки), порушенням або блокадою мікроциркуляторного русла та зростанням загального периферичного судинного опору. Тяжкість перебігу ішемічного шоку залежить від маси ішемізованого органа, тривалості та повноти ішемії [26, 38, 39, 52, 80].

У наведеному літературному огляді автори намагалися розкрити основні особливості перебігу патологічних змін серцево-судинної системи людини в умовах загального переохолодження в залежності від ступеню патологічного процесу та при початкових рятівних заходах. Ми сподіваємося, що зібрана інформація може бути корисною для спеціалістів рятівних служб та лікарів першого контакту під час спасіння та лікування постраждалих означеного контингенту.

Література:

1. Слесаренко С. В., Козинец Г. П. Холодовая травма, отморожения. Острые и неотложные состояния в практике врача, 2010. № 1. С. 9-13.
2. Мельничук М. Шокирующие цифры: переохлаждение забирает человеческие жизни. Информ-UA, 2017. 12 января; 17:18. 2406 0. <https://inform-ua.info/incidents/shokuryuyushchye-tcyfr-pereokhlazhdenye-zabyraet-chelovecheskye-zhyzny>



3. Югов К.М. Судебно-медицинская оценка степени алкогольной интоксикации при смерти от переохлаждения. Автореф... канд. мед. наук. дис. Барнаул, 2003. С. 3-6.
4. Коротун В.Н. Холодовая травма и алкогольное опьянение. Проблемы экспертизы в медицине, 2007. № 28-4. С. 31-33.
5. Царев А. В. Способ интенсивной терапии общего переохлаждения. Медицина неотложных состояний, 2017. № 2. С. 145-149. doi: 10.22141/2224-0586.2.81.2017.99707
6. Крылов К.М. Средства от отморожений. СПб. : «БХВ-Петербург», 2005. 48 с.
7. Yoon H.J., Kim M.C., Park J.W. et al. Korean Journal of Internal Medicine, 2014. v. 29(1). P. 111–115. doi: 10.3904/kjim.2014.29.1.111
8. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология: учебник. М. : Практическая медицина, 2017. С. 188-189.
9. Степанян Ю.С. Диагностический комплекс гистоморфологических изменений щитовидной железы при смерти от общего переохлаждения организма. Автореф... канд. мед. наук. дис. Ижевск, 2002. 22 с.
10. Алгоритми лікувальної тактики хворих з холодовою травмою, відмороженням окремих ділянок та сегментів тіла: методичні рекомендації/ Гур'єв С.О., Роцін Г.Г., Кукуруз Я.С. та ін./ за ред. Козинець Г. П. Київ, 2014. 40 с.
11. Мищук Н.Е. Холодовая болезнь (гипотермия). Медицина неотложных состояний, 2006. №4 (5). С. 42-47.
12. Epstein E. Accidental hypothermia. British Medical Journal, 2006. v. 332(7543). P. 706–709. doi: 10.1136/bmj.332.7543.706
13. William P., Cheshire Jr. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. Review. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2016. v. 196. P. 91–104. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.01.001>
14. Cases and a Novel Algorithm Proposal/ Delvecchio K., Marinica A.L., Williams C. et al. American Journal of Medical Case Reports, 2019. v. 7(6). P. 100-103. doi: 10.12691/ajmcr-7-6-2
15. Предиктивная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода/ Чащин В. П., Гудков А. Б., Чащин М. В., Попова О. Н. Экология человека, 2017. № 5. С. 3–13.
16. Саперовская В.Е., Халиков А.А. Дифференциальная диагностика смерти от гипотермии и от отстрого отравления этиловым спиртом по гистологическим признакам. Медицинский вестник Башкортостана, 2017. т.12. №6 (72). С. 46-50.
17. Егорова А.Г., Архипова Н.С. Динамика смертности от общего переохлаждения организма в республике Саха (Якутия) за период 2006-2015 гг. Якутский медицинский журнал, 2018. №2. С. 64-67. doi: 10.25789/УМЖ.2018.62.18
18. Стефаненко Е.В. Судебно-медицинская оценка признаков смерти от общего переохлаждения организма. Вестник ВМГУ, 2007. т. 6. № 2. С. 120-126.
19. McCullough L., Arora S. Diagnosis and Treatment of Hypothermia. American Family Physician, 2004. v.15. №70(12). P. 2325-2332.



20. Ткачишин В. С. Вплив несприятливих умов виробничого мікроклімату на організм людини. Низькі температури. Частина II. Хронічні ураження. Медицина транспорту України, 2005. № 1. С. 99-105.
21. Duong H., Patel G. Hypothermia: StatPearls [Internet]. January 27, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545239/>
22. Mallet M.L. Pathophysiology of accidental hypothermia. QJM: An International Journal of Medicine, 2002. v. 95. № 12. P. 775-785. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.12.775>
23. Biggers A., Kraft S. Everything you need to know about hypothermia. Medically review (August 17), 2018. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/182197#treatment>
24. Frostbite. Guidelines for Dentistry Students/ Lukavetskyj O. V., Varyvoda E. S., Stoyanovsky I.V., Chemerys O. M. Lviv, 2019. С. 10-13.
25. Рыбдылов Д.Д., Гомбожапов Э.З., Николаева К.В. Инфузионная терапия при лечении местной холодовой травмы. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2008. № 3 (61). С. 130-131.
26. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Прогнозирование осложнений у пациентов с местной холодовой травмой. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова, 2020, т. 15, № 2. С. 92-97. doi: 10.25881/BNMSC.2020.83.76.016
27. Авхименко М.М. Холодовая травма: неотложная медицинская помощь, профилактика. Медицинская сестра, 2014. № 1. С. 33-39.
28. Самарский Государственный Медицинский Университет. Общая хирургия. Холодовая травма, 2016. Код доступа: <https://studfile.net/preview/6129547/>
29. Лобан Е.К., Лобан Д.Е. Хирургическая тактика лечения обморожений. Новости хирургии, 2010. т. 18. № 1. С. 141-144.
30. Facts and Fiction: The Impact of Hypothermia on Molecular Mechanisms following Major Challenge. Review Article/ Frink M., Floh'e S., van Griensven M., Mommsen P. et al. Mediators of Inflammation, 2012. Article ID 762840, 13 p. doi:10.1155/2012/762840
31. Management of severe accidental hypothermia. Manejo de la hipotermia accidental severa/ Avellanasa M.L., Ricartb A., Botellac J. et al. Medicina Intensiva, 2011. v. 36. № 3. P. 200-212. doi: 10.1016/j.medine.2011.12.002
32. Torossian A. The thermoregulation in Europe, Monitoring and Managing Patient Temperature (TEMMP) study group. Survey on intraoperative temperature management in Europe. European Journal of Anaesthesiology, 2007. v. 24, № 8, P. 668-685.
33. O'Connell J.J., Petrella D.A., Regan R.F. Accidental hypothermia & frostbite: Coldrelated conditions. In J.J. O'Connell (Ed.). The Health Care of Homeless Persons: A Manual of Communicable Diseases & Common Problems in Shelters & on the Streets. Boston, Mass : ВНСНР, 2004. P. 189-197.
34. Таранова Е.В. Пути повышения эффективности лечения отморожений (экспериментально-клиническое исследование). Автореф... канд. мед. наук. дис. Курск, 2009. 23 с.



35. Бондарев Є.В. Експериментальне обґрунтування оптимізації профілактики та лікування холодової травми засобами метаболітотропної та протизапальної дії. Автореф... докт. фарм. наук. дис. Харків, 2020. 45 С.

36. Реакция центрального энергометаболизма на холодовой стресс у молодых людей, проживающих в арктическом регионе/ Грибанов А. В., Аникина Н. Ю., Кожевникова И. С. и др. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*, Arkhangelsk, изд. 3, 2019. С. 17-23. doi: 10.33396 / 1728-0869-2019-3-17-23

37. Сметанина М.Д., Шорина Л.Н., Тарасова Т.В. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы при холодом воздействии на человека. *Известия Саратовского университета. Серия: Химия. Биология. Экология*, 2010. т. 10. № 1. С. 47-49.

38. Олейник Г.А. Лейкоцитарные индексы в прогнозировании течения исходов холодовой травмы. *Международный медицинский журнал*, 2010. т. 16. № 2. С. 63-69.

39. Олійник Г.А., Григор'єва Т.Г., Ніконов В.В. Клініко-експериментальні паралелі загальної та локальної холодової травми. *Медицина невідкладних станів*, 2011. № 4(35). С. 94-97.

40. When the kidney catches a cold: an unusual cause of acute renal failure/ Hottelart C., Diaconita M., Champtiaux B. et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004. v. 19. P. 2421-2422. doi: 10.1093/ndt/gfh401

41. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: Учебное пособие/ под ред. А. Л. Ракова, А. Е. Сосюкина. СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. С. 167-172.

42. Young C.C., Sladen R.N. Мониторинг температуры. *Медицина неотложных состояний*, 2008. № 4(17). С. 89-104.

43. Шигеев В. Б., Шигеев С. В. Очерки о холодовой травме. М. : типография «August Borg», 2016, 450 с.

44. Fatal hypothermia: an analysis from a sub-arctic region / Brandstrom H., Eriksson A., Giesbrecht G. et al. *International Journal of Circumpolar Health*, 2012. v. 71. P. 1-7.

45. A recommended early goal-directed management guideline for the prevention of hypothermia-related transfusion, morbidity, and mortality in severely injured trauma patients/ Perlman R., Callum J., Laflamme C. et al. *Critical Care*, 2016. v. 20, a.n.107. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1271-z>

46. Усенко Л.В., Царев А.В., Кобеляцкий Ю.Ю. Особенности проведения сердечно-легочной и церебральной реанимации в возрастном аспекте и особых клинических ситуациях. *Медицина неотложных состояний*, 2013. № 6(53). С. 174-182.

47. Burk B.G., Ward A.H., Clark B. A case report of acute hypothermia during initial inpatient clozapine titration with review of current literature on clozapineinduced temperature dysregulations. *VMC Psychiatry*, 2020. v. 20. a.n. 290. P. 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02695-w>

48. Фролова И.А. Судебно-медицинская диагностика действия холодового фактора в случаях наступления смерти пострадавших в стационаре. *Судебная медицина*, 2016 . т. 2. № 4. С.18-20. doi: <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2016->



2-4-18-20

49. Asbeutah A.A. & Salem M.H. Electrographic Osborn wave in severe hypercalcaemia European Heart Journal. Case Reports, 2019. v. 3. № 4. P. 1–2. doi:10.1093/ehjcr/ytz174

50. Accidental Hypothermia/ Brown D.J.A., Brugger H., Boyd J. et al. The New England Journal of Medicine: Research & Review, 2012. 367.1930-1938 doi: 10.1056/NEJMr1114208

51. Lantry J., Dezman Z., Hirshon J.M. Pathophysiology, management and complications of hypothermia. The British Journal of Hospital Medicine, 2012. v. 73. P. 31 - 37. doi: 10.12968/hmed.2012.73.1.31

52. Козинець Г.П., Олійник Г.А., Циганков В.П. Замерзання: патогенез і лікування. Медицина невідкладних станів, 2012. № 5(44). С. 24-28.

53. Jeican I.I. The pathophysiological mechanisms of the onset of death through accidental hypothermia and the presentation of “The little match girl” case. Clujul Medical journal, 2014. v. 87(1). P. 54-60. doi: 10.15386/cjm.2014.8872.871.ijj1

54. Царев А. В. Непреднамеренная гипотермия и объем кровопотери у пациентов с политравмой. Вісник проблем біології та медицини, 2017. т. 3 (141). № 4. С. 239-242. doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-239-242

55. Polderman K.E. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia Critical Care Medicine, 2009. v. 37. № 7 (Suppl.). P. S186-S202. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241

56. Miegheem V., Knockaert D. The clinical value of the ECG in noncardiac conditions. Chest, 2004. v. 125. P. 1561–1576.

57. Dow J., Giesbrecht G.G.F., Danzl D.F. Evaluation and Treatment of Accidental Hypothermia: Medical Society Clinical Practice Guidelines, 2019. v. 30 (4S). S47-S69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.10.002>.

58. Коннов В. А., Шаповалов К. Г. Содержание медиаторов иммунного ответа в плазме больных с местной холодовой травмой при исходной недостаточности питания. Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2014. т. 11. № 5. С. 34–39.

59. Лиманкина И.Н. Волна Осборна в психиатрической практике. Вестник аритмологии, 2006. №43. С. 53-57.

60. Шлапак И.П., Мищенко Д.Л. Гипотермия: клинико-физиологические аспекты, лечение и мониторинг. Острые и неотложные состояния в практике врача, 2009. № 2. С. 21-25.

61. Охотин А.Н. Гигантский зубец Осборна – электрокардиографический феномен при гипотермии. Медицинский портал для врачей. 09.02.2007. https://umedp.ru/articles/gigantskiy_zubets_osborna_elektrokardiograficheskiy_fenomen_pri_gipotermii.html

62. Значение волны Осборна в выборе современной тактики лечения пациентов с гипотермией на примере клинического случая/ Прилуцкая Е.Ю., Шмидт Е.Ю., Маркова Т.В. и др. Медицина невідкладних станів, 2016. № 3 (74). С. 152-157.

63. Владыка А.С., Суслов В.В., Тарабрин О.А. Инфузионная терапия при



критических состояниях/под ред. В.В.Суслова. Киев : Логос, 2010. С. 179-185.

64. Chhabra L., Spodick D. Hypothermia masquerading as pericarditis: an unusual electrocardiographic analogy. *Journal of Electrocardiology*, 2012. v. 45(4). P. 350–352.

65. Osborn J.J. Experimental hypothermia: Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function . *American Physiological Society Journal*, 1953. v. 175. P. 389-398.

66. Emslie-Smith D., Salden G.E., Stilling G.R. The significance of changes in the electrocardiogram in hypothermia. *British Heart Journal*, 1959. v. 21. P. 343-351.

67. Пересмотр диагностических критериев синдромов J-волны: новые концепции и их актуальность для практики кардиолога (по материалам экспертного согласительного документа APHRS / EHRA / HRS / SOLAEGE 2016 г./ Беленков Ю. Н., Снежицкий В. А., Гизатулина Т. П. и др. *Кардиология*, 2018. № 58(11). С. 41-52. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10196>

68. Osborn wave in hypothermia and relation to mortality /Eroglu O., Serbest S., Kufeciler T. et al. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2019. v. 37. № 6, P. 1065-1068. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.08.049>

69. Santoshi R., Kupfer Y. Osborn Waves during Targeted Temperature Management. *Chest*, 2020. v. 158. № 4. P. 150A. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.166>

70. Duraković Z., Mišigoj-Duraković M. Čorović N. Q-T and JT dispersion in the elderly with urban hypothermia. *International Journal of Cardiology*, 2001, v. 80, № 2–3. P. 221-226. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00498-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00498-3)

71. Беліменко М. С. Морфологічні зміни міокарда при дії загальної гіпотермії. *The scientific heritage*, 2021. № 59 . С. 42-45

72. Шигеев В.Б., Шигеев С.В., Колударова Е. М. Холодовая смерть. М.: Новости, 2004. 183 с.

73. Hypotermi Kylskador Drunkningstillbud i kallt vatten/ Kulling P. et al. Stockholm : SOCIALSTYRELSEN, 2015. 138 p.

74. Out of the cold: management of hypothermia and frostbite / Biem J., Koehncke N., Classen D. et al. *Canadian Medical Association Journal*, 2003. v.168 (3). P. 305–311.

75. Fatal hypothermia: an analysis from a sub-arctic region/ Brandstrom H., Eriksson A., Giesbrecht G. et al. *International Journal of Circumpolar Health*, 2012. v. 71. P. 1-7.

76. Cell biology of ischemia/reperfusion injury/ Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M. et al. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2012. v. 298. P. 229–317.

77. Терехина Н. А., Акимов П. А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени при общем охлаждении организма. *Медицинский алфавит*, 2017, т. 2. № 20. С. 36-38.

78. Морфофункциональные изменения внутренних органов и некоторых биохимических показателей в динамике общего переохлаждения организма / Алябьев Ф.В., Арбыкин Ю.А., Серебров Т.В. и др. *Сибирский медицинский журнал*, 2014, т. 29, № 2. С. 71-74. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-2->



71-74

79. Peek G.J. Davis P.R., Ellerton J.A. Management of severe accidental hypothermia. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, 2008. L. Vincent : Springer-Verlag, 2008. P. 147-159.

80. Царев А. В. Гипотермия как фактор риска развития травматической коагулопатии при кровопотере у пациентов с политравмой. Український журнал медицини, біології та спорту, 2018. т. 3. № 4 (13). С. 128-132. doi: 10.26693/jmbs03.04.128

***Abstract.** In this review, the authors present data from the current scientific literature on the prevalence of general hypothermia, periodization of cold injury, main features of pathological changes in the human cardiovascular system in general hypothermia depending on the degree of pathological process and initial rescue measures. Particular attention is focused on the effect of low temperatures on cardiomyocytes, the main pathophysiological changes that precede the occurrence of cardiac arrhythmias, electrophysiological mechanisms of occurrence and preservation of arrhythmias. The review examines the electrocardiographic signs of cold injury at different stages of general hypothermia, the most common disorders of heart rhythm and conduction. Pathophysiological changes of the cardiovascular system in the reactive period of cold trauma are discussed separately. The provided information is intended for emergency physicians, rescue specialists during the rescue operations and immediate treatment of victims with general hypothermia.*

Key words: general hypothermia, cold injury, cardiovascular system, cardiac arrhythmia.

Стаття відправлена: 24.01.2022 р.

© Єхалов В.В., Кравець О.В., Фесенко О.В.



УДК 615.1:615.322

**PREDICTION THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF SUBSTANCES FROM
MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS BY THE *IN SILICO* METHOD
WITH EVALUATION OF EXTRACTION EFFICIENCY OF VARIOUS
TYPES OF EXTRACTIONS**

**ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ РЕЧОВИН З ЛІКАРСЬКОЇ
РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ МЕТОДОМ *IN SILICO* З ОЦІНКОЮ ЕКСТРАКЦІЙНОЇ
ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ ВИДІВ ЕКСТРАКЦІЙ**

Borysiuk I. Yu. / Борисюк І. Ю.,
PhD/д.фарм.н.,

Valivodz I. P. / Валіводзь І. П.,
Candidate of Biological Sciences

Akischeva A. S. / Акішева А. С.,
assistant/асистент

Molodan Y. O. / Молодан Ю. О.
assistant/асистент

Markova I. E. / Маркова І. Є.
student/студент

Saprunova V. S. / Сапрунова В. С.
student/студент

*Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок 2, Одеса, 65082*

Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, 65082

Анотація. Основним принципом фармакокорекції неврозів є призначення седативних, анксиолітичних засобів, з яких краще застосування препаратів рослинного походження, оскільки вони мають меншу кількість побічних ефектів. За допомогою програмного забезпечення PASS здійснено прогнозування протисудомної активності окремих сполук, що входять до складу ЛРС. Виявлено високі індекси протисудомної активності для алкалоїду протопіну, флавоноїду рутину, фумарової кислоти переважно за рахунок взаємодії з ГАМК рецепторами. Розробка технології отримання екстракту методом водної екстракції є цікавим вирішенням питання раціоналізації процесу екстракції.

Ключові слова: протисудомна активність, фармакотерапія, епілепсія, екстракція.

Вступ.

До найбільш розповсюджених захворювань ЦНС за даними ВООЗ відносять саме епілепсію. Лікування епілепсії відбувається за допомогою декількох методів, основним з яких є застосування протиепілептичних лікарських засобів із характерними для кожного з них механізмами дії. Серед арсеналу лікарських засобів, що використовують для лікування даної неврологічної патології, на ринку України та інших країн представлені препарати саме синтетичного походження. На жаль, на сьогоднішній день доступні протиепілептичні засоби не здатні контролювати перебіг захворювання майже у кожного другого пацієнта; їх застосування супроводжується різноманітними побічними ефектами від мінімальних порушень ЦНС до летального випадку внаслідок порушень роботи печінки або змін картини крові. Одним з перспективних напрямів розробки лікарських засобів для лікування епілепсії є застосування фітотерапевтичних засобів, що й



стало завданням нашої роботи. Відомо, що препарати рослинного походження здатні впливати на різні ланки патогенезу, мають сприятливий вплив на роботу ЦНС в цілому, що значно зменшує ризик так званих епілептичних розладів особистості. Аналіз літературних джерел, пошук, розробка нових саме фітотерапевтичних лікарських засобів з широким спектром фармакологічної активності, підбір методів оцінки протисудомної активності є доцільним та виправданим.

Метою дослідження стало прогнозування біологічної активності речовин із листя Рутки Шлейхера та коренів Півонії незвичайної методом *in silico* й розробка оптимального способу отримання сухого екстракту з лікарської рослинної сировини.

Матеріали та методи Для вирішення поставлених завдань були використані наступні методи досліджень: бібліосемантичні (для узагальнення результатів аналізу літературних і власних експериментальних даних); аналіз, узагальнення, порівняння, експеримент, вимірювання, спостереження, математична статистика.

Об'єктом нашого дослідження слугували, такі рослини як Рутка Шлейхера та Півонія Незвичайна, материнка звичайна. Вони становлять інтерес, як джерело біологічно активних речовин у зв'язку з їх легкодоступністю і поновлюваністю. Як листя Рутки Шлейхера, так і корені Півонії незвичайної містять біологічно активні речовини, здатні виявляти антиоксидантні властивості, хімічна структура яких доступна впливу ферментних систем організму людини. Біологічно активні речовини у складі листя Рутки Шлейхера, так коренів Півонії незвичайної мають високий проти судомний потенціал і можуть розглядатись для подальшого вивчення з метою отримання протисудомного лікарського препарату.

Півонія Незвичайна *Paeonia anomala L.*, Родина Піонові *Paeoniaceae*

Багаторічна трав'яниста рослина. Має довгасті, потовщені кореневі бульби, з яких виростають товсті тверді стебла з листям, пластинки яких бувають розділені та складні, з великими красивими квітками. Листя на стеблі 3-5, вони великі, черешкові, двічі-тричі розсічені. Кожна квітка має в нижній частині п'ять вільних шкірястих чашолистків, 5-12 вільних пурпурових пелюсток віночка, 3-5 маточок, багато тичинок і кілька волохатих зав'язей, які після запилення дозрівають у плоди - листівки. Квітки зазвичай махрові, оскільки тичинки переважно перетворюються на пелюстки віночка. Рослина отруйна.

Коріння містять глюкозу, галактозу, арабінозу, рамнозу, органічні кислоти, ефірні олії, монотерпени, тритерпени, фенольні кислоти та похідні: 0,07–0,2% саліцилова кислота, метилсаліцилат, 8,8% дубильні речовин. Головним чином сировина містить ефірні олії: трава – 1,2%, коріння – 1,6%. Головна складова частина ефірної олії – пеонол. Також міститься фенілсаліцилат. У траві містяться глікозиди пеоніфлорин (монотерпеновий глікозид) та пеонолід, рутин, кверцетин.

Із літературних джерел відомо, що настоянка на основі коріння півонії виявляє цінні лікувальні властивості: протисудомну, знеболювальну, онкопротекторну, спазмолітичну, протизапальну, протимікробну дію. Особливо



півонія має сильно виражену седативну дію, підвищує апетит і покращує травлення, а також кислотність шлункового соку. Препарати півонії благотворно впливають на центральну нервову систему, а саме, заспокоюють, знижують і усувають спазми гладкої мускулатури внутрішніх органів та кровоносних судин, а також сприяють усуненню судом.

Потенційну біологічну активність компонентів Півонії Незвичайної визначали шляхом віртуального скринінгу програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance).

Відомо, що програма PASS заснована на концепції спектру біологічної активності, що є сукупністю всіх властивих для даної речовини фармакологічних ефектів, біохімічних механізмів дії, а також видів специфічної токсичності з метою надати оцінку «схожості/відмінності» сполуки, БАР, по відношенню до відомих БА субстанцій. Попередніми оцінками ймовірностей досліджуваних сполук є наявності (P_a) і відсутності кожного виду активності (P_i), які мають значення від 0 до 1 і розраховуються незалежно за підвбірками активних і неактивних сполук, і тому їхня сума не дорівнює одиниці. Що більшою є величина P_a і що меншою величина P_i , то спостерігається більший шанс для сполук виявити цю активність в експерименті. Результат даного прогнозування представлений у вигляді списку активностей з наближенням P_a і P_i , який побудований у порядку зменшення залежності $(P_a - P_i) > 0$. P_a є оцінкою ймовірності сполуки бути активною та неактивною відповідно для кожного виду активності спектра біологічної дії. Її значення змінюються у межах від 0.000 до 1.000.

Для здійснення прогнозу ймовірної протисудомної активності окремих сполук, що входить до складу досліджуваних видів сировини були обрані найбільш специфічні субстанції, які входять до складу випробовуваної ЛРС. Як правило, фармакологічна дія сполуки не обмежується одним типом активності.

Як правило, комп'ютерне моделювання використовується для прогнозування шляхів синтезу нових сполук або для передбачення фармакологічної активності ще не синтезованих сполук. Проте розробка нових підходів до прогнозування протисудомної активності сполук рослинного походження на основі структурних молекулярних характеристик виявилась актуальним питанням. Враховуючи це, здійснення аналізу структури субстанцій рослинного походження з використанням PASS-прогнозу було актуальним та цікавим як з наукової, так і з практичної точки зору.

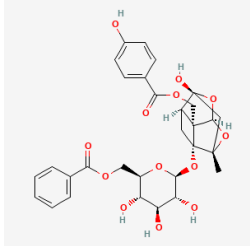
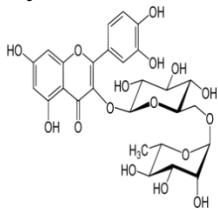
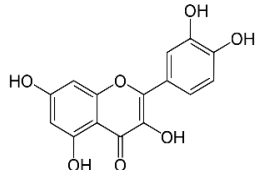
Однорічна, рідко дворічна гола рослина. Висота рослини 20-30 см. Покрито сірувато-зеленим восковим нальотом. Стебло висхідне або прямостояче, розгалужене. Листя двоякоперисті або двічі перисто-розсічені на вузькі подовжено-лінійні частки. Квітка рожево-фіолетова, неправильної форми, 7-9 мм завдовжки, в пазушних кистях. Віночок із чотирьох неоднакових пелюсток, верхній з яких має короткий шпорець біля основи. Цвіте з червня до жовтня, плодоносить у липні-жовтні. Плід - притиснуто-округлий горішок.

Алкалоїди (до 1,6%), органічні кислоти (фумарова, гліколева, яблучна, лимонна, янтарна, кавова, хлорогенова), дубильні речовини (2,8%), вітаміни К



та С. У групі алкалоїдів присутні сангвінарин, протопін, криптокавін, 1-тетрагідрокоптизин, ауретензин, криптокарпін.

Таблиця 1 - Прогнозування біологічної активності речовин екстракту кореня Півонії Незвичайної за допомогою програмного забезпечення PASS

Півонія	БАР	Pa	Pi	Властивості
Незвичайна	Пеоніфлорин 	0,985	0,003	Протизапальні
		0,976	0,003	Протиалергічні
		0,931	0,002	Міорелаксантні
		0,858	0,009	Ноотропні
		0,284	0,026	Антиоксидантні
		0,131	0,018	Блокатор гліцинових рецепторів
		0,169	0,113	Підсилювач нейротрофічного фактору
	Рутин 	0,923	0,003	Антиоксидантні
		0,120	0,062	Інгібітор вивільнення глутамату
		0,321	0,011	Підсилювач нейротрофічного фактора
		0,728	0,013	Протизапальні
	Кверцетин 	0,302	0,005	Міорелаксантні

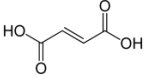
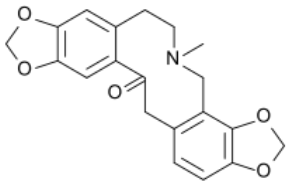
Рутка Шлейхера *Fumaria officinalis* , Родина Руткові *Fumariaceae*

Потенційну біологічну активність компонентів Рутки Шлейхера визначали шляхом віртуального скринінгу програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance).

Усі існуючі способи екстрагування рослинної сировини класифікують на статистичні та динамічні. У статистичних способах сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють з перемішуванням чи без перемішування. У динамічних передбачається постійна зміна екстрагенту або екстрагенту та сировини. Серед статистичних і динамічних способів екстрагування розрізняють періодичні, коли екстрагування однієї або декількох порцій сировини проводиться протягом певного часу, та безперервні, що характеризуються безперервною подачею сировини та екстрагента. До періодичних методів відносять мацерацію, дробну мацерацію, перколяцію, реперколяцію, циркуляційну екстракцію, так звані «традиційні» методи екстрагування.



Таблиця 2 - Прогнозування біологічної активності речовин екстракту кореня Рутки Шлейхера за допомогою програмного забезпечення PASS

Рутка Шлейхера	БАР	Pa	Pi	Властивості
	Фумарова кислота 	0,323	0,107	Протисудомні
		0,680	0,009	Антигіпоксичні
		0,411	0,011	Антиоксидантні
		0,252	0,047	Діуретичні
	Протопін 	0,177	0,020	Інгібітор глутаматдекарбоксілази
		0,512	0,033	Протисудомні
		0,543	0,084	Протиішемічні, церебральні
		0,712	0,004	Міорелаксантні
		0,763	0,024	Антиневротичні

Екстрагування ЛРС – це складний масообмінний процес, який складається з кількох окремих процесів, що тісно переплітаються між собою: дифузії, осмосу, діалізу, розчинення і десорбції речовин. Процес екстрагування рослинної сировини починається з проникнення екстрагента в матеріал, змочування речовин, що знаходяться всередині клітин, потім їх розчинення і десорбції, далі відбувається дифузія крізь отвори клітинної оболонки, а закінчується масопереносом речовин від поверхні матеріалу до розчину. При екстрагуванні ЛРС важливими параметрами є: вид екстрагента, співвідношення екстрагент-сировина, розміри частинок висушеної ЛРС, температура, тривалість екстрагування і гідродинамічні умови. Відомо, що ефективність екстракції визначається рядом основних факторів, а саме: фармако-технологічними властивостями ЛРС, природою екстрагента та умовами проведення процесу екстрагування. До першої групи відносяться: вологість, здрібненість сировини, насипна густина до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання та ін.

Відомо, що основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне вилучення БАР з клітин ЛРС при мінімальному вмісті в екстракті баластних речовин, що досягається шляхом дослідження умов екстрагування і, як наслідок, правильним вибором екстрагента та методу екстрагування. Важливо, щоб використаний метод дозволив отримати максимальну кількість продукту за короткий час з використанням мінімальної кількості екстрагента, що дозволить зменшити споживання електроенергії та здатністю мінімізувати будь-яке потенційне зниження вмісту активних компонентів. Кожен із існуючих методів екстракції має свої переваги і недоліки, тому технологами продовжуються пошуки нових методів одержання екстрактів, при яких вдалося б максимально виснажити ЛРС і отримати екстракти з максимально можливою кількістю БАР і мінімальними виробничими затратами. До сучасних поширених методів екстракції можна віднести екстракцію надкритичною рідиною; мікрохвильову екстракцію; ультразвукову екстракцію; екстрагування



прискоренням екстрагента; екстракцію гарячою водою.

Екстракція гарячою водою належить до тієї ж категорії, що й процес екстрагування прискоренням екстрагента. Однак в даному методі використовується гаряча вода для екстрагування замість органічного розчинника, що призводить до зниження експлуатаційних витрат, оскільки вода є дешевшим екстрагентом. З нею також порівняно легше працювати і вона становить відносно меншу екологічну небезпеку. Вода є ефективною для екстрагування деяких ефірних олій, з яких потім є можливість виділяти найцінніші антиоксиданти у високій концентрації (~ 90 %) і за коротший час.

Вибір методу екстракції залежить від природи (стабільність, розчинність тощо) та кількості матеріалу, що планується вилучати. Для великих об'ємів слід враховувати можливість екстрагування у великих масштабах. Метод екстракції повинен дозволити максимально виснажити сировину. Він повинен бути швидким, простим, економічним, екологічним і відтворюваним. Для термостійких компонентів можна використовувати екстракцію в апараті Сокслета або відгонку в киплячій воді. Температуру протягом всього процесу екстракції слід контролювати та реєструвати. Тривалість екстрагування залежить від мети, з якою проводиться вилучення, та характеру БАР. Недостатній час призведе до неповного вилучення, але при надто тривалому процесі екстрагування можуть надмірно вилучатися небажані компоненти та/або руйнуватися БАР. Кількість повторних циклів екстрагування, необхідних для повного виснаження бажаних компонентів, настільки ж важлива, як загальна тривалість екстракції, що слід контролювати та реєструвати. Застосування нових технологій в процесі вилучення БАР дозволяють одержувати доброякісні та ефективні лікарські засоби на основі ЛРС.

Вченими встановлено, що екстракційний витяг фенольних компонентів з лікарських трав родини, наприклад, Губоцвіті проводять з використанням мацерації, ультразвукового вилучення, екстракції під тиском. Різноманітність застосовуваних процедур вилучення фенольних компонентів з шавлії лікарської та інших рослин даної родини також не призводить до встановлення єдиного і ефективного підходу до їх екстракції. Причому, рекомендації з вилучення фенольних кислот і флавоноїдів, викладені в фармакопеях не дозволяють прийти до єдиного рішення даної проблеми. Це пов'язано з фокусуванням уваги авторів даних нормативних документів на компонентах ефірного масла, отриманого з сировини зазначеного вище сімейства. Для витягу фенольних кислот и флавоноїдів можливо застосування води, наприклад, з проб меліси лікарської. При цьому вибір в якості екстрагенту води очищеної є економічно виправданим.

Авторами (Темердашев З. А., Милевская В. В., Киселева Н. В., Верниковская Н. А. та ін.) проведений пошук по порівняльній оцінці екстракційної ефективності різних видів екстракції на прикладі шавлії *Salvia officinalis* L. В якості екстрагента використовували воду, нагріту до 100 °С. паралельно готували екстракти із застосуванням методу мацерації, ультразвукового впливу і гідродистілляції. Субкритична вода показала більшу ефективність в порівнянні з метанолом і 70% етанолом, а також



гідродистилляцією. Причому на отримання екстракту було витрачено меншу кількість часу, ніж із застосуванням традиційних способів вилучення.

Розробка способів екстракції фенольних речовин з лікарської сировини при підвищених температурі і тиску є перспективним напрямком. Але при значному підвищенні температури можливе зменшення концентрацій визначених компонентів в екстрактах трав родини Глухокропивої (материнка звичайна) внаслідок їх можливої деструкції. Тому розробка технології отримання екстракту методом водної екстракції є цікавим вирішенням питання раціоналізації процесу екстракції.

Заклучення та висновки

Результат прогнозування представлений у вигляді списку активностей з наближенням P_a і P_i , який побудований у порядку зменшення залежності $(P_a - P_i) > 0$. За допомогою програмного забезпечення PASS здійснено прогнозування протисудомної активності окремих сполук, що входять до складу ЛРС. Виявлено високі індекси протисудомної активності для алкалоїду протопіну, флавоноїду рутину, фумарової кислоти переважно за рахунок взаємодії з ГАМК рецепторами.

Використання сухого екстракту в формі твердих желатинових капсул покращить спосіб його застосування, вплине на дозування та раціональність використання лікарської рослинної сировини. З метою отримання комплексу БАР – в якості екстрагенту запропоновано використовувати воду очищену; для прискорення масооб'ємних процесів - застосовувати перемішування та відповідний оптимальний температурний режим настоювання.

Фармакотерапія неврологічних станів, дослідження протисудомних властивостей рослинної сировини Рутки Шлейхера, Півонії незвичайної, материнки звичайної - є важливим етапом для отримання нового лікарського засобу для боротьби з епілепсією.

Література

1. Скринінгове дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae та Polemoniaceae / В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Ю. С. Прокопенко, В. А. Георгіянц. *Клінічна фармація*. 2012. № 4. С. 47–50.
2. Експериментальне визначення спектра протисудомної дії перспективних антиконвульсантів рослинного походження / В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Ю. С. Прокопенко, Е. Л. Торянік. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014. № 3. С. 45–49.
3. Белей С.Я., Грошовий Т.А. Вивчення оптимальних умов екстрагування та одержання сухого екстракту подорожника ланцетовидного. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 22-25.
4. Васенда М.М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143-146.
5. Шульга Л.І., Стороженко І.П. Математичне планування як етап розробки складу і технології фітотерапевтичного засобу. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 2. С. 68-72.



6. Роговський В. С., Шмановський Н. Л. Матюшин А. И.

Антигипертензивная и нейропротекторная активность кверцетина и его производных. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012. Т. 75. № 9. С. 37-41.

7. Pharmacological properties and molecular mechanisms of thymol: prospects for its therapeutic potential and pharmaceutical development / M. F. N. Meeran et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2017. № 8. P. 380–387.

8. The anticonvulsant and anti-plasmid conjugation potential of *Thymus vulgaris* chemistry: An in vivo murine and in vitro study / K. Skalicka-Woźniak, M. Walasek, T. M. Aljarba, P. Stapleton. *Food and chemical toxicology*. 2018. № 120. P. 472–478.

9. Луцак І. В., Степанова С. І., Штриголь С. Ю. Фітоадаптогени: біологічно активні речовини та механізми дії. Фітотерапія. *Часопис*. 2015. № 4. С. 7–18.

10. Лікарські рослини, що мають седативну, анксиолітичну та спряжені види фармакологічної активності, їх біологічно активні речовини та механізми їхньої дії / С. А. Данилов, О. В. Товчига, С. І. Степанова, С. Ю. Штриголь. *Фармаком*. 2011. № 4. С. 68–87.

11. The effects of herbal medicine on epilepsy/W. Liu, T. Ge, Z. Pan, Y. Leng. *Oncotarget*. 2017. № 8. P. 48385–48397.

Abstract. *The main principle of pharmacocorrection of neuroses is the prescription of sedatives, anxiolytics, of which the best use of herbal medicines, because they have fewer side effects. Using the PASS software, the prediction of the anticonvulsant activity of individual compounds that include the MPM was carried out. High indices of anticonvulsant activity were found for protopine alkaloid, rutin flavonoid, fumaric acid, mainly due to interaction with GABA receptors. The development of a technology for obtaining the extract by the method of aqueous extraction is an interesting solution to the problem of streamlining the extraction process.*

Key words: *anticonvulsant activity, pharmacotherapy, epilepsy, extraction.*



УДК 616.831-009.11: 615.825:

APPLIKATION OF KINESIOTHERAPY AND TAPE IN COMPLEX RECOVERY OF 4-7 YEAR-OLD CHILDREN WITH SPASTIC TETRAPARESIS**ЗАСТОСУВАННЯ КІНЕЗОТЕРАПІЇ ТА ТЕЙПУВАННЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ВІДНОВЛЕННІ ДІТЕЙ 4-7 РОКІВ ЗІ СПАСТИЧНИМ ТЕТРАПАРЕЗОМ****Tolok K. V. / Толок К. В.***Student / студентка***Kozik N.M. / Козік Н.М.,***Senior Professor / ст. викл.*

ORCID: 0000 0002 8226 061X

*Chernivtsi National Yurii Fed'kovych University,**Chernivtsi, Kotsiubynsky str. 2, 58008**Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,
м. Чернівці, вул. Коцюбинського 2, 58008.*

Анотація. Стаття присвячена обґрунтуванню та практичному підтвердженню ефективності використання комплексу терапевтичних вправ у поєднанні із тейпуванням у комплексній програмі фізичної терапії пацієнтів зі спастичним тетрапарезом. В дослідженні експериментально підтверджено позитивні результати поєднання підібраного комплексу вправ для розвитку моторних функцій та кінезіотейпінгу ділянок шиї, живота та спини, яке сприяло покращенню великих моторних функцій, постуральної здатності, якості пози та зменшенню спастики.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, тетрапарез, спастична геміплегія, комплексна програма фізичної терапії, реабілітація, діти 4-7 років

Вступ.

Ураження нервової системи сьогодні дуже часто призводять до інвалідності. Найчастіше причиною дитячої інвалідності стає дитячий церебральний параліч (ДЦП). За даними різних наукових джерел захворюваність дитячим церебральним паралічем у світі коливається від 2,4 до 5,9 і більше на 1 тисячу новонароджених. Згідно досліджень в Україні захворюваність на ДЦП становить 2,56 на 1000 новонароджених, що перевищує середньосвітовий рівень. І цей показник продовжує зростати [7, 8].

На думку Є.Ю. Страшко «медична реабілітація дітей, хворих на ДЦП потребує вироблення адекватної стратегії і тактики заходів, комплексного підходу, застосування, по можливості немедикаментозних методів (фізіотерапія, кінезотерапія). Концепція доказової медицини застерігає лікаря від широкого використання медикаментів в реабілітаційному процесі». [10]

Постановка проблеми. Подвійна геміплегія, або спастичний тетрапарез вважається найважчою формою ДЦП, при якій страждають функції верхніх і нижніх кінцівок, розвиваються контрактури. У пацієнтів із такою патологією можливі судомні напади, апатико-абулічні розлади, найчастіше порушуються функції мови й інтелектуальні здібності. Зазвичай діти з такою формою не набувають навичок самостійної ходи [9].

Чимало наукових джерел різних років висвітлюють проблеми відновлення пацієнтів із органічною патологією нервової системи, зокрема дітей із ДЦП.



[1,3,7,8,9]. Проте більшість досліджень стосуються переважно геміплегічної та параплегічної форм. Наше дослідження стосується реабілітації пацієнтів зі спастичним тетрапарезом, тобто подвійною геміплегією. Пацієнти з такою патологією потребують особливої уваги фізичних терапевтів, оскільки для них важливо насамперед розвинути постуральні можливості: контроль положення голови, тулуба, можливість самостійно сидіти, стояти. Відновленню хворих із такою формою дитячого церебрального паралічу мало приділяється уваги в науковій літературі, тому пошук нових поєднань методів реабілітації на наш погляд видається дуже актуальним.

Мета дослідження: обґрунтування та практичне підтвердження ефективності використання підбраного комплексу терапевтичних вправ у поєднанні з тейпуванням у реабілітаційній програмі пацієнтів зі спастичним тетрапарезом.

Методи дослідження. В процесі роботи проводився аналіз науково-методичної літератури, аналіз медичної документації, опитування, вимірювання, спостереження, педагогічний експеримент, функціональна діагностика, математична обробка одержаних даних.

Функціональне дослідження пацієнтів проводилося на початку та вкінці експерименту за шкалою Ашворта [11], Шкалою пози та постуральних здібностей (Posture and Postural Ability Scale (P-PAS)) та за Шкалою великих моторних функцій (GMFМ)/

Система оцінки GMFМ-66, яка використовувалась для діагностики, складається з 66 пунктів, розділених на п'ять груп за великими моторними функціями, зокрема (а) лежання та перекочування, (b) сидіння, (с) повзання та стояння на колінах, (d) стояння, та (е) ходьба, біг і стрибки, використовували чотирибальну шкалу. Згідно вказаної шкали: 0 балів – не починає виконувати; 1 – починає виконувати; 2 – виконує частково; 3 – виконує повністю. [12]

Оцінювання за Шкалою пози та постуральних здібностей (Posture and Postural Ability Scale (P-PAS)) полягало у застосуванні порядкової 7-бальної шкали. Поза та постуральні здібності визначалися у положенні стоячи, сидячи, лежачи на спині та лежачи на животі, у фронтальній та сагітальній площині. Якість пози оцінювалася при позитивній відповіді «Так» в 1 бал, а при негативній «Ні», як 0 балів. Вказаний метод дозволяє виявити постуральну асиметрію на початковій стадії, оскільки він чутливий до виявлення навіть невеликих асиметрій і постуральних відхилень [13].

Матеріали дослідження. Експеримент проводився на базі «Буковинського центру відновного лікування та комплексної реабілітації дітей» м. Чернівці.

В дослідженні приймали участь діти віком від 4 до 7 років із діагнозом «ДЦП, спастичний тетрапарез». Обстеження фахівців мультидисциплінарної команди показало, що стан всіх дітей відповідав IV-му рівню за шкалою великих моторних функцій GMFCS. Це свідчить про однорідність груп, які брали участь в дослідженні.

Курс реабілітації проводили по 12 днів: двічі по 5 днів з перервою на 2 дні. Контрольна група одержувала курс відновлення та розвитку моторних навичок за методикою реабілітаційного закладу. В експериментальній групі для



вироблення моторних навичок в комплексну програму фізичної терапії ввели підібраний комплекс терапевтичних вправ та кінезіотейпування. Тейпові стрічки накладали двома курсами терміном по 5 днів, з перервою між ними на 2 дні. Терапевтичні вправи проводилися щодня протягом 30 хвилин.

Пацієнти обох груп одержували відновний комплекс, до якого входили парафінотерапія, лікувальний масаж, ударно-хвильова терапія (УХТ), суспензійна (підвісна) кінезіотерапія, Moto-med-терапія, гідрокінезіотерапія, підводний душ-масаж, корекційні заняття із психологом та логопедом.

В комплекс експериментальної групи були включені вправи в положенні сидячи з підтримкою фізичного терапевта на різних рівнях: на рівні грудної клітки, попереку та стегон, з підтримкою стегон, з підтримкою внутрішньої сторони стегон. Згідно методичних рекомендацій Зинглинди Мартин [6] вправи добиралися залежно від функціонального стану пацієнтів і були спрямовані на розвиток вміння сидіти самотійно, опираючись на руки; сидіти з опорою на спину та гратися; вміння сидіти самотійно без опори на руки; вміння сидіти на лаві чи стільці з підтримкою стегон чи колін фізичним терапевтом, або за допомогою тягарців. Також використовувалися вправи, спрямовані на навчання самотійного сидіння з дотягуванням до предметів, та вправи з використанням іграшок у вигляді гри, при самотійному сидінні. В заняття були також включені чотирьох-етапне навчання вставання та навчання повзання, (стимулювання до переміщення до предметів). Для роботи використовувалися великі м'ячі, іграшки та інші пристосування[4].

Згідно рекомендацій Д. А. Киселева пацієнтам експериментальної групи для впливу на аутохтонну мускулатуру проводили тейпування на трьох ділянках. На передню поверхню шиї накладали V-подібний тейп, розміщуючи якір по середній лінії від краю підборіддя вниз. Смуги стрічки наклеювали на відстані 1-2 см обабіч від середньої лінії шиї до рівня ключиць, або дещо нижче. Друга зона тейпування – живіт. Від мечовидного відростка до лобкового симфізу з 2-х сторін паралельно білій лінії живота наклеювалися дві I-подібні стрічки. По обидва боки хребта паралельно накладали дві I-подібні стрічки від рівня Th_{XII} до Th_{III}-C_{VII}. Натягування тейпів не перевищувало 5%. [5].

Результати дослідження.

Вихідні дані обстеження моторних функцій пацієнтів експериментальної та контрольної груп суттєво не відрізнялись. Після підсумкового обстеження було визначено, що в експериментальній групі за GMFM-66 середній показник кінцевих результатів в категорії (a) становив 100% ±0, (b) – 41% ±1,3, (c) – 28,3% ±2,4, (d) – 14,7% ±2,2, (e) – 4,8% ±0,4, а середній показник загальної оцінки становив 37,7% ±0,8. В контрольній групі середній показник в категорії (a) становив 100% ±0, (b) – 29,4% ±1,2, (c) – 19,1% ±1,8, (d) – 10,8% ±0,7, (e) – 0,9% ±0,3, а середній показник загальної оцінки – 32% ± 0,3.

Повторна діагностика за Шкалою великих моторних функцій (GMFM-66) вкінці експерименту показала, що середні показники сидіння, повзання, стояння на колінах, стояння, ходьби, бігу та стрибання покращилися в обох групах. Проте в експериментальній групі спостерігався приріст показників від 4,8 до 17,7%, а в контрольній – від 0,9% до 9,2%. Дані досліджень, проведених



на початку та вкінці експерименту, та їх динаміку подано в таблиці №1 та графічно в діаграмі, поданій на рисунку 1.

Таблиця 1 - Приріст середніх показників в експериментальній та контрольній групах за GMFM-66 (Авторська розробка)

	GMFM-66					Загальна оцінка
	(а) лежання та перекочування	(б) сидіння	(с) повзання та стояння на колінах	(д) стояння	(е) ходьба, біг і стрибки	
Середній показник ЕГ до експерименту	100% ±0	23,3% ±1,6	14,1% ±3,9	4,4% ±1,3	НТ	28,3% ±1,2
Середній показник ЕГ після експерименту	100% ±0	41% ±1,3	28,3% ±2,4	14,7% ±2,2	4,8% ±0,4	37,7% ±0,8
Приріст показників ЕГ	0%	17,7%	14,2%	10,3%	4,8%	9,4%
Середній показник КГ до експерименту	100% ±0	22,2% ±1,7	9,9% ±2,7	5,0% ±1,2	НТ	27,4% ±0,5
Середній показник КГ після експерименту	100% ±0	29,4% ±1,2	19,1% ±1,8	10,8% ±0,7	0,9% ±0,3	32% ±0,3
Приріст показників КГ	0%	7,2%	9,2%	5,8%	0,9%	4,6%



Рис.1 Динаміка зміни великих моторних функцій за GMFM-66 (Авторська розробка)

Середній показники кінцевих даних експериментальної та контрольної групи за Шкалою пози та поструральних здібностей подано в таблиці 2 та на



рисунках 2 і 3.

Таблиця 2. - Середній показник кінцевих даних експериментальної та контрольної групи за Шкалою пози та постуральних здібностей (Posture and Postural Ability Scale (P-PAS)) (Авторська розробка)

Рівень постуральної здатності	Експериментальна група	Контрольна група	Якість пози	Експериментальна група	Контрольна група
Лежачи на спині	6 ± 0	5,75±0,2	Фронтальна	6 ± 0	5,25±0,2
			Сагітальна	5,5 ± 0,3	5,25±0,2
Лежачи на животі	6,25±0,2	5,25±0,2	Фронтальна	6 ± 0	5,5±0,3
			Сагітальна	6 ± 0	6 ± 0
Сидячи	4 ± 0	3 ± 0	Фронтальна	4,25±0,2	3,5 ± 0,3
			Сагітальна	4,75±0,2	4,25±0,2
Стоячи	3,75±0,2	2,5 ± 0,3	Фронтальна	2,5 ± 0,3	1,75±0,2
			Сагітальна	2,5 ± 0,3	1,5±0,3

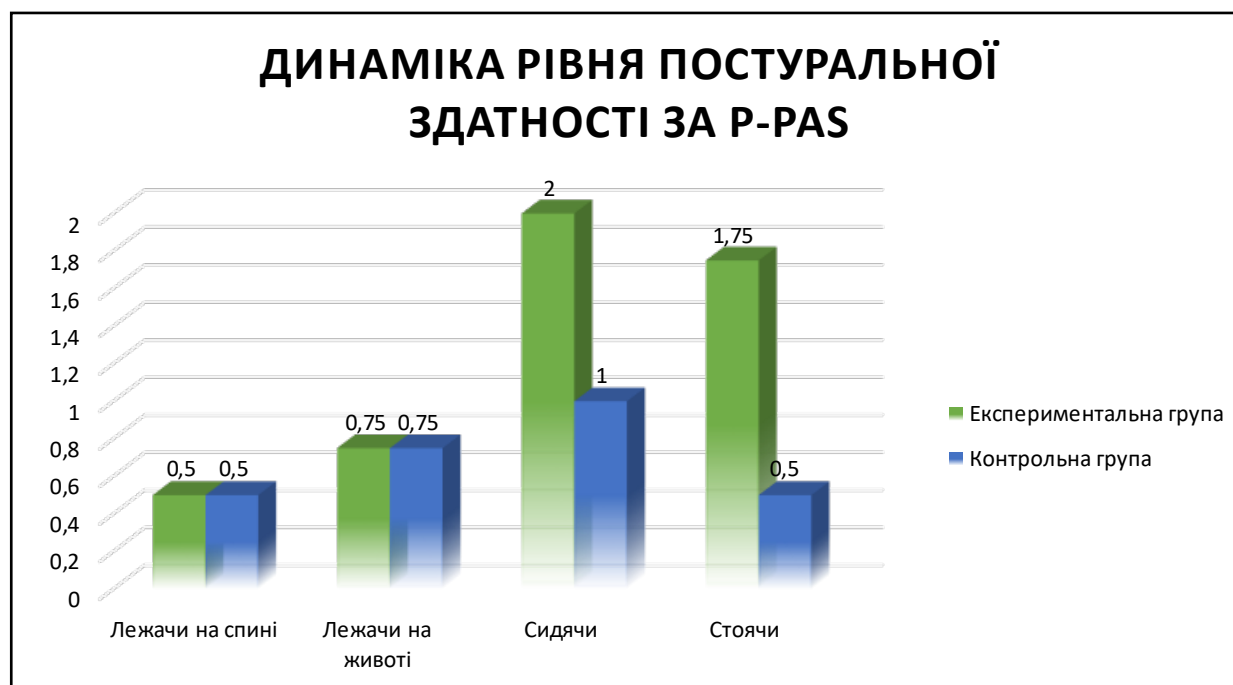


Рис.2 Динаміка рівня постуральної здатності за Шкалою пози та постуральних здібностей (Posture and Postural Ability Scale (P-PAS)) (Авторська розробка)

В результаті оцінки приросту середніх показників за шкалою пози та постуральних здібностей (Posture and Postural Ability Scale (P-PAS)) можна



зробити висновок, що показники рівня постуральної здатності та якості пози експериментальної групи в основному вищі, порівняно з контрольною групою. Зростання показників рівня постуральної здатності експериментальної групи визначалося в межах 0,5-2 балів. У контрольній групі спостерігалися зміни від 0,5 до 1 балу. Показники рівня постуральної здатності пацієнтів обох груп не відрізнялися у положенні лежачи на спині та лежачи на животі, а також за сагітальним показником якості пози у положенні лежачи на животі. За показниками якості пози приріст коливався в експериментальній групі від 0,25 до 2,5 балів, а в контрольній – від 0 до 1,5 балу, (не спостерігалось приросту по сагітальному показнику у положенні лежачи на спині).

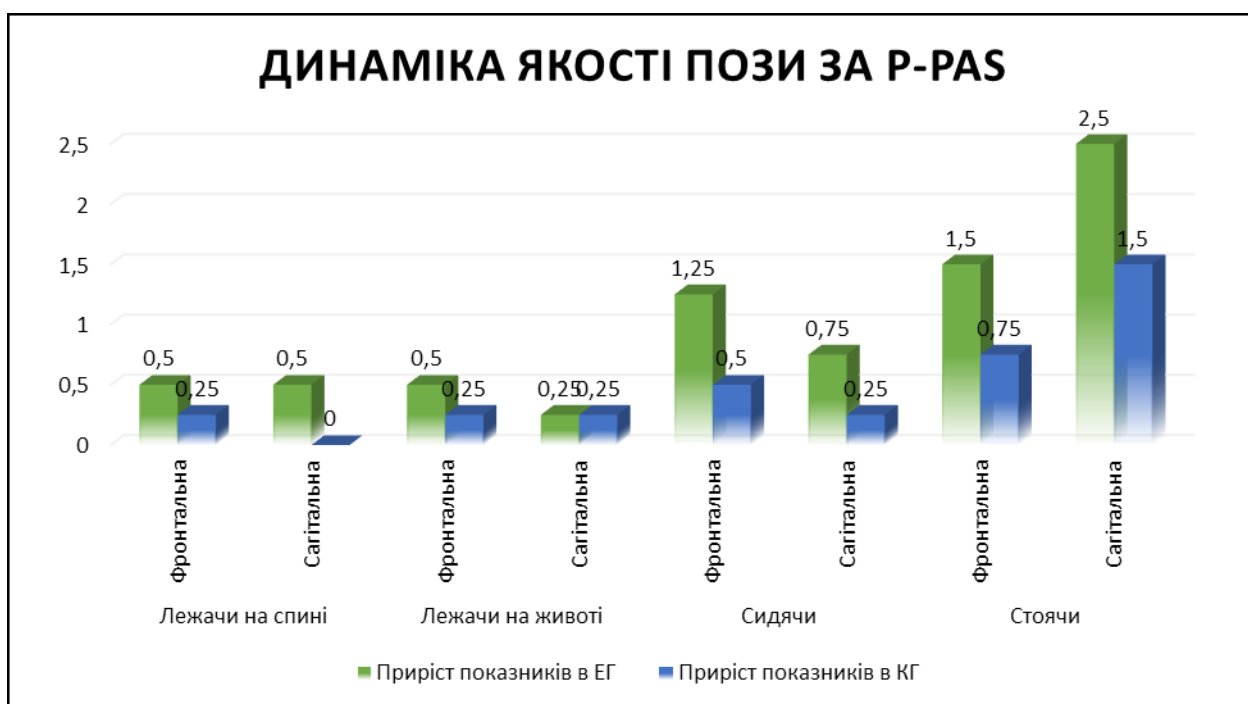


Рис. 3. Динаміка якості пози за Шкалою пози та постуральних здібностей (Posture and Postural Ability Scale (P-PAS)) (Авторська розробка)

Таблиця 3. - Середні показники динаміки спастичності великих суглобів нижніх кінцівок експериментальної та контрольної групи за модифікованою шкалою Ашворта (Авторська розробка)

Рух	Вихідний середній показник в ЕГ, бали	Кінцевий середній показник в ЕГ, бали	Приріст бали	Вихідний середній показник в КГ, бали	Кінцевий середній показник в КГ, бали	Приріст, бали
Згинання кульшового суглоба	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	0	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	0
Розгинання кульшового суглоба	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	0	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	0
Згинання колінного суглоба	1,75 ±0,2	1,25 ±0,2	0,5±0,05	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	0
Розгинання колінного суглоба	1,75 ±0,2	1,5 ±0,3	0,25±0,01	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	0



Аналіз змін середніх показників м'язової спастики за модифікованою шкалою Ашворта (табл.3) показав, що зменшення ступеня спастичності спостерігалось лише в експериментальній групі при виконанні згинання/розгинання в колінному суглобі. В контрольній групі показники залишились незмінними.

Висновки.

Аналіз програм фізичної реабілітації дітей з церебральним паралічем поданих у науково-методичних джерелах показує низьку ефективність застосування методик реабілітації без їх адекватних комбінацій.

Експериментальне дослідження ефективності поєднання у комплексі відновлення запропонованої добірки вправ та кінезіотейпування показало позитивні результати щодо вироблення моторних навичок, постурального контролю та зменшення спастичності у дітей із подвійною геміплегією.

Результати дослідження вказують на високу імовірність практичного застосування комбінації методики кінезіотейпування та терапевтичних вправ у дітей з подвійною геміплегією.

Реабілітація пацієнтів із дитячими церебральними паралічами потребує постійного вдосконалення. Добір і застосування нових комбінацій відновних методів у нейрореабілітації сприяє покращенню функцій пацієнтів та збагаченню практичного досвіду фізичних терапевтів

Література:

1. Бадалян Л.О. Журба Л.Т. Тімоніна О.В. «Дитячий церебральний параліч.» 2017 р. – 328 с.
2. Глиняна О. О., Копочинська Ю. В. Основи кінезіотейпування.; навчальний посібник – Київ. КПІ ім. Сікорського. 2019.–141 с.
3. Дейнеко В.В. Моделирование прогноза физической реабилитации у детей с детским церебральным параличом. Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта. Санкт-Петербург, 2017. – 135 с.
4. Зинглинда Мартин. Обучение моторным навыкам детей с ДЦП. Пособие для родителей и профессионалов. – Киев: КНТ, 2021. – 340 с.
5. Киселев Д.А. Кинезиотейпинг в лечебной практике неврологии и ортопедии. – Санкт-Петербург, 2015.
6. Кінезіологічне тейпування : метод. вказ. до проведення практичного заняття магістрів 2-го курсу IV мед. фак-ту / упоряд. А. Г. Істомін, А. С. Сушецька, О. В. Резуненко та ін. – Харків : ХНМУ, 2020. – 24 с.
7. Клочкова Е.В. Введение в физическую терапию: реабилитация детей с церебральным параличом и другими двигательными нарушениями неврологической природы. Изд.2-е. М.:Теревинф, 2018. – 288 с.
8. Неханевич О.Б., Юн Бьон-Йоль. Фізична терапія порушень статико-динамічних рухових функцій у дітей з церебральним паралічем. «Сучасні досягнення спортивної медицини, фізичної реабілітації, фізичного виховання та валеології» Матеріали XX ювілейної міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 120- річчю ОНМЕДУ – 2020



9. Пітик М.І. Дитячий церебральний параліч: сучасні підходи до діагностики, лікування і принципи реабілітації. Тематичний номер «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія» №1 (36) 03.2016р. С. 28-29.

10. Страшко Є.Ю Реабілітація дітей, хворих на ДЦП, шляхом впливу на руховий стереотип, Актуальні проблеми сучасної медицини, Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» Том 17, Випуск 2, (58),2017р.180-184)

11. Andrew Harb; Stephen Kishner. Modified Ashworth Scale. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine: веб-сайт. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554572/>.

12. Gross Motor Function Measure-66. Shirley Ryan AbilityLab: веб-сайт. URL: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/gross-motor-function-measure-66>.

13. P-PAS, Adaptive Equipment and You. Rifton Equipment: веб-сайт. URL: <https://www.rifton.com/adaptive-mobility-blog/blog-posts/2019/december/p-pas-assessment-implementation-for-classroom-and-home>.

14. Shumway-Cook A., Woollacott M.N. Motor control: Translating research into clinical practice. 3rd ed. Philadelphia etc.: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Abstract. *The article is devoted to substantiation and practical confirmation of the effectiveness of the use of a set of therapeutic exercises in combination with taping in the complex program of physical therapy of patients with spastic tetraparesis. The study experimentally confirmed the positive results of combining a set of exercises for the development of motor functions and kinesiotopeing of the neck, abdomen and back, which improved large motor functions, posture and reduced spasticity.*

Keywords: *cerebral palsy in children, tetraparesis, complex physical therapy program, kinesiotopeing, children aged 4-7.*

Стаття відправлена: 29.01.2022 р
© Козік Н.М.



УДК 618.11:577.15

MODERN CONCEPTS ON THE MECHANISMS OF PROGRESSION AND RESISTANCE TO TREATMENT OF SOME HORMONE-DEPENDENT TUMORS**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ОПУХОЛЕЙ****Князуева М.В./ Князева М.В.***d.b.s., prof. /д.б.н., проф.**Kharkov National University by V.N.Karazin,**Kharkov, Svoboda Sq.,4, 61022**Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,**Харьков, пл.Свободы,4, 61022***Прокоруук А.В./Прокопюк А.В.***k.m.s./к.м.н.**Kharkov National Medical University,**Kharkov, Nauka Pr.,4, 61077**Харьковский национальный медицинский университет,**Харьков, пр. Науки,4, 61077***Аннотация:** *Статья содержит следующие разделы:**Введение.**1. Исследование возможных причин неудовлетворительных результатов лечения рака эндометрия и рака яичников.**2. Исследование возможных причин неудовлетворительных результатов лечения рака молочной железы.**Заключение и выводы.**Лечение рака яичников, эндометрия, молочной железы различных гистологических типов характеризуются частыми рецидивами, низкой выживаемостью, неудовлетворительными результатами лечения. По данным участников 45 Конгресса FEBS, это может быть связано с локальным синтезом эстрогенов сульфатазным путем, длинными некодирующими РНК и метастаз-ассоциированными микроРНК, эпителиально-мезенхимальным переходом в раковых клетках, сопровождающимся потерей E-кадгерина, химиорезистентностью раковых клеток с нарушением окислительного гомеостаза и гомеостаза меди, коэкспрессией гуанидинсвязывающего протеина 5(GBP5) и лиганда смерти PD-L1 и др. Результаты исследований открывают путь к новым стратегиям лечения опухолей.***Ключевые слова:** *рак яичников, эндометрия, молочной железы, механизмы прогрессии и химиорезистентности опухоли, новые стратегии лечения***Вступление.**

Такие гормонозависимые патологии человека как рак яичников (РЯ), рак эндометрия (РЭ), рак молочной железы (РМЖ) различных гистологических типов характеризуется возрастанием частоты встречаемости и смертности во всем мире [1-3]. РЯ развивается асимптоматически и сопровождается самой высокой смертностью среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Несмотря на доказательство повышения эффективности лечения местно-распространенных форм РЯ с неoadьювантной химиотерапией на первом этапе, результаты выживаемости после окончания



лечения остаются неудовлетворительными. Решение проблемы кратковременной ремиссии, низкой выживаемости больных с перечисленными патологиями может находиться в области изучения молекулярных механизмов активизации опухолевой прогрессии, метастазирования, нарушения действия ингибиторов опухолевого роста, лекарственной резистентности, как показано в работах ученых, представленных на 45 Конгрессе FEBS в июле 2021 года в разделе «Cancer initiation and progression». Особое внимание в вопросах прогрессирования рака и его метастазирования уделено процессам эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Возможность подавления ЭМП открывает путь к определению новых терапевтических мишеней и стратегий.

1. Исследование возможных причин неудовлетворительных результатов лечения рака эндометрия и рака яичников

По данным [2], важную роль в возникновении и прогрессии рака играет локальный синтез эстрогенов, которые могут формироваться из андрогенов и эстроген-предшественников через ароматазный и сульфатазный пути, соответственно. Исследовали вклад сульфатазного пути в активное образование эстрогенов при РЭ и РЯ с использованием клеточных линий. Изучен профиль эстрогеновых метаболитов, сформированных из 2,3; 8,5 и 85 нм эстронсульфата (E1-S) с или без сульфатазного ингибитора STX64. Сульфатазный путь по-разному способствует синтезу эстрона (E1) и эстрадиола (E2) в клетках РЭ и РЯ. В случае РЭ это различие представляется связанным со стадией дифференциации. Клеточная линия умеренно дифференцированного РЭ II стадии синтезировала значительно более высокие уровни E1 и E2 по сравнению со слабо-дифференцированным РЭ III стадии и клетками контрольной линии. Формирование E1 и E2 было блокировано STX64. В случае РЯ вклад сульфатазного пути в синтез E1 и E2 мог быть связан с типом опухоли, из которой были получены модельные линии клеток. Они были выделены из серозной аденокарциномы и недифференцированной карциномы, оба типа РЯ синтезировали более высокие уровни E1 и E2, чем клетки РЭ типа I или контрольной линии; E1 и E2 формирование было блокировано STX64. Результаты подчеркивают межопухолевую гетерогенность РЭ и РЯ, а также то, что сульфатазный путь является важным источником пролиферативной активности эстрогенов в определенных типах РЭ и РЯ и перспективной терапевтической мишенью.

Работа [3] посвящена изучению еще одного молекулярного механизма прогрессирования РЯ, его рецидивов- изучению новых длинных некодирующих РНК, регулирующих связанные с опухолью гены, опосредованные микроРНК. Открытие длинных некодирующих РНК (lncRNAs) дает новые возможности в изучении патогенеза рака, включая механизмы регуляции генов на клеточной РНК-модели. Целью этой работы была идентификация новых некодирующих РНК, потенциально подверженных регуляции связанных с опухолью белков, подверженных влиянию miRNA, связанных с образованием метастазов РЯ. Биоинформационный скрининг lncRNAs был представлен базой данных, основанных на TCGA транскрипции. Была выделена lncRNAs, потенциально



связанная с 10 метастаз- ассоциированными miRNAs (miR-124,-125b, -129, -148a, -203,-375 и т.д., $rs=0-1, p<0,002$). Были выделены lncRNAs/miRNA/mRNA триплеты, включающие 10 целевых miRNAs, использующих все важные пары lncRNAs/miRNA и miRNA/mRNA ($rs=0-1, p<0,002$). Уровень экспрессии 10 целевых miRNAs и выделенных 15 lncRNAs и 25 протеин mRNAs были изучены с помощью ПЦР 40 образцов из РЯ. Была установлена отрицательная корреляция между уровнями РНК различных типов (-0,33; -0,63), отражающая потенциальные взаимодействия 7 пар lncRNAs/miRNA: MALAT1/mir-191, MAFG-DT/miR-203, 11miRNA/ mRNA, miR-148a/BCL2, miR-203/CDK4, miR-375/WNT4. Также были выявлены трипл- взаимодействия MALAT1/ miR-203/CDK4, MAFG-DT/ miR-148a/BCL2. Было установлено 90 положительных корреляций между lncRNAs и протеин mRNA. Полученные результаты могут быть использованы в изучении механизмов метастазирования РЯ и диагностике его рецидивов.

Работа [4] посвящена исследованию системы TrxR/Trx/Prx (тиоредоксинредуктаза/тиоредоксин/пероксиредоксин) в лекарственной резистентности рака на примере РЯ. Среди клеточных окислительно-восстановительных процессов система TrxR/Trx/Prx играет значительную роль и может быть важной частью ключевых событий в ответ на стресс и / или нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза, приведших к изменению большинства жизненных функций клеток, в том числе таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз. Изучались изменения системы TrxR/Trx/Prx, а также окислительно-восстановительного состояния клеток во время формирования резистентности к цисплатину при карциноме яичников человека в SKOV-3 клетках. Установлено развитие лекарственной резистентности, которое сопровождалось повышением экспрессии генов не только изоформ тиоредоксинредуктазы (TRXR1 и TRXR2), но также изоформ пероксиредоксина (PRDX1, PRDX2, PRDX6). Было обнаружено снижение клеточного уровня активных форм кислорода (АФК) за счет усиления экспрессии ключевых антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаза- SOD2, каталаза- CAT, глутатионпероксидаза- GPX1) и депрессия гена НАДФН-оксидазы (NOX5). Кроме того, увеличение отношения глутатион восстановленный/глутатион окисленный (GSH/GSSG), а также активность редокс-зависимого фактора транскрипции Nrf2 наблюдалась у резистентных клеток SKOV3/CDDP. Рост отношения GSH/GSSG за счет повышения уровня GSH, что необходимо для восстановления окисленной изоформы Prx6, было результатом усиления синтеза GSH де ново. Кроме того, было установлено, что понижающее действие siРНК на TRX1 увеличивало CDDP-индуцированную гибель резистентных клеток, которая была значительно повышена за счет суммарного использования понижающего действия siРНК на PRX6. Результаты свидетельствуют о важной роли TrxR/Trx/Prx системы в редокс-зависимом механизме устойчивости раковых клеток к цисплатину.

В нашей работе [5] в числе причин неудовлетворительного результата лечения РЯ при местно-распространенном процессе, короткого периода



ремиссии и низкой выживаемости рассматривается эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Перспективным подходом к разработке новых методов лечения РЯ поздних стадий может быть предотвращение ЭМП, в чем важную роль может играть определение в опухолях уровня E-кадгерина. Результаты иммуногистохимического исследования молекулярных маркеров опухолевого процесса bcl-2, цитокератина-7, E-кадгерина на парафиновых срезах в 12 образцах опухолей больных РЯ III-IV стадиями с серозными карциномами и 15 образцах больных после НПХТ (3 и более курсов) показали вероятность плохого прогноза дальнейшего течения РЯ у 37% больных. Опухоли этих больных характеризовались повышением экспрессии bcl-2 и снижением цитокератина-7 и E-кадгерина. В соответствии с теорией опухолевых стволовых клеток (ОСК), одним из факторов ЭМП, дедифференцировки клеток, перехода клеток к мезенхимальному фенотипу является разрыв межклеточных связей при снижении экспрессии E-кадгерина. Такие клетки обладают агрессивным злокачественным потенциалом, влияющим на выживаемость. Поэтому перспективным подходом к разработке новых методов лечения РЯ поздних стадий может быть предотвращение утраты E-кадгерина.

2. Исследование возможных причин неудовлетворительных результатов лечения рака молочной железы

В работе [6] химиорезистентность трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) рассматривается как одна из причин неудовлетворительного результата лечения этой патологии. Роль межклеточных взаимодействий опухоли в приобретении химиорезистентности недооценивалась до недавнего времени. Модель такого взаимодействия подразумевает передачу сигнала от умирающих при терапии химиочувствительных клеток к резистентным. В этом исследовании использовались две линии клеток ТНРМЖ с разной чувствительностью к цисплатину. Анализировались различия в белковых профилях секретомов чувствительных MDA-MB436 клеток, обработанных или необработанных цисплатином. Умирающие опухолевые клетки секретировали больше белков, чем контрольные клетки. Секретомы, индуцированные терапией, были обогащены кластером сплайсосомных белков, что не характерно для секретомы контроля. Далее оценивали влияние секретомов из умирающих или контрольных чувствительных клеток MDA-MB436 на резистентные MDAMB231 клетки. Влияние секретом умирающих чувствительных клеток привело к приобретению реципиентом более резистентного фенотипа клеток MDA-MB231. Такие изменения чувствительности сопровождаются не только измененной экспрессией генов, но также и массивным ремоделированием программы сплайсинга (сшивание нуклеотидных последовательностей мРНК эукариотов после вырезания из нее интронов) в клетке-реципиенте. Была создана линия клеток MDA-MB231-GFP для прямого совместного культивирования умирающих чувствительных клеток с резистентными с последующей проточной цитометрией, иммунофлуоресцентной микроскопией и измерением клеточного цикла реципиентных клеток. Было показано, что прямое совместное культивирование



привело к изменению пролиферации, клеточного цикла и экспрессии белков, ответственных за более агрессивный мезенхимальный фенотип в реципиентных клетках. Таким образом, выявление и подавление основных участников межклеточных взаимодействий при раке могут быть основой для создания новой стратегии противоопухолевой терапии.

Влияние биодоступности меди на эпителиально-мезенхимальный переход в клетках РМЖ было изучено в работе [7]. Медь является кофактором ферментов, участвующих в нескольких биохимических процессах, включая созревание коллагена, обезвреживание свободных радикалов и производство АТФ в митохондриях. Генетические нарушения (болезни Менкеса и Вильсона), нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) и рак связаны с нарушением гомеостаза меди. Известно, что медь участвует в росте и метастазировании опухоли. Несколько медь-связывающих белков (хелаторов меди) участвуют в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП), механизме, лежащем в основе образования метастазов. Однако роль меди при РМЖ не изучалась. Чтобы восполнить этот пробел, протестировали эффект двух хелаторов меди (тетратиомолибдат- ТТМ и триэтилтетрамин- TRIEN) на ЭМП в клеточных линиях РМЖ, в присутствии или в отсутствии TGF β -цитокина, который, как известно, индуцирует ЭМП. Поэтому был проведен морфологический анализ клеток, а также иммуноблоттинг или иммунофлуоресцентная характеристика эпителиальных (E-кадгерин, окклюдин) и мезенхимальных (фибронектин, виментин) маркеров. Была проанализирована экспрессия некоторых медь-связывающих белков, чтобы проверить их изменения при ЭМП. Полученные данные позволяют предположить, что обработка клеток РМЖ хелаторами меди усиливает приобретение ими мезенхимального фенотипа.

В работе [8], посвященной изучению ТНРМЖ, отмечается, что репрессия GBP5 (гуанидинсвязывающего протеина 5) подавляет метастатический потенциал и экспрессию PD-L1 (лиганда 1 запрограммированной клеточной смерти) при ТНРМЖ. Этот субтип РМЖ является наиболее агрессивным субтипом в связи с его высоким метастатическим потенциалом. Недавно обнаружили иммунное уклонение по причине аномальной экспрессии запрограммированной клеточной смерти лигандом 1 (PD-L1) при метастатическом ТНРМЖ. Однако механизм, лежащий в основе метастатической прогрессии при ТНРМЖ во многом неизвестен. В данной работе установлено, что GBP5 экспрессируется в более высокой степени в тканях при ТНРМЖ, чем при другом типе РМЖ и в нормальной ткани молочной железы и может служить в качестве дополнительного прогностического маркера у больных РМЖ. Было установлено, что GBP5 связан с клеточной миграционной способностью при ТНРМЖ клеточных линий. Применение программы ген-обогащенного (GSEA) анализа GBP5 с соматическими генами при ТНРМЖ, показало, что GBP5 ап-регуляция может быть связана с интерферон- гамма ответом и NF- κ B сигнальными каскадами. Дополнительно было обнаружено, что коэкспрессия GBP5 с PD-L1 имела высокую степень корреляции в тканях при ТНРМЖ. Было показано, что GBP5



переключатель в клетках ТНРМЖ с более высоким уровнем GBP5 драматически подавляет ряд мигрировавших клеток, активность INF- γ /STAT1 TNF- α / NF- κ B сигнальных осей и экспрессию PD-L1. Важно, что комбинирование более высокого GBP5 и PD-L1 уровней предшествует самому короткому временному интервалу метастазов в мозг при РМЖ. Эти результаты не только объясняют функцию GBP5, но и продвигают новую стратегию комбинации метастазирование / иммуносупрессия ТНРМЖ путем воздействия на GBP5 активность.

Заключение и выводы.

Поскольку в настоящее время эффективность лечения таких онкологических патологий как РЭ, РЯ и РМЖ остается низкой, нами проанализированы причины низкой выживаемости больных, кратковременной ремиссии процесса на основе изучения молекулярных механизмов пролиферации раковых клеток, метастазирования, ЭМП, лекарственной резистентности и новые стратегии терапии, изложенные в некоторых работах ученых, представленных на 45 Конгрессе FEBS в 2021 году. Было установлено, что:

1. Сульфатазный путь является важным источником пролиферативной активности эстрогенов в определенных типах РЭ и РЯ, а также перспективной терапевтической мишенью.

2. В изучении механизмов метастазирования и диагностике рецидивов РЯ большое значение имеет выделение новых длинных некодирующих РНК (lncRNAs), регулирующих связанные с опухолью гены, опосредованные метастаз- ассоциированными микроРНК- miRNAs (miR-124,-125b, -129, -148a, -203,-375).

3. Система TrxR/Trx/Prx играет важную роль в редокс-зависимом механизме устойчивости клеток РЯ к цисплатину, что сопровождалось усилением активности антиоксидантных ферментов, синтеза GSH. Понижающее действие siРНК на TRX1 и PRX6 увеличивает гибель резистентных клеток,

4. Для торможения ЭМП перспективным подходом к разработке новых методов лечения РЯ поздних стадий может быть предотвращение утраты Е-кадгерина.

5. Совместное культивирование чувствительных к цисплатину и резистентных клеток ТНРМЖ привело к изменению пролиферации, клеточного цикла и экспрессии белков программы сплайсинга, ответственных за более агрессивный мезенхимальный фенотип в реципиентных клетках. Выявление и подавление основных участников межклеточных взаимодействий при раке могут быть основой для создания новой стратегии противоопухолевой терапии.

6. Причиной ЭМП в клетках РМЖ может быть потеря ими меди, нарушение гомеостаза этого металла, его биодоступности.

7. Репрессия гуанидинсвязывающего протеина GBP5 подавляет метастатический потенциал и экспрессию лиганда 1 запрограммированной клеточной смерти PD-L1 при ТНРМЖ.



Литература:

1. Павлова Т.Д., Князева М.В., Прокопюк А.В. Онкогинекология (учебное пособие для врачей онкогинекологов и акушеров-гинекологов)-2-е изд., испр. и доп.-Х.: Вид-во ТОВ «Щедра садиба плюс», 2014.-380с.

2. Gjorgoska M., Sinreih M., Lanisnik Risner T. Differences in the sulfatase pathway activity highlight a heterogeneity in endometrial and ovarian cancer cell lines // FEBS OPEN BIO, 2021.-V.11.-Suppl.1.-P-08. 2-51.-P.430.

3. Uroshlev L., Brovkina O., Pronina I.,Filippova E., Loginov V., Fridman M., Burdennyu A., Kazubskaya T., Kushlinskii N., Braga E. New LncRNAs regulating tumor-associated genes mediated by me miRNAs in ovarian cancer// FEBS OPEN BIO, 2021.-V.11.-Suppl.1.-P-08. 2-56.-P.432.

4. Kalinina E.V., Hasan A.A., Alsaidi A.H., Petrova A.S., Andreev Y.A., Lubova K.V., Shtil A.A., Chernov N.N. TrxR/Trx/Prx system and redox-dependent changes under development of cancer drug resistance// FEBS OPEN BIO, 2021.-V.11.-Suppl.1.-P-08. 5-25.-P.485.

5. Knyazyeva M., Prokopyuk A., Shus A. Prospects for studying the E-cadherin level in tumors of patients having ovarian cancer of III-IV stages // FEBS Open Bio, 2021.- Lublyana, Slovenia.-V. 11.- Supplement1.-P-08.2-16.-P.418. 103-507DOI:10.1002/2211-5463.13205

6. Shnaider P., Malyants I., Ivanova O., Anufrieva K., Arapidi G., Baymukhanova Z., Lagarkova M., Govorun V., Shender V. Under pressure: the role of splicesomal components in the acquisition of chemoresistance in breast cancer // FEBS OPEN BIO, 2021.-V.11.-Suppl.1.-P-08. 2-57.-P.432.

7. Vitaliti A., De Luca A., Rossi L. The effect of copper bioavailability on epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells// FEBS OPEN BIO, 2021.-V.11.-Suppl.1.-P-08.2-63.-P.435.

8. Shan-Wen Cheng, Po-Chin Chen, Min-Hsuan Lin, Tzong-Rong Ger, Hui-Wen Chiu and Yuan-Feng Lin. GBP5 repression suppresses the metastatic potential and PD-L1 expression in triple-negative breast cancer // FEBS OPEN BIO, 2021.-V.11.-Suppl.1.

Abstract. *The article contains the following sections:*

Introduction

1. Study of possible causes of unsatisfactory results in the treatment of endometrial and ovarian cancer.

2. Investigation of possible causes of unsatisfactory results of breast cancer treatment.

Conclusions

Treatment of ovarian, endometrial, and breast cancers of various histological types are characterized by frequent recurrences, low survival rates, and poor treatment outcomes. According to the participants of the 45th FEBS Congress, this may be due to local estrogen synthesis by the sulfatase pathway, long non-coding RNAs and metastasis-associated microRNAs, epithelial-mesenchymal transition in cancer cells, accompanied by the loss of E-cadherin, chemoresistance of cancer cells with impaired oxidative homeostasis and copper homeostasis, co-expression of guanidine-binding protein 5(GBP5) and death ligand PD-L1, etc. The research results open the way to new strategies for tumor treatment.

Key words: *ovarian, endometrial, breast cancer, mechanisms of tumor progression and chemoresistance, new treatment strategies*

**СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS****Chemistry and pharmaceuticals**

<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-050> 3
SYNTHESIS OF SOLID SOLUTION HYDRATED ZINC AND
MAGNESIUM PHOSPHATES WITH GIVEN COMPOSITION
Antraptseva N.M., Begal M.N., Bila G.N.

<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-053> 8
SYNTHETIC FEATURES OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES
Khilkovets A., Parchenko V.,

Medicine and health care

<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-004> 15
PSYCHO-NEUROLOGICAL DISORDERS IN ACCIDENTAL
GENERAL COLD INJURIES (REVIEW)
Kravets O.V., Yekhalov V.V., Miziakina K.V., Chekha K.V.

<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-029> 29
TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE
AND ANEMIA OR IRON DEFICIENCY
*Khaniukov O.O., Pesotskaia L.A., Sapozhnychenko L.V.
Shchukina O.S., Valchuk D.S.*

<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-030> 35
HEALTH STATUS OF THE POPULATION OF KIROVOHRAD
REGION UNDER THE INFLUENCE OF NATURAL LOW-INTENSIVE
RADIATION
*Kovalenko P.G., Kots S. M., Hromova T.V.
Raksha-Sliusarev O.A., Sierykh N.A*

<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-034> 40
PECULIARITIES OF CORONAVIRUS DISEASE IN CHILDREN
Melnychuk L. V. , Vostrikova I.S. , Melnychuk O. M.

<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-047> 44
TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL FEATURES OF THE
ONTOGENESIS OF THE LIGAMENTS APPARATUS AND
CAPSULES OF THE SHOULDER JOINT
Rusnak V.F., Gerasym L.M., Marchuk O.F., Dronyk I.I.

<https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-048> 48
RHYTHM DISTURBANCES AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA
Ivchyna N.A.



- <https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-079> 54
DETERGENT OF THE TOOTHPASTE AND ITS EFFECT
ON ORAL CAVITY'S IMMUNITY
Nazarenko I.S., Hromova T.V., Kovalenko P.G.
- <https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-091> 59
PATHOPHYSIOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM
IN GENERAL HYPOTHERMIA (SCIENTIFIC LITERATURE REVIEW)
Yekhalov V.V. , Kravets O.V. , Fesenko O.V.
- <https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-094> 76
PREDICTION THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF SUBSTANCES
FROM MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS BY THE *IN SILICO*
METHOD WITH EVALUATION OF EXTRACTION EFFICIENCY OF
VARIOUS TYPES OF EXTRACTIONS
*Borysiuk I. Yu., Valivodz I. P., Akisheva A. S.,
Molodan Y. O., Markova I. E., Saprunova V. S.*
- <https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-099> 84
APPLIKATION OF KINESIOTHERAPY AND TAPE IN COMPLEX
RECOVERY OF 4-7 YEAR-OLD CHILDREN WITH SPASTIC
TETRAPARESIS
Tolok K. V., Kozik N.M.,
- <https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj11-03-100> 92
MODERN CONCEPTS ON THE MECHANISMS OF PROGRESSION
AND RESISTANCE TO TREATMENT OF SOME HORMONE-DEPENDENT
TUMORS
Knyazyeva M.V., Prokopyuk A.V.



Scientific publication

International periodic scientific journal

ScientificWorldJournal

**Issue №11
Part 3
January 2022**

In Bulgarian, Ukrainian, Russian and English

Indexed in
INDEXCOPERNICUS
high impact factor (ICV: 82.07)

*Academy of Economics named after D.A. Tsenov
Bulgaria jointly with SWorld*

Signed: January 30, 2022

e-mail: editor@sworldjournal.com
site: www.sworldjournal.com



www.sworldjournal.com

Articles published in the author's edition





www.sworldjournal.com