



---

IZDEVNIECĪBA BALTĪJA PUBLISHING

**DEVELOPMENT TRENDS  
IN MEDICAL SCIENCE AND PRACTICE:  
THE EXPERIENCE OF COUNTRIES  
OF EASTERN EUROPE  
AND PROSPECTS OF UKRAINE**

Monograph

Riga, Latvia  
2018

UDC 61(4-11)(082)  
De 933

**Title:** Development trends in medical science and practice: the experience of countries of Eastern Europe and prospects of Ukraine

**Subtitle:** Monograph

**Scientific editor and project director:** Anita Jankovska

**Authors:** Anikina Inna, Bilobryvka Rostyslav, Batyuk Liliya, Kizilova Nataliya, Vintoniv Oksana, Vorona Ivanna, Zlatkina Vira, Shalimova Anna, Kvit Khrystyna, Kharchenko Viacheslav, Masna-Chala Oksana, Matolych Ulyana, Pokhyl Sergiy, Torianyk Inna, Popova Nataliya, Sakhanda Ivanna, Kosyachenko Kostyantyn, Sorokina Iryna, Myroshnychenko Mykhailo, Simachova Alla, Fastovets Olena, Khrystian Gennadiy, Torianyk Inna, Kazmirchuk Viktor

**Publisher:** SIA "Izdevnieciba "Baltija Publishing", Valdeku iela 62-156, Riga, LV-1058

**Available from:** <http://www.baltijapublishing.lv/index.php/med-science>

**Year of issue:** 2018

All rights reserved. No part of this book may be reprinted or reproduced or utilized in any form or by any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying and recording, or in any information storage or retrieval system, without permission in writing from the publisher and autor.

Development trends in medical science and practice: the experience of countries of Eastern Europe and prospects of Ukraine: monograph / edited by authors. – Riga, Latvia : "Baltija Publishing", 2018. – 230 p.

ISBN: 978-9934-571-31-2

DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2>

The monograph studies theoretical and practical development trends of medical science and practice, taking into account the experience of countries of Eastern Europe and prospects of Ukraine. General issues of clinical, preserving, and theoretical medicine, pharmacchemistry and pharmacognosy, history of pharmacy, as well as issues of organization and management of healthcare and so on, are considered. The publication is designed for scientists, lecturers, postgraduate students, and students of medical educational establishments, as well as for the general reader.

© Publishing House "Baltija Publishing", 2018  
© Authors of the articles, 2018

## Table of Contents

**Anikina Inna, Bilobryvka Rostyslav**

MANAGEMENT OF PSYCHIATRIC  
AND PSYCHOTHERAPEUTIC AID IN WOMEN  
WITH BREAST CANCER AFTER MASTECTOMY. . . . . 1

**Batyuk Liliya, Kizilova Nataliya**

MODELING OF DIELECTRIC PERMITTIVITY  
OF THE ERYTHROCYTES MEMBRANE  
AS A THREE-LAYER MODEL. . . . . 18

**Vintoniv Oksana**

CLINICAL AND PATHOGENETIC PECULIARITIES  
OF SEXUAL DISORDERS IN MEN WITH HYPERTENSION  
AND WAYS OF THEIR CORRECTION. . . . . 38

**Vorona Ivanna**

IMPLEMENTATION OF TUTORING  
AS THE EFFECTIVE PRACTICE OF INDIVIDUALIZATION  
OF THE MEDICAL STUDENTS' STUDYING ON LATIN LESSONS. . . . . 56

**Zlatkina Vira, Shalimova Anna**

OPTIMIZATION OF COMORBIDE PATHOLOGY DIAGNOSTICS:  
HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2  
BASED ON THE EVALUATION OF CARDIAC HEMODYNAMICS  
AND METABOLIC DISORDERS. . . . . 75

**Kvit Khrystyna, Kharchenko Viacheslav**

THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS  
ON NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OBESITY. . . . . 96

**Masna-Chala Oksana, Matolych Ulyana**

PROBLEMS OF DEONTOLOGY IN MODERN MEDICINE. . . . . 116

**Pokhyl Sergiy, Torianyk Inna, Popova Nataliya**

STRATEGY OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES  
IN LIVER ON EXPERIMENTAL BABESIOSIS  
AND HERPS VIRUS INFECTION. . . . . 139

**Sakhanda Ivanna, Kosyachenko Kostyantyn**

PRINCIPLES OF PHARMACOTHERAPY  
OF CARDIOVASCULAR DISEASES WITH HELP  
OF MEDICINAL PRODUCTS BASED ON MEDICINAL PLANTS. . . . . 158

<i>Sorokina Iryna, Myroshnychenko Mykhailo, Simachova Alla</i> MORPHOLOGICAL STATE OF LOCAL IMMUNE REACTIONS IN THE KIDNEYS OF MATURE FETUSES AND NEWBORNS FROM MOTHERS, WHOSE PREGNANCY WAS COMPLICATED BY IRON DEFICIENCY ANEMIA . . . . .	176
<i>Fastovets Olena</i> PREVALENCE, CLINICAL FEATURES AND FACTORS ASSOCIATED WITH TOOTH WEAR IN THE UKRAINIAN YOUNG ADULT POPULATION. . . . .	189
<i>Khrystian Gennadiy, Torianyk Inna, Kazmirchuk Viktor</i> ANTIMICROBIAL PROPERTY ANALYSIS OF STOMATOLOGICAL IMPLANT'S NANOCOMPOSITE TUNICS . . . . .	207

# MANAGEMENT OF PSYCHIATRIC AND PSYCHOTHERAPEUTIC AID IN WOMEN WITH BREAST CANCER AFTER MASTECTOMY

## МЕНЕДЖМЕНТ ПСИХІАТРИЧНОЇ ТА ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЖІНКАМ, ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ МАСТЕКТОМІЇ

**Anikina Inna<sup>1</sup>**

**Bilobryvka Rostyslav<sup>2</sup>**

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_1](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_1)

**Abstract.** An unfavorable prognosis in oncology is the cause of a wide range of mental disorders, which are already debuted at the diagnostic stages and are formed throughout the long process of treatment. Firstly, in solving the problem, it is important to mold the pool of patients with adequate compliance, concordance and adherence; secondly – application of the principle of “minimal external intervention with maximum therapeutic effect”. The purpose of the article is to optimize the management of short-focus psychotherapeutic care (and its effectiveness evaluation) for women with breast cancer after mastectomy. Methodology. A group of women (n=130) with breast cancer after mastectomy was examined for the presence of depressive, anxiety and phobic symptoms (using the anxiety scale of Spielberger – Khanin, PHQ-2, PHQ-9 and PHQ-15). Cognitive – behavioral psychotherapy was prescribed adherently by involving active consciousness in the choice of the patient to pass / or not to undergo short-focus group therapy (10 meetings for 60 minutes). The adherence was achieved in 30 women, who were divided into two comparative groups. The assessment of the psychotherapy was carried out in two ways – by Questionnaire to assess the experience of participating in the group (GEB) and the Group Climate Questionnaire (GCQ-S). Results. The aware adherent choice positively influenced to the work of groups (noted by the patients in the questionnaires). Comparing the two groups, it is

<sup>1</sup> Senior Laboratory Assistant of the Department of Psychiatry, Psychology and Sexology, Danylo Halytsky National Medical University in Lviv, Ukraine

<sup>2</sup> Doctor of Science, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychology and Sexology, Danylo Halytsky National Medical University in Lviv, Ukraine

noticeable that the “initial” result of the survey of “being in a group” is qualitatively better at the time of the second group, which can be partly explained by the phenomenon of gaining experience and appearing in the researcher – psychotherapist internal “pattern” of behavior in various circumstances while working with groups with breast cancer pathology. Conclusions. The adherent method (active involvement and discussion of the planned treatment of a physician with a patient) is effective. Diagnostic tools (the anxiety scale of Spielberger – Khanin, PHQ-2, PHQ-9 and PHQ-15) are adequate in overcoming neurotic symptomatology. The multiplicity of neurotic symptoms in a group can be a possible resource in overcoming the symptoms. GEB and the GCQ-S are useful to determine the effectiveness of short-focus group psychotherapy. Confidence of a psychotherapist is significant for the best expected group therapeutic effect. KEY WORDS: breast cancer, depression, anxiety, phobia, psychotherapy, management.

## 1. Вступ

Несприятливий прогноз онкологічних захворювань викликає розвиток широкого спектру порушень у психічній сфері (від легко-помірних невротичних до важких психотичних), які дебютують вже на етапах діагностики та формуються впродовж усього тривалого процесу лікування (іноді й десятиліттями) (Смулевич А.Б., 2009, Федоренко З.П., 2015, Мухаровська І.Р., 2016) [1; 2; 3]. Психосоціальними наслідками онкопатології, в тому числі і у жінок, хворих на рак молочної залози є виключення їх з активного професійного та соціального життя, їх стигматизація (Білобрівка Р.І., 2013). У роботі медичного персоналу, дотичного до лікування пацієнтів онкологічного профілю у досягненні якісної ремісії залишається вагомим формування з цією когортою пацієнтів адекватного комплаєнсу, конкордансу та адгеренсу (Зіменковський А.Б., 2013) [4], та застосування принципу «мінімального втручання ззовні за максимального ефекту терапії» що і зумовлює актуальність нашого дослідження.

## 2. Дизайн дослідження

**Метою дослідження** є оптимізувати менеджмент короткофокусної психотерапевтичної допомоги (та оцінки її ефективності) жінкам, хворим на рак молочної залози після мастектомії. **Методи і матеріали.** Представлена робота є частиною дисертаційного дослідження, вико-

наного на кафедрі психіатрії, психології та сексології стоматологічного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та на базі Львівського державного онкологічного регіонального лікувально – діагностичного центру послідовно в декілька етапів за зробленим дизайном.

Дизайн дослідження, враховуючи специфіку обраного контингенту пацієнток був наступним. На первинному етапі роботи сформована суцільна скринінгова вибірка з 200 жінок з встановленим діагнозом РМЗ та проведеною мастектомією, що надали інформовану письмову згоду на участь у обстеженні та лікуванні згідно Закону України «Про психіатричну допомогу». Задля досягнення однорідності вибірки, весь контингент цих хворих оцінювався за наступними критеріями виключення з дослідження:

1. Верифікований діагноз шизофренічного спектру в доморбідний по відношенню до раку молочної залози період;
2. Верифікований діагноз афективного спектру, що є ендегенним по суті (біполярний афективний розлад, рекурентна депресія, тощо);
3. Пацієнти із гетерономною (невідповідною до афекту) психотичною симптоматикою;
4. Пацієнти з органічним ураженням центральної нервової системи (виражений психоорганічний синдром будь-якого типу), пароксизмальними станами в анамнезі;
5. Пацієнти з актуальним прийомом призначених до поступлення в стаціонар ліків (наприклад, стероїдів), які могли виявляти побічну дію при застосуванні у вигляді зміни: афекту, когнітивних функцій, тощо;
6. Важка супутня декомпенсована соматична патологія.

Згідно критеріїв виключення з дослідження вибуло 70 пацієнток. Відтак, у подальший протокол роботи включено 130 пацієнток. Після досягнення комплаєнсу з кожною з пацієнток проводилося **грунтовне обстеження**, що складалось з **двох блоків**:

**1. Розширеного анамнестичного інтерв'ю**, що включало в себе детальну співбесіду з хворою (по-можливості і з її родичами), опрацювання даних наявних архівних історій хвороби. В часі збору сімейного анамнезу окрім з'ясування особливостей сімейного життя та конфліктних моментів, збирались відомості про батьків і найближчих членів сім'ї пацієнта. При цьому зверталась увага на характерологічні особливості батьків та інших членів сім'ї, їх стосунки між собою та з

пацієнтом. Детально з'ясовувалось ставлення пацієнта до найближчого оточення, дитячі переживання, пов'язані зі стосунками в сім'ї та сімейними традиціями. Ця частина анамнезу була необхідною також і для з'ясування «стилю сімейних стосунків» та його порівняння з «поза сімейним стилем» (у стаціонарі, в стосунках з лікарями). Збір анамнезу полягав у з'ясуванні як біографічних даних, відомостей про перенесені захворювання, умови життя, так і раних хвилюючих спогадів пацієнтки, важливих подій в її житті, особливості реакції на них, адаптації до нових життєвих умов. Досліджувався процес становлення особистості пацієнтки, її зацікавленість, життєвих поглядів, мрій, рівень запитів, планів, тобто, досліджувалась суб'єктивна реальність особистості. Бралась до уваги специфіка стосунків пацієнтки з особистісно важливими особами в житті, та особами протилежної статі. Детально з'ясовувався вплив конфліктних, стресових, адаптаційних моментів на психологічне самопочуття пацієнтки в різні періоди життя (в тому числі, фіксувалась наявність періодів зниженого настрою, тривоги та фобій), їх зв'язок із життєвими подіями, особливості суб'єктивного емоційного та когнітивного опрацювання цих станів. Досліджувалась історія захворювання в контексті життєвих обставин, за яких виник розлад (наявність РМЗ) з уточненням присутності/відсутності симптомів актуального психічного розладу в минулому. З'ясовувався зв'язок депресивних симптомів та тривоги з іншими психотравмуючими ситуаціями і обставинами та їх відображення в клінічній картині невротичного розладу. В часі другого та третього візиту детально вивчались особливості клінічної динаміки, видозміна симптомів протягом 12-ти місяців перебігу хвороби, ефективність методів терапії, що застосовувались та їх вплив на якість життя. Особлива увага приділялась також дослідженню суб'єктивних переживань наявної у пацієнтки хвороби, власним інтерпретаціям актуальних симптомів із врахуванням усіх психопатологічних особливостей їх хворобливого стану. Окремо вивчались особливості стосунків пацієнтів з лікарями, їх здатність до терапевтичної співпраці, настанови пацієнтів, пов'язані з процесом лікування та одужання.;

## **2. Проведення тестів для:**

**а. визначення рівня особистісної та ситуативної тривоги** (за допомогою шкали реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності Ч.Д. Спілбергера – Ю.Л. Ханіна призначена для самооцінки тривоги. Дана методика дозволила зробити уточнення про якість інте-



гральної самооінки особистості. Опитувальник дає можливість розрізнати два типи тривоги – тривогу, як рису особистості (особистісна тривога) і тривогу, як клінічний стан, що минулий (ситуаційна тривога). Визначається взаємозв'язок параметрів реактивності й активності особистості, її темпераменту і характеру. Шкала складається з двох підшкал, що окремо оцінюють ситуативну тривогу (пункти 1-20) і особистісну тривогу (пункти 21-40). У першій підшкалі хвора описує свій стан в даний момент часу, а у другій – свої звичні відчуття. Кожна із підшкал містить як «прямі» пункти (більш високий бал відповідає більш високому рівню тривоги), так і «зворотні» пункти (більш високий бал за цими пунктами відображає більш низький рівень тривоги). Опитувальник пацієнтки заповнювали після короткого інструктажу. Вони робили відмітку навпроти того висловлювання, яке їх найбільше влаштовувало. Відповіді «зовсім ні», «імовірно, так», «вірно», «цілком вірно» кодувалися як 1, 2, 3 та 4. Підрахунок балів проводився окремо у двох підшкалах. Інтерпретацію отриманих результатів проводили за Ханін Ю.Л.: сума балів до 30 визначала низький рівень тривоги, 31-45 балів – помірний, 46 балів та більше – високий рівень тривоги;

**б.оцінки депресивного статусу** (варіанту і вираженості) за використанням діагностичного інструментарію PHQ-9 та PHQ-12. PHQ-9 – Анкета (опитувальник) пацієнта про стан здоров'я – шкала самооінки депресії з дев'яти пунктів, що є ефективна в діагностичі великого депресивного розладу, так само як і для вибору методу/засобу лікування та моніторингу результатів (пацієнткам задавалось запитання «Як часто за останні 2 тижні Вас турбували наступні прояви?», з варіантами відповіді «Не турбували взагалі» – «0», «Протягом декількох днів» – «1», «Більше половини цього часу» – «2», «Майже кожного дня» – «3») та PHQ-15 (пацієнткам задавалось запитання «Наскільки сильно Вас турбували нижче перелічені проблеми впродовж останніх 4-х тижнів?», з варіантами відповіді «Не турбували взагалі» – «0», «Трохи турбували» – «1», «Сильно турбували» – «2») – для уточнення фізичних симптомів депресії. Оцінка вираженості депресії була наступною: «0-4» – «Депресія відсутня», «5-9» – «Легка («субклінічна») депресія», «10-14» – «Помірної тяжкості депресія», «15-19» – «Середньої тяжкості депресія», «20-27» – «Тяжка депресія».

Обстежені жінки були у віці від 18 до 65 років, середній вік був достатньо зрілим та складав  $57,47 \pm 0,58$  років, при середній тривалості

хвороби  $7 \pm 0,36$  років. Середній вік на час виявлення РМЗ становив  $52,22 \pm 0,46$  роки.

Таблиця 1

**Розподіл жінок, які перенесли мастектомію з приводу РМЗ у відповідності до їхнього рівня тривоги (за даними самооцінки)**

Рівень тривоги	Бали	Кількість жінок, які зараховані до даного рівня	
		Абс.	Частка, %
Низький	0-6	72	$55,38 \pm 4,36$
Високий	7 та більше	58	$44,62 \pm 4,36$

Поглиблений аналіз результатів самооцінки тривоги дозволив нам виокремити 10 найвагоміших причин, які обумовили появу тривожних станів у жінок після мастектомії внаслідок онкопатології, про що наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

**Поширеність за даними самооцінки основних тривожних станів у жінок, які перенесли мастектомію з приводу РМЗ (випадки на 130 анкетованих)**

Причини	Поширеність
Постійна турбота та переживання за своїх рідних	$66,15 \pm 4,15$
Часті тривоги через дрібниці	$42,31 \pm 4,33$
Відчуття нервозності	$36,15 \pm 4,21$
Помітно вкорочений сон	$34,62 \pm 4,17$
Часті відчуття нападу жару чи холоду	$33,08 \pm 4,13$
Підвищена пітливість	$27,69 \pm 3,92$
Поверхневий сон	$27,69 \pm 3,92$
Періодичне безпричинне серцебиття	$26,92 \pm 3,89$
Важкість у прийнятті рішення	$23,85 \pm 3,74$
Тривожні та неприємні передчуття чогось недоброго	$22,31 \pm 3,65$

Отримані результати засвідчують, що у даної категорії пацієнток найбільш вираженою психологічною проблемою є постійна турбота та переживання за своїх рідних ( $66,15 \pm 4,15$  випадків на 130 опитаних). Встановлено, що у кожної третьої жінки існують проблеми зі

## Management of psychiatric and psychotherapeutic aid in women with...

сном ( $34,62 \pm 4,17$  випадків на 130 опитаних), відчуттям нервозності ( $36,15 \pm 4,21$  випадків на 130 опитаних) та наявні часті відчуття нападу жару чи холоду ( $33,08 \pm 4,13$  випадків на 130 опитаних). На наш погляд окремі соматичні симптоми могли виникнути внаслідок глибоких психологічних порушень, а відтак обов'язковим компонентом у комплексному лікуванні має бути надання психологічної допомоги даним пацієнткам.

Результати обстеження пацієнок з РМЗ після мастектомії за PHQ-9 та PHQ-15 наводимо у таблицях 3 та 4:

Таблиця 3

**Результати обстеження PHQ-9**

№	Скарги–симптоми згідно опитувальника PHQ-9 (n=130)	Середній бал вираженості скарги $\pm m$		
		«0» день	1 міс.	12 міс.
1	Дуже низька зацікавленість або задоволення від звичайних справ (відсутність бажання щось робити)	$2,12 \pm 0,12$	$0,41 \pm 0,10$	$1,67 \pm 0,14$
2	Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності	$1,70 \pm 0,20$	$1,15 \pm 0,14$	$1,83 \pm 0,18$
3	Труднощі із засинанням, переривчастий або занадто тривалий сон	$1,11 \pm 0,12$	$1,04 \pm 0,11$	$1,22 \pm 0,13$
4	Почуття втоми або знесилення (запад сил)	$2,01 \pm 0,24$	$0,73 \pm 0,20$	$1,74 \pm 0,12$
5	Поганий апетит чи навпаки – переїдання	$1,41 \pm 0,22$	$1,12 \pm 0,16$	$1,22 \pm 0,18$
6	Погані (негативні) думки про себе. Ви вважаєте себе невдахою або розчаровані в собі, або вважаєте, що не виправдали сподівань своєї родини	$1,64 \pm 0,14$	$1,32 \pm 0,32$	$1,11 \pm 0,24$
7	Труднощі концентрації уваги (наприклад, зосередитися на читанні газети чи перегляді телепередач)	$2,04 \pm 0,24$	$1,44 \pm 0,22$	$1,65 \pm 0,16$
8	Ваші рухи або мова були настільки повільними, що оточуючі могли помітити. Або навпаки, Ви були настільки метушливі або збуджені, що рухалися більше, ніж зазвичай	$2,20 \pm 0,32$	$1,10 \pm 0,20$	$1,97 \pm 0,14$
9	Думки про те, що Вам краще було б померти або про те, щоб заподіяти собі шкоду будь-яким чином	$1,22 \pm 0,26$	$0,76 \pm 0,22$	$1,12 \pm 0,12$
	Загальний бал	$15,45 \pm 0,20$	$9,07 \pm 0,17$	$13,53 \pm 0,14$

## Результати обстеження PHQ-15

№	Скарги–симптоми згідно опитувальника PHQ-15 (n=130)	Середній бал вираженості скарги $\pm m$		
		«0» день	1 міс.	12 міс.
1	Біль у шлунку	1,10 $\pm$ 0,18	0,85 $\pm$ 0,13	0,97 $\pm$ 0,14
2	Біль у спині	1,27 $\pm$ 0,22	0,57 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,11
3	Біль у руках, ногах, суглобах	1,73 $\pm$ 0,24	1,03 $\pm$ 0,12	1,44 $\pm$ 0,08
4	Менструальний біль/порушення менструального циклу	1,56 $\pm$ 0,20	1,25 $\pm$ 0,14	1,51 $\pm$ 0,12
5	Головний біль	1,77 $\pm$ 0,34	1,14 $\pm$ 0,11	1,55 $\pm$ 0,13
6	Біль у грудях	1,11 $\pm$ 0,26	0,36 $\pm$ 0,02	0,91 $\pm$ 0,02
7	Головокружіння	0,99 $\pm$ 0,23	0,34 $\pm$ 0,02	1,10 $\pm$ 0,20
8	Втрата свідомості	0,45 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,01	0,40 $\pm$ 0,03
9	Посилене/пришвидшене серцебиття	1,67 $\pm$ 0,30	0,69 $\pm$ 0,24	1,51 $\pm$ 0,20
10	Задишка	1,44 $\pm$ 0,12	0,72 $\pm$ 0,14	1,32 $\pm$ 0,16
11	Біль/проблеми під час статевого акту	1,88 $\pm$ 0,18	1,82 $\pm$ 0,22	2,02 $\pm$ 0,18
12	Закрепи/схильність до проносу, діарея	1,54 $\pm$ 0,16	0,93 $\pm$ 0,15	1,44 $\pm$ 0,20
13	Нудота, «гази»/розлад шлунку	1,11 $\pm$ 0,24	0,47 $\pm$ 0,02	0,96 $\pm$ 0,10
14	Відчуття втоми/слабкості	1,55 $\pm$ 0,12	1,07 $\pm$ 0,16	1,30 $\pm$ 0,12
15	Порушення сну	1,67 $\pm$ 0,16	1,15 $\pm$ 0,30	1,33 $\pm$ 0,10
	Загальний бал	20,84 $\pm$ 0,19	12,10 $\pm$ 0,12	17,77 $\pm$ 0,12

У всіх обстежених пацієнток діагностичним інструментом PHQ-9 підтверджено наявність депресивної симптоматики. Серед найвагоміших скарг у жінок з РМЗ після мастектомії на перший план виступали скарги на ангедонію, сповільненість когнітивної діяльності, занепад сил, погані (негативні) думки про себе і лишень на п'ятому місці по вагомості є скарга на знижений настрій. Скарги, що окреслюють суїцидальні думки та наміри виявились низько амплітудними та зайняли останні позиції серед інших.

Водночас, завдяки діагностичному інструменту PHQ-15 з'ясовано соматичний компонент депресивних скарг, який виявився неочікувано вагомим та декларувався пацієнтками у вигляді переважних больових відчуттів у спині та грудях, руках, ногах та голові.

Загальний бал PHQ-9 у «нульовий» день відповідав депресії середньої тяжкості, через місяць, на фоні лікування – мав тенденцію зни-

ження до рівня легкої тяжкості, через рік – зростання знову до середнього, який, проте, не сягав рівня «нульового» дня.

Загальний бал PHQ-15 виявився вищим у всіх трьох діагностичних «зрізах» та відповідав у «нульовий» день і через рік середньо – наближеного до важкого ступеня, через місяць – середній, наближений до легкого. Виняткову позицію займає скарга на «Біль/проблеми під час статевого акту», яка фактично залишається високо значною та незмінною у часі огляду через місяць та навіть дещо збільшує свою вагу в часі огляду через рік.

Отже, проведене обстеження (анамнестичне інтерв'ю та анкетування у «нульовий день» першої зустрічі з дослідником) розділило пацієнток на три порівняльні групи: 1. «Вітально-депресивна» група, в якій у психічному статусі та за даними застосованої батареї тестів переважала депресивна симптоматика (n=27); 2. «Тривожно-депресивна» група (n=63); та 3. Група з переважаючими «тривожно – фобічними» станами (n=40).

Наступним етапом дослідження було призначення диференційованого лікування, що корелювало з наявним психосоматичним станом пацієнток згідно сучасних уніфікованих клінічних протоколів [1], затверджених МОЗ України з подальшою оцінкою параметрів, окреслених метою дослідження в кінці першого місяця лікування та через рік часу. При цьому, медикаментозна терапія призначалася у конкордантний спосіб (згідно Протоколу), а психотерапевтична (когнітивно – поведінкового спрямування) – з використанням адгерентного методу, що передбачав активний свідомий вибір пацієнтки пройти / чи не пройти курс короткофокусної групової терапії (10 зустрічей по 60 хвилин), де у групі є 15 жінок з діагнозом «рак молочної залози, стан після проведеної мастектомії). У результаті, адгеренс було досягнуто у 30 пацієнток з 130, яких було розділено на дві порівняльні групи сліпим рандомним способом. Нас, перш за все, цікавили перспективи зміни когнітивного функціонування у досліджуваних жінок безпосередньо у контексті діагнозу «рак молочної залози», як такого, а також, можливість «перехресного ресурсного доповнення» у функціонування пацієнток з різними формами невротичного страждання у континіумі «депресія-тривога-фобія».

Оцінка ефективності короткофокусної когнітивно – поведінкової групової психотерапії здійснювалась двома шляхами – з позиції учасників групи і з позиції ведучого групи (дослідника). Зміни само-

осмислення учасників групи в часі групової психотерапії відбувалась за допомогою Опитувальника оцінки досвіду участі в групі Gruppen-Erfahrungsbogen (GEB). По завершенні першої групової зустрічі, а також 10-ї учасникам пропонувалося заповнити даний опитувальник з ввідною настановою – «Будь ласка дайте як можна більш спонтанну відповідь на наступні питання, які стосуються сьогодення засідання групи» з градацією відповідей від «0» – «зовсім ні» до «5» – «дуже влучно» (у першій частині) та дати відповідь на додаткові 7 запитань у другій з метою конкретизації глибини емоційних вчувань у групу та слідового самопочуття, а також уточнення потенційних об'єктів чи предметів цих почуттів.

Водночас, ведуча – дослідник, з свого боку, заповнила у кінці першої сесії та після десятої (повторно) Опитувальник оцінки психологічного клімату в групі (Group Climate Questionnaire (GCQ-S)) з 12-ти запитань, відповідь на які градуються за наступним принципом: «0» взагалі ні, «1» трохи, «2» в деякій мірі, «3» помірно, «4» достатньо, «5» значно, «6» у вищому ступені; даючи відповідь на ввідну інструкцію – запитання «Уважно прочитайте кожне твердження і спробуйте подумати про ГРУПУ ЯК ЦІЛЕ. Використовуючи оціночну шкалу як керівництво, обведіть номер того твердження, яке найвлучніше описує групу під час сьогодення сесії. Будь ласка відмітьте тільки одну відповідь для кожного твердження».

47 пацієнток обрали або альтернативний напрямок групової психотерапевтичної допомоги, або індивідуальну психотерапію, та, в подальшому, відмовились повідомляти про особливості перебігу своєї психотерапії та будь-які отримані ефекти; ще інші 53 жінки категорично відмовились від будь-якої психотерапевтичної допомоги, зупинивши свій вибір лишень на психофармакологічному лікуванні.

Отримані дані обробляли з допомогою ліцензійного пакету програм StatisticaforWindows 6.0 (StatSoft, USA).

### **3. Результати та обговорення**

Основні дані, отримані в часі опитування учасників групи за протоколом GEB наведені у таблицях 5.1 та 5.2:

В таблиці 6 наведено дані оцінки дослідником-психотерапевтом психологічного клімату в групах один та два у часі першої десятої групової зустрічі:

Таблиця 5.1

**Опитувальник оцінки досвіду участі  
в групі Gruppen-Erfahrungsbogen (GEB) – частина 1**

№	Твердження учасника групи	1 зустріч – вираженість твердження M±m		10 зустріч – вираженість твердження (M±m)	
		Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)
1	2	3	4	5	6
1	Під час сесії я відчувала себе фізично розслабленою	2±0,36	3±0,44	3±0,18	4±0,24
2	Сьогодні я не наважилася висловити те, що мене дійсно зворушило	3±0,24	3±0,48	2±0,22	1±0,22
3	Сьогодні терапевт поводить себе надмірно стримано	4±0,22	3±0,70	2±0,36	2±0,32
4	Сьогодні я навчилася чомусь від інших	2±0,48	2±0,24	4±0,56	4±0,52
5	Сьогодні мені здавалось, що інші щось від мене приховують	4±0,72	3±0,32	2±0,18	2±0,36
6	Я вважаю, що з часом я зможу все краще сама вирішувати свої проблеми	1±0,18	2±0,22	4±0,64	4±0,70
7	Сьогодні мені не вдалося пояснити іншим, що зі мною діється	4±0,56	3±0,44	2±0,36	1±0,18
8	Сьогодні засідання групи мені дійсно сподобалось	2±0,36	2±0,48	3±0,22	4±0,42
9	Я сьогодні хотіла би отримати більше допомоги від інших учасників групи	4±0,20	4±0,24	3±0,22	2±0,44
10	Сьогодні дуже багато мовчали	4±0,60	3±0,56	2±0,22	1±0,24
11	Сьогодні я більш чітко зрозуміла яке враження справляю на інших	2±0,24	2±0,36	4±0,30	4±0,28
12	Терапевт розглядає все занадто суб'єктивно	4±0,36	4±0,70	2±0,48	2±0,32
13	Сьогодні у мене є відчуття дійсної приналежності до того, що відбувається в групі	2±0,22	2±0,30	3±0,36	4±0,34
14	Я дивлюся зараз на свої труднощі більш спокійно	2±0,32	2±0,44	4±0,44	3±0,22
15	Я вважаю, що група сьогодні не достатньо бере до уваги мої почуття	4±0,64	3±0,58	2±0,18	2±0,24

Закінчення таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
16	Сьогодні я душею (внутрішньо) приймала участь у темах, що обговорювались в групі	4±0,72	4±0,56	4±0,36	4±0,70
17	Сьогодні в групі панував ворожий напружений настрій	3±0,36	2±0,32	1±0,48	1±0,30
18	Після сьогоднішньої сесії я більше довіряю собі	3±0,44	3±0,20	2±0,44	2±0,22
19	Сьогодні у мене часто виникало відчуття, що те що терапевт говорить групі, також відноситься до мене	4±0,56	4±0,64	4±0,30	4±0,24
20	Зміст сьогоднішнього засідання групи був мені неприємним	3±0,24	3±0,44	2±0,48	2±0,32
21	Сьогодні я побачила свої почуття і відчуття зовсім по іншому	3±0,48	3±0,18	4±0,36	4±0,24
22	Сьогодні я побачила, що інші мають схожі на мої проблеми	2±0,22	2±0,36	4±0,44	4±0,56
23	Сьогодні я була сердита на терапевта	4±0,30	4±0,48	2±0,18	2±0,32
24	Те, що я сьогодні пережила в групі нагадало мені ситуації з мого минулого	3±0,36	3±0,56	4±0,72	4±0,64
25	Сьогодні я не можу сказати як відноситься до мене кожен з учасників групи	4±0,50	4±0,64	2±0,22	2±0,12
26	Сьогодні в мене склалося враження, що я допомогла іншій учасниці групи	3±0,22	3±0,44	4±0,56	4±0,48
27	Сьогодні для мене стали більш яснішими зв'язки в моєму житті, які я раніше не бачила	2±0,48	3±0,18	4±0,56	4±0,36
28	Сьогодні мені хотілось би, щоб деякі учасники не були присутніми	4±0,64	4±0,36	2±0,30	2±0,48
29	Зміни, які я помітила сьогодні в інших підбаврили мене	3±0,24	3±0,64	2±0,22	2±0,56
30	Сьогодні я відчувала, що інші приймають мене	2±0,48	2±0,24	3±0,44	4±0,24
31	Я вважаю, що сьогодні деякі учасники групи намагались занадто звернути на себе увагу	4±0,44	4±0,56	3±0,18	2±0,16
32	Сьогодні я би с задоволенням поспілкувалася з іншими поза рамками терапії	2±0,24	2±0,22	3±0,44	4±0,36



Таблиця 5.2

**Опитувальник оцінки досвіду участі  
в групі Gruppen-Erfahrungsbogen (GEB) (продовження)**

№	Твердження учасника групи	1 зустріч – вираженість твердження $M \pm m$		10 зустріч – вираженість твердження ( $M \pm m$ )	
		Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)
1	Сьогоднішня сесія зворушила мене сильно 5 4 3 2 1 зовсім ні	2±0,24	3±0,65	4±0,36	4±0,22
2	Я відчуваю себе дуже задоволеною 5 4 3 2 1 дискомфорт	2±0,32	2±0,28	4±0,66	4±0,34
<b>Додатково задані запитання учасникам групи</b> (наведені ті відповіді, що були у більше 75% учасників групи)					
1	Хто більш за все (переважно) спливав на хід сесії? (терапевт/учасники)	Терапевт	Терапевт/учасники	Учасники	Учасники
2	Хто з учасників на Вашу думку більш за все дотримується реальності? (я/інші)	я	я	я/інші	я/інші
3	Чия поведінка більш за все Вам заважала? (ведучого групи/моя/інших)	Інших	Інших	Ведучого групи	Ведучого групи
4	З ким більш за все Ви хотіли би спілкуватися після цієї сесії?	Ні з ким	Терапевтом	Іншими учасниками/терапевтом	Іншими учасниками/терапевтом
5	З ким Ви по можливості в загалі не хотіли би бути у контакті після цієї сесії?	Терапевтом	Іншими учасниками	Почуваюся вільніше, з онкологом	Почуваюся вільніше, з онкологом

Аналізуючи вищенаведені у таблицях 5.1, 5.2 та 6 дані необхідно відмітити декілька важливих, на нашу думку, моментів:

по перше – адгерентне, активне і свідоме залучення пацієнток до прийняття рішення участі / чи не участі в психотерапевтичній групі відразу позитивно вплинуло на працю в групі (як цілісної групи, як і кожної з

Таблиця 6

**Опитувальник оцінки психологічного клімату  
в групі Group Climate Questionnaire (GCQ-S)**

№	Твердження терапевта	1 зустріч – вираженість твердження M±m		10 зустріч – вираженість твердження (M±m)	
		Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)
1	Учасники подобаються один одному і турбуються один про одного	1	2	5	5
2	Учасники намагались зрозуміти чому вони роблять те що вони роблять, знайти причину цього.	3	3	4	4
3	Учасники уникають обговорення важливих речей, що відбуваються між ними в процесі спілкування.	2	2	4	5
4	Учасники розуміють, що те що відбулось було важливим і що мало сенс брати участь в сесії	2	3	5	6
5	Учасники розраховують отримати від керівника (-ів) групи певний напрямок	5	5	3	3
6	Між учасниками мале місце суперечності і почуття гніву	5	5	3	3
7	Учасники поводитись стримано та відсторонено один від одного	6	4	3	2
8	Учасники кидали виклик і конфронтували один з одним намагаючись розібратися в тому, що відбувається	5	4	2	2
9	Учасники намагалися поводитися в такий спосіб, який на їх думку є допустимим для групи	3	4	5	6
10	Учасники відкидали один одного і недовіряли один одному	3	3	2	1
11	Учасники поділилися потаємною особистою інформацією або почуттями	2	2	4	5
12	Учасники здавалися напруженими і стривоженими	5	4	3	2

учасниць, зокрема), що відзначалось пацієнтками як на «вхідному» анкетуванні у день проведення першої групи, так після останньої десятої планової зустрічі (див. пп. 1,2, 16 табл. 5.1, пп. 1,2 та додаткові запитання №№ табл. 5.2, та пп. 2,5 табл. 6), проявилось і у подальшій замотивованості частини пацієнток до продовження психотерапевтичної роботи після завершення планових 10-ти зустрічей (13 пацієнток з 30-ти);

по друге – використання діагностичного інструментарію (шкали Ч.Д. Спілбергера – Ю.Л. Ханіна, РНQ-9 та РНQ-15) є мінімально достатнім для оцінки спектру та насиченості невротичною симптоматикою пацієнток для включення у психотерапевтичну рамку, а різноплановість невротичної симптоматики не є протипоказом до ведення цих пацієнтів у одній психотерапевтичній групі, а навпаки – є можливим ресурсом у подоланні симптоматики. Так, наприклад, в часі психотерапевтичної роботи такі три вагомні кластери ментальних конструктів, які, на думку хворих жінок на РМЗ після мастектомії, впливають на формування їх хворобливих симптомів у площині «депресія-тривога-фобія» («свій образ в очах партнера», що асоціюється з пригніченим настроєм; «фатальності хвороби», що описується переживанням больового синдрому та задишки (як еквівалент і тривоги); «почуття власної цінності та гідності», який, на думку досліджуваних жінок сприяв втраті насолоди від життя та постійній втомі) відійшли у фоновий стан, а на перше місце вийшло бажання до активного планування соціально – трудового та сімейного життя, тобто, з'явилась проекція майбутнього та власної відповідальності за власне життя, а не перекладання відповідальності за нього на оточення, як було звикло у них раніше (див. пп. 4, 6, 9, 14, 19 табл. 5.1, додаткові запитання №№ 1, 2, 4 табл. 5.2, та пп. 1, 4, 11 табл. 6);

по третє – порівнюючи дві групи помітно, що «початковий» результат опитування «буття у групі» є якісно кращим у часі проведення другої групи, що можна частково пояснити і феноменом набуття досвіду, зменшенням тривожності дослідника-психотерапевта та з'яви у дослідника – психотерапевта внутрішніх інтерналізованих «схем» поведінки за різних обставин у роботі з групою з онкопатологією грудей; можна зробити власне припущення, що ефективність короткофокусної когнітивно – поведінкової психотерапії залежить і від готовності, досвідченості та харизми самого психотерапевта (див. пп. 11, 19, 26 табл. 5.1, пп. 7, 8, 9, 10 табл. 6).

#### 4. Висновки

1. Адгерентний метод (активного залучення та обговорення планованого лікування лікаря з пацієнтом) є ефективним у формуванні психологічної прихильності до строгого дотримання призначень лікаря, що призводить до максимального позитивного ефекту від терапії.

2. Використання діагностичного інструментарію (шкали Ч.Д. Спілбергера – Ю.Л. Ханіна, PHQ-2, PHQ-9 та PHQ-15) є мінімально достатнім для оцінки спектру та насиченості невротичною симптоматикою пацієнток для включення у психотерапевтичну рамку, а різноплановість невротичної симптоматики не є протипоказом до ведення цих пацієнтів у одній психотерапевтичній групі, а навпаки – є можливим ресурсом у подоланні симптоматики.

3. Опитувальники Оцінки досвіду участі в групі Gruppen-Erfahrungsbogen (GEB) та Оцінки психологічного клімату в групі (Group Climate Questionnaire (GCQ-S) можна використовувати для визначення ефективності короткофокусної групової психотерапії.

4. Когнітивно – поведінковий метод у курації невротичних розладів у жінок з раком молочної залози після мастектомії є ефективним та може бути рекомендованим до використання для лікування цієї групи пацієнтів.

5. Впевненість, досвід та харизма практикуючого психотерапевта є вагомим чинником у кращому кінцевому груповому лікувальному ефекті короткофокусної групової психотерапії.

#### Список літератури:

1. Смулевич А.Б. Психические расстройства в онкологии (результаты мультицентровой программы «СИНТЕЗ» / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.А. Бескова // Психические расстройства в общей медицине. – М. : Медиа Медика, 2009. – № 1. – С. 4-11.

2. Рак в Україні 2013-2014 [Електронний ресурс] / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Ю.Й. Михайлович [та ін.] ; ред. О. О. Колеснік. Київ : Національний інститут раку, 2015. Доступний URL: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_16/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_16/index.htm) (07.03.2018)

3. Особливості психоемоційного стану онкологічних хворих на етапі первинного лікування / І.Р. Мухаровська // Науково-практичний медичний журнал Український вісник психоневрології. – 2016. Том 24, випуск 4 (89). – С. 69-71.

4. Новітній глосарій з клінічної фармації / Під заг. редакцією проф. А.Б. Зіменковського. – Львів, Кварт – 2013. – 517 с. – С. 185.

**References:**

1. Smulevich A.B., Andryuschenko A.V., Beskova D.A. (2009) Psihicheskie rasstroystva v onkologii (rezultaty multitsentrovoy programmy "SINTEZ") [Mental disorders in oncology (results of the multicenter program "SYNTHESIS")] Psihicheskie rasstroystva v obschey meditsine [Mental disorders in general medicine]. Moscow: Media Medika, # 1, pp. 4-11.
2. Kolesnik O.O. (ed.), Fedorenko Z.P., Hulak L.O., Mykhaylovych Yu.Y. (2015) Rak v Ukraini 2013 – 2014 [Cancer in Ukraine] (electronic journal). Natsional'nyy institut raku [National Institute of Cancer] Kyiv. Available at: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_16/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_16/index.htm) (accessed 07.03.2018).
3. Mukharovs'ka I.R. (2016) Osoblyvosti psykhoemotsiynoho stanu onkologichnykh khvorykh na etapi pervynnoho likuvannya [Specific of psychosocial status on oncologic patients on the initial practice] Naukovo-praktychnyy medychnyy zhurnal Ukrayins'kyy visnyk psyhonevrolohiyi [Scientific and practical medical journal Ukrainian Bulletin of Psychoneurology], vol. 24, no. 4 (89), pp. 69-71.
4. Zimenkovs'kyy A.B. (ed.) (2013) Novitniy hlosariy z klinichnoyi farmatsiyi [The latest glossary of clinical pharmacy], L'viv: Kvart, p. 185.

## MODELING OF DIELECTRIC PERMITTIVITY OF THE ERYTHROCYTES MEMBRANE AS A THREE-LAYER MODEL

Batyuk Liliya<sup>1</sup>

Kizilova Nataliya<sup>2</sup>

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_2](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_2)

**Abstract.** The dielectric theories which used for applications of dielectric spectroscopy to investigate heterogeneous systems, such as particle suspensions, membranes, and tissue are described in this article. The dielectric constant  $\varepsilon'$ , the loss  $\varepsilon''$ , and the conductivity  $\sigma$  of substances in a broad frequency range (1 Hz to  $10^{11}$  Hz), with for using a combination of different method of dielectric spectroscopy applied to identical samples was described. In the present work, we analyze the dispersion regions, commonly found in biological substances and tissue, usually as termed as  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  and  $\gamma$ -dispersions. The nature of the dispersion caused by the membrane of RBCs in the radio frequency spectrum of the dielectric properties of blood which often is ascribed to the motion of bound water molecules is not yet fully understood. Dielectric properties of RBS membrane have been studied by means of the spheroidal model, where the three shells correspond to the double lipid bilayer and the spectrin network of the inner membrane, respectively. Based on the Maxwell-Wagner model and takes into account the morphological parameters of RBS membranes of cells using appropriate approximations the some simple relations was derived. In discussing the dielectric properties of RBS membrane was considered the mathematical model which accurately fit the experimental observations. Such models have obvious applications when characterizing the data and testing it against possible physical theories.

---

<sup>1</sup> Ph.D, Associate Professor,  
Associate Professor at the Department Medical and Biological Physics  
and Medical Information Science,  
Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> D.Sc, Professor,  
Warsaw University of Technology, Poland

### **1. Introduction**

The blood represents of heterogeneous material containing water, dissolved organic molecules, macromolecules, ions and soluble matter. The constituents of the blood are highly organized in cellular and subcellular structures forming macroscopic elements. The presence of ions in the blood plays an important role in the interaction with an electric field, providing means for ionic conduction and polarization effects. The ionic charge drift creates conduction currents and as known as initiates polarization mechanisms through charge accumulation at structural interfaces, which occur at various organizational levels of membranes of cells of blood. Their dielectric properties will thus reflect contributions to the polarization from both structure and composition [1]. A common way to describe dielectric properties of cell of human blood or tissue between 1 Hz and 50 GHz is to fit Cole–Cole or Cole–Cole-type relaxation models to measurement data [2-5]. The measurement of dielectric properties of blood is known to be of importance for diagnosis of diseases [6-11]. Early studies of dielectric properties of the human erythrocytes are connecting with alternating current in the frequency domain were pioneered at the beginning of this century [12-16]. The frequency dependence of the dielectric properties of the RBC in suspension has been investigated by many scientists [17-28]. In the simplest model the RBC suspension is treated as an equivalent circuit for the measured capacitance and conductance [29]. The dielectric properties of RBC depend on the volume fraction (haematocrit) and the shape of cells [30, 31, 22]. Dielectric spectroscopy measurement in medical investigation depends with phenomenon known as electrode polarization [32]. In this paper we consider dielectric properties of normal blood and RBC and mechanism of relaxation processes. Based on the Maxwell-Wagner model and takes into account the morphological parameters of RBC membranes of cells using appropriate approximations the mathematical model of RBC membrane was derived.

### **2. Models and Data analysing**

#### **2.1. Dielectric theory: a summary**

The dielectric response of a substance is the result of either dipolar or space-charge polarisation. Dipolar polarisation can be caused by the separation of a pair of opposite charges in either permanent dipoles (water) or induced dipoles in non-polar molecules. Each type of polarisable entity will exhibit its own characteristic temporal response to an imposed electric field.

This response is mathematically handled by describing the relative permittivity as a complex function of the form:

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + (\varepsilon_S - \varepsilon_\infty) / (1 + i\omega\tau),$$

where  $\varepsilon_\infty$  is the permittivity measured,  $\varepsilon_S$  is the limiting low frequency permittivity where the polarization effect is fully realized,  $\omega$  is the angular frequency of the applied electric field  $\omega = 2\pi f$  ( $f$  is frequency),  $i$  is  $\sqrt{-1}$ ,  $\tau$  is the characteristic response or relaxation time.

The real and imaginary components of the complex relative permittivity can be expressed in the form

$$\varepsilon^* = \varepsilon' - i\varepsilon'' \quad (1)$$

where the real part  $\varepsilon'$  represent the dielectric constant and is given by

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_\infty + (\varepsilon_S - \varepsilon_\infty) / (1 + \omega^2\tau^2) \quad (2)$$

The imaginary component  $\varepsilon''$ , corresponding to the dissipative loss associated with the polarisable charges moving in phase with the electric field and takes the form of a loss peak, has the form

$$\varepsilon''(\omega) = (\varepsilon_S - \varepsilon_\infty)\omega\tau / (1 + \omega^2\tau^2) \quad (3)$$

The equations (2) and (3) are commonly known as Debye Dispersion formulae [33]. The equations (2) and (3) are referred to the situation where equilibrium is attained exponentially with time when a constant external electric field is imposed on a dielectric. The loss factor  $\varepsilon''$  can be defined in terms of a frequency-dependent conductivity as

$$\varepsilon''(\omega) = \sigma(\omega) / \omega\varepsilon_0 = (\sigma_0 + \sigma_d(\omega)) / \omega\varepsilon_0 \quad (4)$$

where  $\sigma_0$  is the steady-state conductivity arising mainly from mobile ions,  $\sigma_d(\omega)$  is the frequency-dependent conductivity arising from dielectric polarization losses. Because the energy in the electric field is either stored or lost, conductivity and permittivity are related. The conductivity gives a measure of its ability to conduct, i.e. let charge pass through it, whereas the permittivity gives a measure of the polarizability of the material, i.e. to store charge.

Often the form of the above equations can be derived from defining the

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_S - \varepsilon_\infty.$$

From the real (2) and imaginary (3) components of dielectric permittivity we then obtain the relationships

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_\infty + \Delta\varepsilon / (1 + (f / f_r)^2) \quad (5)$$



and

$$\sigma(\omega) = \sigma_s + 2\pi\epsilon_0 f^2 \Delta\epsilon / f_r (1 + (f / f_r)^2) \quad (6)$$

where the relaxation frequency is  $f_r = 1 / 2\pi\tau$ ,  $\sigma_s$  is the low-frequency limit of the conductivity. The factor  $\sigma_s$  is the parameter which includes the steady-state conductivity and dielectric losses connected with any polarization processes having relaxation frequencies well below that defined by relaxation frequency. For frequencies very much greater than  $f_r$

$$\Delta\sigma = \sigma_\infty - \sigma_s = 2\pi\epsilon_0 f_r \Delta\epsilon \quad (7)$$

The increment in conductivity is directly proportional to the permittivity change and can be used as a check on the validity of experimental data. The relaxation times can be rewritten as  $\tau = \epsilon_0 \Delta\epsilon / \Delta\sigma$ .

A simple model, which can be used to describe dielectric relaxation processes that involve dipolar molecules, is one that considers the dipoles to be spheres whose rotation is opposed by the viscosity of the surrounding medium. The relaxation time for such a sphere is  $\tau = 8\pi\eta R^3 / 2kT$ , where  $k$  is Boltzmann's constant,  $T$  is the absolute temperature,  $R$  rigid sphere of radius,  $\eta$  is macroscopic viscosity. The classical model of dielectric relaxation of the Debye type cannot adequately describe the relaxation phenomena and kinetics. Fig. 1 shows the variation in the permittivity, loss factor, and conductivity with frequency for a single time constant relaxation for an idealized monomolecular polar substance with no residual frequency-independent conductivity. The best example of such material is pure water. At the relaxation frequency, the permittivity is halfway between its limiting values and the loss factor at its highest. In the case of a single time constant as described in Fig. 1 the conductivity is halfway between its limiting values at the relaxation frequency.

The Debye expression does not include the effect of conduction currents as would arise from the drift of free ions in static fields. Numerous empirical distribution functions and models have been proposed to model the experimental data without elaboration of the underlying mechanisms. Simple exponential relaxation laws describes in such complex systems as Cole-Cole (CC) behaviour (it is one of the most commonly used models, a modified version of the Debye expression) [34]:

$$\epsilon^*(\omega) = \epsilon_\infty + \frac{(\epsilon_s - \epsilon_\infty)}{1 - (j\omega\tau)^{1-\alpha}} = \epsilon' - j\epsilon'', \quad 0 \leq \alpha \leq 1 \quad (8)$$



**Fig.1. Ideal dielectric relaxation of the Debye type. (a) Frequency dependence of relative permittivity  $((\epsilon' - \epsilon_\infty) / (\epsilon_s - \epsilon_\infty))$  and conductivity  $(\omega\epsilon_0\epsilon'' / (\epsilon_s - \epsilon_\infty))$ ; (b) Frequency dependence of loss factor  $(\epsilon'' / (\epsilon_s - \epsilon_\infty))$ , for a single time constant relaxation plotted against  $f / f_r$ .**

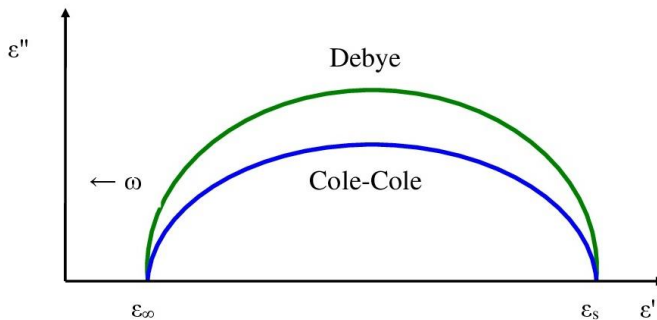
where  $\epsilon^*(\omega)$  is the complex dielectric permittivity spectrum with low frequency ( $\epsilon_s = \epsilon^*(\omega \rightarrow 0)$ ), and high frequency ( $\epsilon_\infty = \epsilon^*(\omega \rightarrow \infty)$ ) limits,  $\Delta\epsilon = \epsilon_s - \epsilon_\infty$  is dielectric strength and  $\alpha$  is an empirical exponent, referred to as a measure of the peak broadening, for  $\alpha = 0$  the model reverts to Debye equation,  $j$  is  $(-1/2)$ . Usually the relaxation time  $\tau$ , the exponent  $\alpha$ , the dielectric strength  $\Delta\epsilon$  are strictly dependent on the structure, the temperature, the pressure and other controlled physical parameters [35]. The real and imaginary parts can be rewritten as

$$\epsilon' = \epsilon_\infty + \frac{(\epsilon_s - \epsilon_\infty) [1 - (\omega\tau)^{1-\alpha} \sin(\alpha\pi / 2)]}{1 + (\omega\tau)^{2(1-\alpha)} + 2(\omega\tau)^{1-\alpha} \sin(\alpha\pi / 2)}$$

$$\epsilon'' = \frac{(\epsilon_s - \epsilon_\infty)(\omega\tau)^{1-\alpha} \cos(\alpha\pi / 2)}{1 + (\omega\tau)^{2(1-\alpha)} + 2(\omega\tau)^{1-\alpha} \sin(\alpha\pi / 2)}$$

Indicating that a plot of  $\epsilon'$  against  $\epsilon''$  is a semicircle with its center below the real axis. The deviation is formulated by various empirical equations proposed by Cole and Cole [34], von Schweidler [37], Fuoss and Kirkwood [38], Davidson and Cole [39], Havriliak and Negami [39], Williams and Watts [40], Jonscher [42] and so forth. These equations are used not only for classifying dielectric relaxation of various materials and substance but also for extracting the relaxation parameters from dielectric relaxation data. They do serve a useful purpose in enabling the parameterization of the experimental data, albeit with very limited clarification of the underlying mechanisms. One of the challenges in dielectric spectroscopy today is to

uncover a physical mechanism underlying the CC behaviour in complex systems [36]. For analysis of dielectric relaxation can be used the complex plane plot (or the Cole–Cole plot) usually. In the complex plane plot the loss factor is plotted against the relative permittivity  $\epsilon'$ , tracing a semicircle if the dielectric relaxation has a single relaxation time, namely, the Debye type relaxation. The complex plane plots, however, often deviate from a semicircle, which indicates a distribution of relaxation times (Fig. 2).

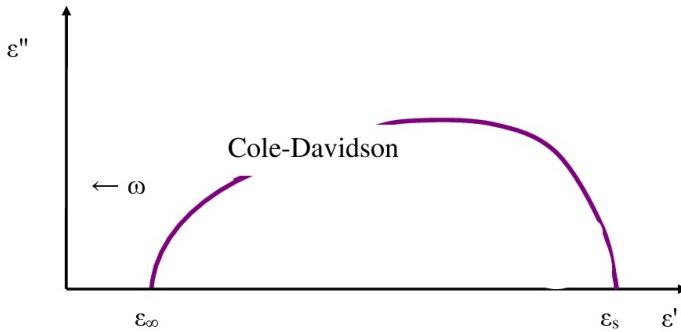


**Fig. 2. The complex plane plot. (a) Cole-Cole plots of the Debye and Cole-Cole equations. Plot of normalized permittivity against loss factor showing a semicircle with its center on the real axis in the case of the Debye and an arc of a semicircle with its center below the real axis in the case of the Cole–Cole; the apex of the arc corresponds to the mean relaxation frequency**

The Cole–Cole plot of the Cole–Davidson model is an asymmetric curve intercepting the real axis at different angles at high and low-frequencies. The distribution of relaxation times is also asymmetric (Fig. 3).

Theories proposed by researchers on the nature of polarization processes in the living structures are reduced to next basic physical mechanisms:

1. Dipolar orientation of the molecules
2. Macrostructural polarization the living structures
3. Ordering of water structure
4. Counter ion polarization
5. Interfacial polarization
6. Delocalisation of electrons.



**Fig. 3. Plot of normalized loss factor against permittivity showing the characteristic Cole–Davidson skewed arc where the maximum in  $\varepsilon''$  does not correspond with  $\omega\tau = 1$  ; this point is found at the interception of the bisector of the high-frequency limiting angle with the data plot**

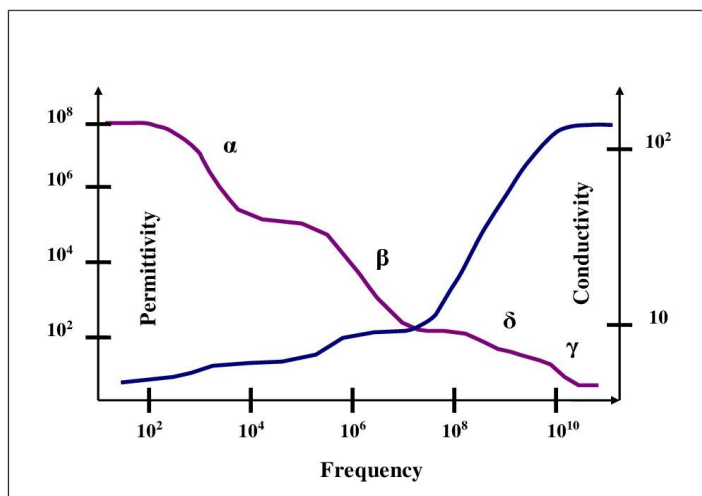
Three relaxation processes that are responsible for the dielectric properties in living structure are known as a) interfacial polarization; b) dipolar orientation and c) counter ion polarization.

## **2.2. Dielectric Properties of Biological Materials**

### **2.2.1. Dielectric Dispersions: theory**

The dielectric properties of a biological tissue result from the interaction of electromagnetic radiation with its constituents at the cellular and molecular level. By their very nature biological materials are not homogenous. A simple example of a heterogeneous biological system is that of blood corpuscles. The relative permittivity of a tissue may reach values of up to  $10^6$  or  $10^7$  at frequencies below 100 Hz. It decreases at high frequencies in three main steps known as the  $\alpha$  ,  $\beta$  ,  $\delta$  and  $\gamma$  -dispersions [17]. Other dispersions may also be present. The dispersions are rather broad, indicating the possible overlap of discrete relaxations arising from the polarization mechanisms encountered in the complex biological environment (Fig. 4). Permittivity is often expressed as the relative permittivity  $\varepsilon_r$  (or dielectric constant, dimensionless), which is defined as the permittivity relative to that of vacuum ( $\varepsilon_0 = 8.854 \cdot 10^{-12}$  F/m), can be find as  $\varepsilon_r = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0}$ . The step changes in  $\varepsilon_r$  are called dispersions and are due to the loss of particular

polarization processes as frequency increases. The  $\alpha$ -dispersion is due to the tangential flow of ions across cell surfaces, the  $\beta$ -dispersion results from the build-up of charge at cell membranes due to the Maxwell–Wagner effect, the  $\delta$ -dispersion is produced by the rotation of macromolecular side-chains and ‘bound’ water, and the  $\gamma$ -dispersion is due to the dipolar rotation of small molecules particularly water [43]. The  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  and  $\gamma$  dispersions may therefore be described by total dielectric decrements  $\Delta\epsilon_\alpha$ ,  $\Delta\epsilon_\beta$ ,  $\Delta\epsilon_\delta$  and  $\Delta\epsilon_\gamma$  respectively. Each dispersion region may be described by the relaxation, the spread of relaxation times being determined by the different physical processes involved.



**Fig. 4. Complex permittivity spectrum of biological cells.**

$\alpha$ -dispersions are to the tangential flow of ions across cell surfaces.

$\beta$ -dispersions are results from the build-up of charge at cell membranes due to the Maxwell–Wagner effect.  $\delta$ -dispersions are produced by the rotation of macromolecular side-chains and “bound” water.  $\gamma$ -dispersions are to the dipolar rotation of small molecules.

### 2.2.2. $\alpha$ -dispersion

The  $\alpha$  or low-frequency (10 Hz–10 kHz,  $\tau = 1.6$  ms) dispersion is characterized by very high permittivity values and a large dielectric decrement, both of the order of  $10^6$ . The  $\alpha$ -dispersion can be ascribed, at least par-

tially, to counterion diffusion effects. Tissues have finite ionic conductivities commensurate with the nature and extent of their ionic content and ionic mobility. Such large values of dispersions are predicted by theories of ionic diffusion in heterogenous media.

Other theories to describe the  $\alpha$ -dispersion as the interactions in the vicinity of the cell membrane. Membrane-related mechanisms that are thought to contribute to the  $\alpha$ -dispersion include the charging of intracellular membrane-bound organelles and frequency dependence in the impedance of the cell membrane itself. As known the cell membrane is a complex, dynamic structure comprising a phospholipid bilayer. The lipid, hydrophobic ends of the phospholipids form a middle layer; the hydrophilic groups cover the inner and outer surfaces. The lipid bilayers form the basis of the membranes and cholesterol could regulate the fluidity of the membrane. Various proteins play a significant role in the functions of cell membrane, such as ion transport and signal transduction. The movements of charged ions and electrons across the membrane are restricted. They can go through the membrane from the specialized ion channels and membrane spanning protein semiconductors respectively. Cell membranes contain ionizable acidic and basic groups, although for most cells so far studied the acidic groups are dominant and the membranes carry a net negative charge. Cell membrane is the most significant portion of the cell as it separates each cell from the surrounding world. It is about 4-10 nm in thickness. The ionic balance between the intra- and extracellular media maintains a 60-to 70-mV potential difference between them of about 10 kV/mm across the membrane. An important reason for the uncertainty in the understanding of this dispersion is the paucity of error-free dielectric data in its frequency range [44]. The  $\alpha$ -dispersion has a very large permittivity increment. The corresponding decrement in conductivity is small. ; this, however, does not contravene the principle of causality and the Kramers–Kronig relations [45], which predict a change in conductivity of about 0.005 S/m for a  $10^6$  increment in permittivity and relaxation frequency of 100Hz.

### 2.2.3. $\beta$ -dispersion

The  $\beta$ -dispersion occurs at intermediate frequencies (10 kHz–10 MHz,  $\tau = 300$  ns) and originates mostly from the capacitive charging of the cellular membranes and those of membrane-bound intracellular bodies. The current can pass through the cytoplasm while membranes

are electrically shorted. The impedance decreases due to the accessibility of the cytoplasm as a current path, which forms the  $\beta$ -dispersion. This phenomenon, also known as interfacial polarization, associated with the heterogeneous structure inherent in membrane-electrolyte structures, has been studied theoretically and experimentally. At the interface between two dissimilar dielectrics there is a build-up of charge and this gives rise to interfacial, or Maxwell-Wagner, polarizations. The magnitudes of these polarizations are dependent on the conductivity, permittivity and geometry of the separate components of the heterogeneous structure. With increasing frequency, the more resistive components are neutralized by their associated parallel capacitances. The structure therefore becomes progressively more (electrically) homogeneous. It was established experimentally that damage to the cell membrane changes the features of the  $\beta$ -dispersion. The dependence of the  $\beta$ -dispersion upon the integrity of cell membranes was clearly shown by Pauly and Schwan [46], who measured the effect of digitonin in lysing the fiber membranes of bovine eye lens. Biomedical engineering are based on the variation of the parameters of the  $\beta$ -dispersion with pathological conditions involving changes in cell physiology and morphology. In the frequency range of the  $\beta$ -dispersion the tissue with directed, anisotropic cellular structure would exhibit an anisotropic dielectric response. The electrodynamics modeling the of a simplified tissue-like system, for example, suspensions of spherical inclusions in conductive media, has established theoretical grounds for the presence of the  $\beta$ -dispersions. This calculations to enables the computation of an effective permittivity of similar order of magnitude to the  $\beta$ -dispersion. These interfacial polarizations are boundary effects that occur in addition to other polarizations that may occur in the components of the system.  $\beta$ -dispersion is characterised by dielectric decrement of  $\Delta\epsilon_\beta \approx 104$ . Blood displays this dispersion at higher frequencies  $f = 3\text{MHz}$ ,  $\tau = 50\text{ ns}$  with a dielectric decrement of  $\Delta\epsilon_\beta \approx 2000$ . This effect is thought to be caused by the charging of cell membranes with smaller contributions arising from the dipolar relaxation of proteins in tissue. This latter effect is sometimes analysed as a separate dispersion, called the  $\beta_1$ -dispersion [47]. The larger permittivity values observed in tissues compared to blood are due to larger cell sizes. Observation of the  $\beta_1$ -dispersion can give valuable information on the coupling of externally imposed fields and field strengths in tissue [48].

#### 2.2.4. $\delta$ -dispersions

Tissues and other biological materials may exhibit dispersions other than the three main ones. The  $\delta$ -dispersion, identified in some protein solutions between the  $\beta$  and  $\gamma$ .  $\delta$ -dispersions occurs in the frequency range 0.1 to 5 GHz; when present, its magnitude is small compared to the adjacent ones. Its dielectric decrement is typically  $\Delta\epsilon_\delta \approx 15$ .

$\delta$ -dispersions were first characterized by Pethig [49].  $\delta$ -dispersions are faint sub-dispersions occurring between the  $\beta$  and  $\gamma$ -dispersions and are attributed to the dipolar moments of large molecules, such as proteins. They are therefore related to biopolymers and cellular organelles [44], proteins and protein-bound water [50]. Possible mechanisms include the dipolar relaxation of “bound” water (water of hydration), relaxation of small dipolar segments or side chains of biological molecules, and counterion diffusion along small regions of the charged surface. Under these conditions it is difficult to isolate and, in view of the multiplicity of possible mechanisms, difficult to interpret. It is often treated as the tail end of the  $\beta$ -dispersion or a broadening of the  $\gamma$ -dispersion.

The large proportion of the water in tissues has rotational properties similar to those of normal bulk water. Approximately 10% of water in tissues, dependent on organ/tissue type, is termed “bound” water [51] i.e. it is rotationally hindered. The “bound” water has a relaxation frequency some 50 to 150 times lower than that of free water. The relaxation of bound water leads to the  $\delta$ -dispersion, which is very much weaker than the  $\gamma$ -dispersion, and is centered at 100MHz.

This effect (the effect of “bound” water) results from the fact that, within suspensions, the electrical properties of water in the immediate vicinity of particles is perturbed by its proximity to the particles, and so differs slightly from those of free water. The differences in properties are dependent on the molecule to which the water is bound, its viscosity and temperature. There appears to be a transition at around 100MHz, above which the capacitive impedance shorts out and the resistivity is approximately that of 0.9% saline solution, which is the ionic strength of cellular fluid. Above 100MHz the dielectric properties of tissues are consistent with those expected for a suspension of low conductivity particles (cells) in an aqueous electrolyte and the distinction between tissue types becomes lost [52]. A less pronounced lowering of the water relaxation frequency was observed for ocular tissues [53]. The relaxation frequency of normal bulk water at 37°C is 25 GHz,



whereas retina (89% water content) exhibited a relaxation frequency of around 2 GHz, and for the lens nucleus (65% water) this was reduced to around 9GHz. Observed the lowering of the relaxation frequency depends to decrease water content was an interesting feature of these studies. In vivo measurements of the dielectric properties of skeletal muscle, brain cortex, spleen and liver of live cats and rats (for 0.1–10 GHz) obtained that the dielectric properties correlated well with the various tissue water contents that above 1 GHz, and that was deduced that practically all the water in skeletal muscle was in the form of bulk water [54].

For the other tissues, both free and bound water were deduced to be present, with spleen having a total tissue water content (volume basis) composed of 69% free water and 9% bound water. For liver, the total water content (80%) was found to consist of 62% free water and 18% bound water. For the other tissues, both free and bound water were deduced to be present, with spleen having a total tissue water content (volume basis) composed of 69% free water and 9% bound water. For liver, the total water content (80%) was found to consist of 62% free water and 18% bound water. Relaxations of such bound water, as mentioned above, produce a relatively weak dielectric dispersion, called the  $\delta$ -dispersion, centered around 100 MHz and hence is located roughly midway between the  $\beta$  and  $\gamma$ -dispersions.

Most of the strongly bound water in tissues will be incorporated directly into the overall structure of the globular and membrane-associated proteins. It could be that perturbing the strongly bound water molecules induces changes in those physiological processes that depend on the functional behavior of the substrate proteins.

### **2.2.5. $\gamma$ -dispersions**

$\gamma$ -dispersions, first characterized by Foster and Schwan, 1989 [48] are caused by the aqueous content of the biological species and the presence of small molecules. The dielectric properties of tissues above 100MHz (the dispersion, in the gigahertz region) are determined by the intra-cellular electrolytes, principally, water (0.9% saline solution) (is due to the dipole polarization of water molecules). At frequencies in excess of a few hundred megahertz, where the response of tissue water is the dominant mechanism, the complex permittivity may be expressed as Cole–Cole plus a conductivity term to simulate the dipolar dispersion of water and the contribution of the electrolytes, can be written as

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)}{1 + (j\omega\tau)^{(1-\alpha)}} + \frac{\sigma}{j\omega\varepsilon_0}$$

where  $\sigma$  is the conductivity due to ionic currents and to the lower-frequency polarization mechanisms. These properties are consistent with those from suspensions of low conductivity, low permittivity particles (i.e. cells) in an aqueous electrolyte. In the microwave band, tissue properties can be attributed to their “free” water content and the dispersion for normal bulk water. The  $\gamma$ -dispersion occurs at microwave frequencies ( $f = 25\text{GHz}$ ,  $\tau = 6\text{ ps}$ )  $\Delta\varepsilon_\gamma \approx 50$ . The value of the distribution parameter  $\alpha$  is significant for most tissues and negligible for body fluids. The mean relaxation time  $\tau$  is generally longer than the value for water, indicating a restriction in the rotational ability of at least some of the tissue water molecules. The lengthening of the relaxation time of water in biological material is a well studied hypothesis; the effect is common to most organic solutes. Various early measurements of the electrical properties of blood contributed significantly to unravel the constitution of red blood cells (RBC) [55, 56]. The results by Höber [16] provided the first indications of a dispersion (i.e. frequency dependence), caused by the membrane of RBCs, in the radio frequency (RF) spectrum of the dielectric properties of blood [57]. This relaxation process is identified as being of Maxwell-Wagner type [58, 59] and termed, is known to increase with solute concentration [60], and has previously been observed in tissues [61].

### 3. Methods

Mathematical modelling of RBC cells according to the Maxwell–Wagner interfacial polarization theory.

## 4. Results and Discussion

### 4. 1. Dielectric response and erythrocyte morphology

Various early measurements of the electrical properties of blood contributed significantly to unravel the constitution of red blood cells (RBC). The first indications of a dispersion (i.e. frequency dependence), caused by the membrane of RBC, was provided in the radio frequency (RF) spectrum of the dielectric properties of blood [12]. This relaxation process is identified as being of Maxwell-Wagner type [59, 60] and termed  $\beta$ -relaxation [60, 61]. Most the theoretical models which describe the cell suspen-

sions focus on  $\beta$  and  $\gamma$  -relaxations [17, 14, 61, 62], including the often employed Pauly-Schwan model [63], then account for the non-spherical shape of cells. The diluted solutions and whole blood with a hematocrit value of 86% have to be treated differently. The model must account the membrane and inner medium of RBC. It should be noted that RBC's are far from being of spherical shape and in principle for shelled ellipsoidal particles up to six relaxations can be expected [64]. Furthermore, the hemoglobin molecules within the RBC's should show all the typical complex dynamics as found in other proteins.

RBCs are disc-shaped when not subjected to external stress. The biconcave discocyte RBC has a flexible membrane with a high surface to volume ratio. That form cells facilitates large reversible elastic deformation of the RBC as it repeatedly passes through small capillaries (blood vessels as small as 2–3  $\mu\text{m}$  in diameter) during microcirculation. RBC deformability is basic for circulation, which is necessary to transport oxygen and carbon dioxide. Pathological conditions affecting RBCs can lead to significant alterations to the discocyte shape. Changes to the RBC surface area or membrane can in some instances obstruct circulation of the cells in blood. The consequences of altered circulation are observed as clinical symptoms that range from benign to lethal (from obstruction of capillaries and restriction of blood flow to tissues to necrosis and organ damage). The discocyte shape of human RBCs is approximately 7.5 to 8.7  $\mu\text{m}$  in diameter and 1.7 to 2.2  $\mu\text{m}$  in thickness. Hemoglobin molecules, essential for gas transport within the circulation, are contained in the RBC cytosol. The membrane of the RBC comprises a phospholipid bilayer and an underlying two-dimensional network of spectrin molecules. The phospholipid bilayer has little shear resistance but contributes to bending resistance and helps to maintain cell surface area. Integral and peripheral proteins connect the bilayer and spectrin network. The spectrin network or cytoskeleton is largely responsible for the shear elastic properties of the RBC [24, 56]. Since the membrane of RBC has the three layers have different electric properties, a spheroidal model with three shells may be suited for RBC cells.

### **4.2. Dielectric model of RBC membrane**

Based on the Maxwell-Wagner model [60, 61], the Pauly and Schwan takes into account the membranes of cells [67, 68] using appropriate approximations some simple relations are derived:

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_{out} \frac{\frac{2}{3} \sum_{k=x,y,z} \frac{\varepsilon_{pk}^* - \varepsilon_a^*}{\alpha_k \varepsilon_{ph2k}^* + (1 - \alpha_k) \varepsilon_{out}^*} + 1}{1 - \frac{1}{3} \sum_{k=x,y,z} \frac{\varepsilon_{pk}^* - \varepsilon_a^*}{\alpha_k \varepsilon_{ph2k}^* + (1 - \alpha_k) \varepsilon_{out}^*}} \quad (1)$$

The equivalent complex relative permittivity for the disc-shaped form RBCs along axis x, y, z is represented as

$$\varepsilon_{ph2k}^* = \varepsilon_{ph1}^* \frac{\beta_k(1 - v_1)\varepsilon_{ph1}^* + (1 + \beta_k v_1)\varepsilon_{ph1k}^*}{(\beta_k + v_1)\varepsilon_{ph1}^* + (1 - v_1)\varepsilon_{ph1k}^*} \quad (2)$$

with

$$\varepsilon_{ph1k}^* = \varepsilon_{ph2}^* \frac{\beta_k(1 - v_2)\varepsilon_{ph2}^* + (1 + \beta_k v_2)\varepsilon_{ph2k}^*}{(\beta_k + v_2)\varepsilon_{ph2}^* + (1 - v_2)\varepsilon_{ph2k}^*} \quad (3)$$

$$\varepsilon_{spk}^* = \varepsilon_{sp}^* \frac{\beta_k(1 - v_3)\varepsilon_{sp}^* + (1 + \beta_k v_3)\varepsilon_{in}^*}{(\beta_k + v_3)\varepsilon_{sp}^* + (1 - v_3)\varepsilon_{in}^*} \quad (4)$$

$$\beta_k = (1 - \alpha_k) / \alpha_k$$

The depolarization factors  $\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z$  along the x-, y- and z axes for prolate spheroids ( $R_z \succ R_x = R_y$ ) are given by

$$\alpha_z = \frac{1}{q^2 - 1} + \frac{q}{(q^2 - 1)^{3/2}} \ln \{q + (q^2 - 1)^{1/2}\},$$

$$\alpha_x = \alpha_y = \frac{1}{2}(1 - \alpha_z),$$

where q is the axial ratio defined as  $q = R_z / R_x$ . The volume ratios  $Q_{ph1}$ ,  $Q_{ph2}$  and  $Q_{sp}$  were approximately written as:

$$Q_{ph1} = \frac{(R_z - d_{ph1})(R_x - d_{ph1})^2}{R_z R_x^2}, \quad (5)$$

$$Q_{ph2} = \frac{(R_z - d_{ph1} - d_{ph2})(R_x - d_{ph1} - d_{ph2})^2}{(R_z - d_{ph1})(R_x - d_{ph2})^2}, \quad (6)$$

$$Q_{sp} = \frac{(R_z - d_{ph1} - d_{ph2} - d_{sp})(R_x - d_{ph1} - d_{ph2} - d_{sp})^2}{(R_z - d_{ph1} - d_{ph2})(R_x - d_{ph1} - d_{ph2})^2} \quad (7)$$

In the three-shell model the thickness of each shell is non-uniform, but we assume uniform shell thicknesses  $d_{ph1}$ ,  $d_{ph2}$  and  $d_{sp}$  because  $d_{ph1}$ ,  $d_{ph2}$  and  $d_{sp} \ll R_x, R_y$ . In the three-shell spheroidal model, there are many variables. Some of the parameters were found to be of less influence on

the dielectric parameters and therefore were appropriately fixed to reduce the number of variables. Were  $R_x$ ,  $R_y$ ,  $R_z$  – the semi-axes of the outermost ellipsoid along x-, y-, z-axes,  $R_z \succ R_x = R_y$ ;  $d_{ph1}$  – the thickness of the part phospholipids (1) of the membrane RBC;  $d_{ph2}$  – the thickness of the part phospholipids (2) of the membrane RBC;  $d_{sp}$  – the thickness of the two-dimensional network of spectrin molecules of the membrane RBC;  $\varepsilon^*$  – complex relative permittivity defined as  $\varepsilon^* = \varepsilon' - jk / \omega \varepsilon_0$ ;  $\varepsilon$  – relative permittivity;  $k$  – conductivity;  $\omega$  – angular frequency;  $\varepsilon_0$  – the permittivity of vacuum;  $\varepsilon_{ph1}^*$  – the complex relative permittivity of the part phospholipids (1) of the membrane RBC;  $\varepsilon_{ph2}^*$  – the complex relative permittivity of the part phospholipids (2) of the membrane RBC;  $\varepsilon_{sp}^*$  – the complex relative permittivity of the two-dimensional network of spectrin molecules of the membrane RBC;  $\varepsilon_{in}^*$  – the complex relative permittivity of the inner medium of the cell;  $\varepsilon_{out}^*$  – the complex relative permittivity of the external medium of the cell.

### 5. Conclusions

The use of dielectric spectroscopy allows researching the dielectric parameters' of blood cells on different frequency, carry out real time observations and to extract a wealth of information about their physiological properties, reveal a rich variety of dynamic processes. Understanding of these processes is the interest for relevance of biomedical research. This review covers the different methods of interpreting dielectric investigation and progress made in applications of spectroscopy for human cells observations by covering a frequency range from 1 Hz to  $10^9$  GHz.

The ultra-broadband data of the complex effective permittivity show that the spectrum can be fitted with a one Debye and some Cole-Cole models. The high frequency response above 1 GHz can be directly related to the orientational relaxation of "bound" water and thus to the volume fraction of free pore water. The Maxwell-Wagner effect is almost negligible in the low frequency range but dominates the dispersion in the high frequency range above 1 MHz.

From the biological point of view, the erythrocyte can be considered the as cell with no organelles, but its physical behavior in blood is complex and can strongly influence the results from dielectric spectroscopy. Many factors might contribute to the high capacitance values observed for the erythrocyte in normal blood. The values calculated should be considered

as an apparent one, reflecting the dielectric response of red blood cells. The model study showed that the three-shell spheroidal model of the RBCs membrane can be described as the inner part of the membrane which consist of spectrin molecules and an outer part consisting of the phospholipids bilayer. In addition, the phospholipids bilayer is much more permeable to sugar and ions than the spectrin molecules, and is not regarded as a barrier for ions but as a filter to exclude large molecules.

### **Reference:**

1. Feldman Y., Polygalov E., Ermolina I., Plevaya Yu., Tsentsiper B. (2001) Electrode polarization correction in Time Domain Dielectric Spectroscopy. *Measurement Science and Technology*, vol. 12, pp. 1355–1364.
2. Gabriel S., Lau R. W., Gabriel C. (1996) The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, pp. 2271–2293.
3. Raicu V., Kitagawa N., Irimajiri A. (2000) A quantitative approach to the dielectric properties of the skin, *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, pp. L1–L4.
4. Tamura T., Tenhunen M., Lahtinen T., Repo T., Schwan H. P. (1994) Modeling of the dielectric properties of normal and irradiated skin, *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, pp. 927–936.
5. Morgan H., Sun T., Holmes D., Gawad S., Green N. G. (2007) Single cell dielectric spectroscopy, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, vol. 40, pp. 61–70.
6. Peyman A., Gabriel C. (2012) Dielectric properties of porcine glands, gonads and body fluids, *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, pp. 339–344.
7. Jaspard F., Nadi M., Rouane A. (2003) Dielectric properties of blood: an investigation of haematocrit dependence, *Physiol. Meas.*, vol. 24, pp. 137–147.
8. Lonappan A., Thomas V., Bindu G., Rajasekaran C., Mathew K. T. (2007) Nondestructive measurement of human blood at microwave frequencies, *J. Electromagn. Waves Appl.*, vol. 21, pp. 1131–1139.
9. Batyuk L., Shckorbatov Y., Kizilova N., Astapovich D., Berest V. (2017) Study of the influence of the electromagnetic field on the state of erythrocytes of patients with acute ischemic stroke by the method of UHF dielectrometry Intern. Turkish Congr. on Molecular Spectroscopy (TURCMOS2017), Bodrum, Turkey, pp. 182.
10. Takashima S. (1989) Electrical properties of biopolymers and membranes, Adam Hilger, Bristol, UK,
11. Farsaci F., Ficarra S., Russo A., Galtieri A., Tellone E. (2015) Dielectric properties of human diabetic blood: Thermodynamic characterization and new prospective for alternative diagnostic techniques, *J. Advanced Dielectrics*, vol. 5, pp. 1550021–15500216.
12. Höber R. (1913) Messungen der inneren Leitfähigkeit von Zellen III, *Arch. Ges. Physiol.*, vol. 150, pp. 15–45.
13. McClendon J.F. (1926) Colloidal properties of the surface of the living cell. II. Electrical conductivity and capacity of blood to alternating currents of long dura-

## **Modeling of dielectric permittivity of the erythrocytes membrane as...**

tion and varying in frequency from 260 to 2,000,000 cycles per second, *J Biol Chem.*, vol. 69, pp. 733–754.

14. Fricke H. (1923) The electric capacity of cell suspensions, *Phys. Rev.* vol. 21, pp. 708–709.

15. Fricke H. (1925) The electrical capacity of suspensions with special reference to blood, *J. Gen. Physiol.* vol. 9, pp. 137–152.

16. Höber R. (1910) Eine Methode, die elektrische Leitfähigkeit im Innern von Zellen zu messen, *Arch Ges Physiology*, vol. 133, pp. 237–259.

17. Schwan H.P. (1957) Electrical properties of tissue and cell suspensions, *Adv Biol Med Phys.*, vol. 5, pp. 147–209

18. Schwan H. P. (1983) Electrical properties of blood and its constituents: alternating current spectroscopy, *Blur*, vol. 46, pp. 185–197

19. Pauly H., Schwan H. P. (1966) Dielectric properties and ion mobility in erythrocytes, *Biophys J.*, vol. 6, pp. 621–638

20. Jenin P. C., Schwan H. P. (1980) Some observations on the dielectric properties of hemoglobin's suspending medium inside human erythrocytes, *Biophys J.*, vol. 30, pp. 285–294.

21. Gougerot L., Foucher M. (1972) La membrane de l'hématie est-elle un diélectrique parfait? *Ann Phys Biol Med.*, vol. 6, pp. 17–42.

22. Hanai T., Asami K., Kiozumi N. (1979) Dielectric theory of concentrated suspensions of shell-spheres in particular reference to the analysis of biological cell suspensions, *Bull Inst Chem Res, Kyoto Univ*, vol. 57, pp. 297–305.

23. Asami K., Hanai T., Koizumi N. (1980) Dielectric approach to suspensions of ellipsoidal particles covered with a shell in particular reference to biological cells, *Jap J Appl Phys.*, vol. 19, pp. 359–365.

24. Ballario C., Bonincontro A., Cametti C., Rosi A., Sportelli L. (1984) Conductivity of normal and pathological human erythrocytes (homozygous thalassemia) at radiowave frequencies, *Z Naturforsch.*, vol. 39, no. 1–2, pp. 160–166.

25. Bordi F., Cametti C., Di Biasio A. (1990) Determination of cell membrane passive electrical properties using frequency domain dielectric spectroscopy technique, A new approach. *Biochim Biophys Acta*, vol. 1028, pp. 201–204

26. Takashima S., Asami K., Takashima Y. (1988) Frequency domain studies of impedance characteristics of biological cell using micropipet technique, *I. Erythrocyte*. *Biophys J.*, vol. 54, pp. 995–1000.

27. Davey C. L., Markx G. H., Kell D. B. (1990) Substitution and spreadsheet methods for analysing dielectric spectra of biological systems, *Eur Biophys J.*, vol. 18, pp. 255–265.

28. Zhao T. X., Jacobson B., Ribbe T. (1993) Triple-frequency method for measuring blood impedance. *Physiol Meas* vol. 14, pp. 145–156.

29. Kell D. B., Davey C. L. (1990) Conductimetric and impedimetric devices. In: Cass AEG (ed) *Bioensors. The practical approach series*, pp. 125–154. IRL Press, Oxford.

30. Fricke H. (1953a) The Maxwell–Wagner dispersion in a suspension of ellipsoids, *J Phys Chem.*, vol. 57, pp. 934–937

31. Fricke H. (1953b) Relation of the permittivity of biological cell suspensions to fractional cell volume, *Nature* vol. 4381, pp. 731–732.

32. Davey C. L., Kell D. B. (1998) Bioelectrochemistry and dBioenergetics, vol. 46, pp. 91–103.
33. Debye P. (1934) Transactions of the Faraday Society, vol. 30, pp. 0679–0683.
34. Cole K.S., Cole R.H. (1941) Dispersion and absorption in dielectrics. I. Alternating current characteristics, J Chem Phys., vol. 9, pp. 341–51.
35. Feldman Y., Puzenko A., Ryabov Ya. (2006) In Advances in Chemical Physics, edited by Y. P. Kalmykov, W. T. Coffey, and S. A. Rice, Wiley, New York, vol. 133, part A.
36. Puzenko A., Ishai P. B., Feldman Y. (2010) Cole–Cole Broadening in Dielectric Relaxation and Strange Kinetics, Physical Review Letters vol. 105, no. 3, pp. 037601.
37. von Schweidler ER. Studien u'ber die Anomalien im Verhalten der Dielektrika. Ann Phy (Leipzig) 1907; vol. 24, pp. 711–770.
38. Fuoss R. M., Kirkwood J. G. (1941) Electrical properties of solids. VIII. Dipole moments in polyvinyl chloride–diphenyl system, J Am Chem Soc., vol. 63, pp. 385–94.
39. Davidson D. W., Cole R. H. (1951) Dielectric relaxation in glycerol, propylene glycol, and n–propanol, J Chem Phys., vol. 19, pp. 1484–1490.
40. Havriliak S., Negami S. (1967) A complex plane representation of dielectric and mechanical relaxation processes in some polymers, Polymer, vol. 8, pp. 161–210.
41. Williams G., Watts D. C. (1970) Non–symmetrical dielectric relaxation behaviour arising from a simple empirical decay function, Trans Faraday Soc, vol. 66, pp. 80–91.
42. Jonscher A. K. (1975) A new model of dielectric loss in polymers, Colloid Polym Sci., vol. 253, pp. 231–250.
43. Markx G. H., Davey C. L. (1999) The dielectric properties of biological cells at radiofrequencies: applications in biotechnology, Enzyme and Microbial Technology, vol. 25, no. 3–5, pp. 161–171.
44. Asami, K. (2002a) Characterization of biological cells by dielectric spectroscopy, Journal of Non–Crystalline Solids, vol. 305, pp. 268–277.
45. John S. Toll. (1956) Causality and the dispersion relation: logical foundations, Physical Review, vol. 104, pp. 1760–1770.
46. Pauly H., Schwan H. P. (1964) The dielectric properties of bovine eye lens, IEEE Trans. Biomed. Eng. BME–11., pp. 103–109.
47. Grant J.P. (1984) Measurement, medical significance and applications of the dielectric properties of biological materials, Ph.D. Thesis, Surrey University.
48. Foster K.R., Schwan H.P. (1989) Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review, Crit. Rev. Biomed. Eng, vol. 17, no. 1, pp. 25–104.
49. Pethig R. (1984) Dielectric Properties of Biological Materials: Biophysical and Medical Applications, IEEE Transactions on Electrical Insulation, vol. 19, pp. 453–474.
50. Stoy R.D. (1982) A New Model for Volume Recombination in Plane-Parallel Chambers in Pulsed Fields of High Dose-Per-Pulse, Physics in Medicine and Biology, vol. 27, pp. 501–513.



51. Schwan H.P., Foster K.R. (1977) Microwave dielectric properties of tissues: some comments on the rotational mobility of tissue water, *Biophys. J.*, vol. 17, pp. 193–197.
52. Pethig R. (1987) Dielectric properties of body tissues, *Clinical physics and physiological measurements*, vol. 8, sup. A, pp. 5–12.
53. Gabriel C., Sheppard R.J., Grant, E.H. (1983) Dielectric properties of ocular tissues at 37°C, *Phys. Med. Biol.*, vol. 28, pp. 43–49.
54. Stuchley M.A., Kraszewski A., Stuchly S.S., Smith, A. M. (1982) Dielectric properties of animal tissues *in vivo* at radio microwave frequencies: comparison between species. *Phys. Med. Biol.*, vol. 7, pp. 927–936.
55. Bateman J. B, Gabriel C, Grant E H. (1990) Permittivity at 70GHz of water in aqueous solutions of some amino acids and related compounds, *J Chem Soc Faraday Trans.*, vol. 2, no. 86, pp. 3577–3583.
56. Da Costa L., Galimand J., Fenneteau O., Mohandas N. (2013) Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders, *Blood Rev*, pp. 1-12.
57. Beving H., Eriksson L. E. G., Davey C. L., Kell D. B. (1994) Dielectric properties of human blood and erythrocytes at radio frequencies (0.2–10 MHz) – dependence on cell–volume fraction and medium composition, *Eur. Biophys. J.*, vol. 23, pp. 207–215.
58. Maxwell J. C. (1873) *A treatise of electricity and magnetism*, p. 2, ch. 10, Oxford University Press, London,
59. Wagner K.W. (1914) Erklärung der dielektrischen Nachwirkungsvorgänge auf Grund Maxwellscher Vorstellungen, *Arch. Elektrotech*, vol. 2, pp. 371–387.
60. Hayashi Y., Oshige I., Katsumoto Y., Omori S., Yasuda A., Asami K. (2008) Dielectric inspection of erythrocyte morphology, *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, pp. 2553–2564.
61. Asami K. (2002) Characterization of heterogeneous systems by dielectric spectroscopy, *Prog. Polymer Science*, vol. 27, pp. 1617–1659.
62. Katsumoto Y., Hayashi Y., Oshige I., Omori S., Kishii N., Yasuda A., Asami K. (2008) Dielectric cytometry with three–dimensional cellular modeling, *Biophys. J.* vol. 95, pp. 3043–3047.
63. Pauly H., Schwan H. P. (1959) Über die Impedanz einer Suspension von kugelförmigen Teilchen mit einer Schale, *Z. Naturforsch.*, vol. 14B, pp. 125–131.
64. Foster K. R., Schwan H. P. (1995) Dielectric properties of tissues, in: C. Polk, E. Postow (Eds.), *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*, CRC Press, Boca Raton, 2. ed.

**CLINICAL AND PATHOGENETIC PECULIARITIES  
OF SEXUAL DISORDERS IN MEN WITH HYPERTENSION  
AND WAYS OF THEIR CORRECTION**

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
СЕКСУАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ЧОЛОВІКІВ,  
ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ,  
ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

**Vintoniv Oksana<sup>1</sup>**

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_3](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_3)

**Abstract.** Thesis for searching of the degree in Medical Sciences on specialty 14.01.06 – Urology. — State Institution “Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, – Kyiv, 2015.

The Dissertation is devoted to solving the current issues in urology – improving diagnosis and treatment efficacy sexual disorders in men with hypertension by correction of complex changes with regard to health. This paper analyzes the comprehensive examination and treatment of 120 patients with sexual disorders on the background AG. Patients were divided into 4 groups: I group (30 patients) – treated with phosphodiesterase-5 inhibitor such as sildenafil “on demand”; II group (30 patients) – received sildenafil 50 mg a day; III group (30 patients) – sildenafil 50 mg a day plus arginine; IV group (30 patients) – sildenafil + Arginine + LNP-therapy (local negative pressure therapy with electrical fotovacuum stimulation on the machine “Lodap”).

The study proved and proposed new medical diagnostic algorithm based on the method of combination therapy sildenafil + arginine + LNP-fotovacuum electrical stimulation therapy to correct sexual disorders in men suffering from hypertension. The use of sildenafil, arginine and local negative pressure therapy with fotovacuum electrical stimulation in patients with sexual disorders on a background of hypertension leads to an improvement of the disease, is safe, affordable and not accompanied by side effects.

---

<sup>1</sup> Assistant of the Department of Urology,  
SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine

## **1. Вступ**

Проблема надання спеціалізованої допомоги чоловікам із сексуальними розладами має велике медико-соціальне значення, актуальність якої зростає упродовж останніх років [3, с. 74]. Адже сексуальне здоров'я є важливим компонентом при оцінці його загального стану, що погіршується в силу багатьох причин. Частота відомих несприятливих факторів ризику, арсенал яких поповнюється у зв'язку із соціально-економічними проблемами, несприятливим навколишнім середовищем, негативно відбиваються на ньому [2, с. 14]. Багатоаспектність передумов розвитку еректильної дисфункції (ЕД) визначає його провідне місце в структурі сексуальних розладів. У контексті роботи серед таких передумов звертає увагу артеріальна гіпертензія (АГ), стійкий приріст поширеності якої відмічено в публікаціях [9, с. 4]. За даними офіційної статистики на 2011 р. в Україні на обліку перебувало понад 12 млн. таких хворих, що складає 32,2 % дорослого населення країни [7, с. 22]. Ризик ускладнень при АГ зростає із кількістю супутніх факторів. Для чоловіків більш загрозливою є комбінація із тютюнопалінням та ожирінням. Якщо зважити, що основними органами-мішенями є серце, мозок, судини, то стає очевидним частота появи ЕД. За даними різних авторів, майже у половини хворих на АГ у віці 40-79 років спостерігаються ті чи інші її прояви. В роботах Горпинченка І. І., 2013, Карпова Ю. А., 2010, Кузьміна Н. В., 2015 розкриваються патогенетичні механізми простеженого взаємозв'язку. Однак, ситуацію ускладнюють демографічні зміни, що проявляються в старінні населення країни та його гендерному складі. ЕД погіршується з віком, а це набуває особливого значення з огляду на одночасне зростання й випадків АГ. Так, в Україні 40,0 % чоловіків 40-50 років, 50,0 % – 50-60 років та 70,0 % – старших за 60 років мають ЕД [7, с. 33]. Варто наголосити на доведений залежності між прийомом гіпотензивних препаратів при АГ та розвитком ЕД [8, с. 11]. А саме, від 2,4 % до 58,0 % чоловіків відмічають її, особливо у разі застосування діуретиків та бета-адреноблокаторів, що спонукає їх відмовитись від терапії і, тим самим погіршити прогноз перебігу захворювання [4, с. 22]. За таких умов до проблемних питань відноситься вибір адекватного лікування зазначеного контингенту пацієнтів. За даними Горпинченка І. І., Воробця Д. З., 2011, препаратами вибору є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших хроніч-

них захворювань людини, яка залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. За статистичними даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні у 2003 році зареєстровано понад 9,8 млн. людей з АГ, що становить 24,3% дорослого населення. У зв'язку з широкою поширеністю, підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, високою смертністю і відсутністю адекватного контролю, АГ є не тільки потужним чинником розвитку інфаркту міокарду, мозкового інсульту, але і робить вагомий негативний вплив на здоров'я в цілому, призводячи до ураження усіх органів і систем, викликаючи порушення еректильної функції (ЕФ) [11; 20; 27].

Сучасні погляди на розвиток сексуальних розладів у чоловіків хворих на АГ є неоднозначними. Існує ряд дискусійних позицій, які потребують подальшого глибокого вивчення з використанням новітніх методичних підходів. Отримані дані дозволять розширити спектр методів верифікації даної патології [5, с. 44]. Не менш дискусійними залишаються питання лікування хворих із застосуванням медикаментозних засобів із різними механізмами лікувальної дії, що особливо важливо у зв'язку з появою на фармакологічному ринку нових препаратів.

Вищевикладене обґрунтувало мету дослідження.

**Мета дослідження:** покращити діагностику сексуальних розладів у чоловіків із артеріальною гіпертензією на основі визначення особливостей ендотеліальної функції артеріальних судин та обґрунтувати ефективність удосконаленої схеми комплексного лікування еректильної дисфункції.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити частоту, ступінь вираженості та особливості клінічного перебігу сексуальних розладів у чоловіків, хворих на артеріальну гіпертензію.
2. Оцінити стан ендотеліальної функції у чоловіків, хворих на артеріальну гіпертензію, які мають еректильну дисфункцію.
3. Провести порівняльний аналіз результатів лікування еректильної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію за загальноприйнятою схемою.
4. Обґрунтувати діагностичний комплекс визначення ступеня тяжкості еректильної дисфункції у чоловіків із артеріальною гіпертензією.
5. Обґрунтувати удосконалені схеми комбінованої терапії для корекції еректильної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію.

6. Довести ефективність запропонованих удосконалених комплексних схем лікування еректильної дисфункцією у чоловіків, хворих на артеріальну гіпертензію.

*Об'єкт дослідження:* чоловіки із сексуальними розладами, які хворіють на артеріальну гіпертензію.

*Предмет дослідження:* діагностика, лікування еректильної дисфункції.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, анамнестичний, біохімічні, спеціальні сексологічні, ультразвукові, соціологічний та статистичний. В роботі використано бібліосемантичний, аналітикосинтетичний, компоративний аналізи.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Обґрунтовано діагностичний комплекс визначення ступеня тяжкості еректильної дисфункції у чоловіків, хворих на артеріальну гіпертензію, що складається із визначення стану кавернозних артерій до і після медикаментозної стимуляції ерекції, судиннозвужуючої функції артеріального ендотелію та рівня пептиду ендотеліального походження з вазоконстрикторною дією в крові.

Визначені межові значення величин показників пікової систолічної швидкості кавернозних артерій, діаметру плечової артерії та рівня ендотеліну-1 сироватки крові, за якими забезпечується об'єктивний розподіл чоловіків, хворих на артеріальну гіпертензію, в залежності від ступеня тяжкості еректильної дисфункції та персоніфікований підхід до вибору адекватної її корекції.

Обґрунтовано і запропоновано удосконалені схеми комплексного лікування еректильної дисфункції у чоловіків з артеріальною гіпертензією, із включенням інгібітора фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5), донатора оксид азоту і засобу електростимуляції кавернозних артерій та виділенням варіантів режиму їх застосування з урахуванням ступеня порушення функції.

Подальшого розвитку отримало вивчення взаємозв'язку між ендотеліальною та еректильною функцією, що дозволяє отримати підтвердження значень змін показників першої як передумов розвитку другої.

## **2. Матеріали та методи дослідження**

Базою дослідження була Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня: кардіологічне та урологічне відділення. Період вивчення

склав три роки (2011-2014 pp.). Генеральна сукупність досліджуваних представлена 220 чоловіками. До неї увійшло 120 хворих з еректильною дисфункцією (ЕД) та артеріальною гіпертензією (АГ), з приводу чого були обстежені та лікувались у вказаних спеціалізованих відділеннях віком від 30 до 60 років (середній вік  $42,8 \pm 4,1$  роки). Групу контролю склали 100 здорових чоловіків аналогічного віку. Вона була створена з метою доведення змін обраних для об'єктивізації показників. Основна група (120 хворих) представляла собою суцільну вибірку і за типологічною ознакою відібрана із загальної кількості госпіталізованих хворих на АГ. Діагноз гіпертонічної хвороби (ГХ) був верифікований згідно даних обстежень, відповідно до існуючого клінічного протоколу. Протокол діагностики і лікування ГХ (наказ МОЗ України від 24.05.2012 р., № 384). Встановлено, що усі хворі, які стали об'єктом вивчення мали ГХ I-II стадії, 1-2 ступеня підвищення АТ, ризиком 2-3. Перший ступінь був у 44 хворих (36,6 %), другий – у 55 (45,9 %), третій – у 21 (17,5 %). До реалізації задач залучені соціологічні дослідження. Для цього використовувався опитувальник – МІЕФ. За його допомогою визначався ступінь вираженості еректильної дисфункції. Оцінка здійснювалась за п'ятибальною системою. Критеріями розподілу хворих за виділеними трьома ступенями тяжкості служили наступні граничні значення величин: тяжка (0-10 балів), середньої тяжкості (11-16 балів), легка (17-22 бали). 120 хворих за ступенем ЕД були представлені таким чином: легкий – 61; середньої тяжкості – 52; тяжкий – у 7 пацієнтів, відповідно. Варто зазначити, що даним опитувальником керувались і в динаміці при доведенні ефективності схем, обраних для лікування хворих на АГ із ЕД. Крім того, методом опитування, оцінювали вираженість ерекції за 4-х бальною шкалою: 1 – збільшення розміру, але відсутність твердості, 2 – недостатня твердість для введення статевго члена в піхву, 3 – досить тверда для введення статевго члена в піхву, але не повністю тверда, 4 – повністю тверда.

Щодо вікових періодів пацієнтів, то вони були такими: 30-39 років – 64 чоловіки, 40-49 – 40 чоловіків, 50-59 – 16 чоловік. Вікова особливість проявилася в тому, що з віком чоловіків із тяжкою ЕД було вірогідно більше ( $57,6 \pm 1,2$  роки,  $p < 0,05$ ), тоді як із середнім ступенем тяжкості вони були молодші ( $48,2 \pm 0,6$  років), ще молодші ті, що мали легкий ступінь ( $34,3 \pm 0,5$  років) ЕД. Ступінь ЕД пов'язана з АГ, а саме:  $7,7 \pm 0,2$  роки,  $3,3 \pm 0,1$  та  $2,8 \pm 0,08$  років відповідно;  $p < 0,05$ .

Дослідження виконувалось у два етапи. На першому етапі дослідження виявилось, що регулярну антигіпертензивну терапію в анамнезі отримували 71,4 % чоловіків. Застосування гіпотензивних препаратів було наступним:  $\beta$ -блокатори у 29,0 %, ІАПФ у 81,0 %, антагоністи кальцію у 21,0 %, діуретики у 12,0 %, комбінованої терапії дотримувались 46,0 % пацієнтів.

На II етапі дослідження 120 хворих були розподілені в залежності від методу лікування на чотири групи по 30 чоловік. I група отримувала інгібітор фосфодіестерази-5, силденафіл «на вимогу». Пацієнтам II групи рекомендували силденафіл по 50 мг через день; III група отримувала силденафіл по 50 мг через день+аргінін; IV група – силденафіл+аргінін+ЛВТ-терапія (терапія локальним від'ємним тиском з фотовакуумною електростимуляцією на апараті «Лодап»). Включення до схем аргініну зумовлено тим, що L-аргінін є природним попередником оксиду азоту, який впливає на функціональний стан ендотелію судин при АГ у поєднанні з ЕД. Пацієнти III та IV груп отримували дозу активної речовини аргініну 4,2 % р-н по 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добу, протягом 10 днів, потім аргінін всередину по 15 мл 2 рази на добу ще 20 днів.

Розширення методу комплексного лікування здійснювалось за рахунок ЛВТ –терапії із фотовакуумною електростимуляцією на апараті «Лодап». При цьому дотримувались проведення загальноприйнятої схеми.

Судиннозвужуючу функцію ендотелію оцінювали за допомогою ультразвукового апарату SONOS-4500 (Hewlett Packard, США) лінійним датчиком 7 МГц в режимі триплексного сканування по методиці D. Celermajer. При цьому розраховувалися наступні параметри: 1) діаметр плечової артерії (см) – вихідний –  $d_0$ , при реактивній гіперемії –  $d_2$  2) ступінь зміни діаметра плечової артерії (%); при реактивній гіперемії –  $\Delta d_{02} = (d_0 - d_2) * 100 / d_0$ . Зменшення діаметра плечової артерії на 15% свідчила про ендотеліальну недостатність. Функціональний стан ендотелію оцінювали за концентрацією в сироватці крові ендотеліну-1 шляхом імуноферментного аналізу за допомогою набору фірми “Biomedica”. Нормальні значення ендотеліну-1 з антикоагулянтом ЕДТА становили 0,00-0,25 фмоль/мл.

Доплерографію кавернозних артерій проводили на апараті “Siemens Sonoline G 60S” лінійними датчиками, що працюють у частотному діа-

пазоні 7,5-12,0 МГц. При дослідженні визначали основні доплерівські показники – максимальну систолічну швидкість (PSV), кінцеву діастолічну швидкість (EDV) та індекс резистентності (RI). Особливість методу полягала в попередньому встановленні значень відповідних показників до стимуляції ерекції, дані яких розцінювались як базові. Максимальна систолічна швидкість менше 25 см/с вважалась заниженою. Наступні дослідження проводились після інтракавернозного введення папаверину гідрохлориду в дозі 2,5 мл.

Статистична обробка отриманих даних проведена на IBM-сумісних комп'ютерах. Для зберігання та обробки результатів використовувалися програми електронних таблиць Microsoft Excel 2000 та програма статистичної обробки "STATISTICA" (v.6).

### **3. Результати досліджень та їх обговорення**

Згідно до завдань дослідження була вивчена частота хворих на АГ, у яких виявлена ЕД у динаміці за три роки (2011-2014 рр.), в результаті чого встановлена особливість, що підкреслює її актуальність і полягає в наступному: з роками кількість госпіталізованих із АГ зменшується. Так, у 2014 р. їх було 1114 осіб, що на 17,3 % менше, ніж три роки поспіль. Водночас, на 21,4 % стало менше серед них й чоловіків (у 2014 р. – 411 хворий); на їх долю припадало  $38,8 \pm 1,3$  % у 2011 р. та  $36,1 \pm 1,4$  % у 2013 р. Разом з тим, на що треба наголосити, зросла питома вага тих, у кого АГ була ускладнена ЕД: у 2011 р. вона складала  $61,7 \pm 2,1$  %, у 2013 р. –  $67,2 \pm 2,3$  % ( $p < 0,05$ ). Середній вік таких хворих становив  $43,4 \pm 2,5$  роки, що свідчить про соціальний аспект питання. Вірогідна більшість з них мала легкий ступінь ЕД –  $59,8 \pm 4,5$  %, тоді як середній –  $43,4 \pm 4,5$  % та тяжкий –  $5,8 \pm 2,1$  % ( $p < 0,05$ ). Простежена ще одна особливість. Вона проявилась у вигляді прямої залежності між віком та з тяжкістю і тривалістю АГ, з вираженістю ЕД.

За даними соціологічного дослідження виявлено, що ЕД, за багатьма її компонентами по МІЕФ, була достовірно нижча у чоловіків на фоні АГ, ніж у чоловіків групи контролю. Найбільшу відмінність відмічено в можливості досягнення ерекції; пацієнтами вона була оцінена в  $2,3 \pm 0,1$  бали, тоді як чоловіками контрольної групи –  $4,7 \pm 0,3$  бали ( $p < 0,05$ ). Друга, не менш важлива, складова – її стійкість. За 4-х бальною характеристикою першими вона визначена в  $1,0 \pm 0,07$  проти  $3,6 \pm 0,5$  балів відповідно ( $p < 0,05$ ).



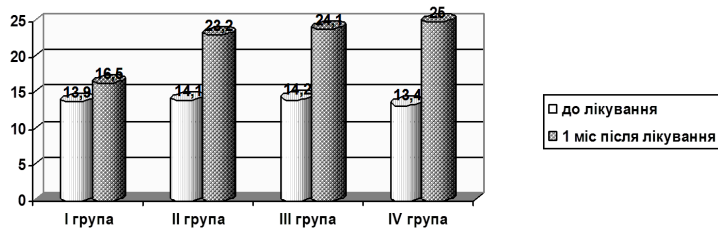
За даними доплерографії кавернозних артерій встановлено, що хворі тільки на АГ мали вірогідно нижче значення пікової систолічної швидкості (PSV), ніж здорові ( $35,5 \pm 1,9$  проти  $43,1 \pm 2,3$  см/с відповідно;  $p < 0,05$ ). Ще меншою PSV була у випадках поєднання АГ із ЕД. Так серед обстежених пацієнтів (120 чол.) показник PSV становив  $21,4 \pm 3,4$  см/с, що нижче визначеної його величини (25 см/с), яка оцінювалась як субклінічна ознака артеріальної еректильної дисфункції. Конкретні дані виглядають наступним чином: у 35 хворих із АГ і ЕД PSV дорівнювала 20-24 см/с, у 45 – 15-19 см/с, у 20 – 10-14 см/с і у 20 – менше 10 см/с. Після індукції ерекції інтракавернозною ін'єкцією папаверином пікова систолічна швидкість у 72,0 % випадків зросла до показників контрольної групи. Однак, для цього був потрібний достатньо тривалий період ( $\geq 20$  хв.), що свідчить про судинний компонент ЕД.

При дослідженні ендотеліальної функції встановлено, що 85,8 % пацієнтів мали недостатню і, навіть, парадоксальну реакцію ендотелію. Середнє значення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії початково становило  $9,8 \pm 0,25$  %, що в 1,5 рази менше, ніж у осіб групи контролю ( $15,2 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ). У 14,2 % не спостерігали приросту діаметру плечової артерії у відповідь на компресію (ЕЗВД мала нульове значення), в 26,4 % відзначена парадоксальна реакція ендотелію – вазоконстрикція в ході проведеної проби. Приріст діаметру плечової артерії у відповідь на підвищення швидкості кровотоку після компресії виявився достовірно нижчим у хворих з АГ на фоні ЕД у порівнянні з контрольною групою. Так, у здорових діаметр плечової артерії збільшився на  $16,8 \pm 2,1$  %, у хворих з АГ достовірно менше – на  $8,2 \pm 3,4$  % ( $p < 0,05$ ), а у хворих на АГ з ЕД показник був ще меншим – на  $7,9 \pm 1,9$  %. Зазначене свідчить про погіршення здатності судин до вазодилатації у відповідь на механічну їх дію.

В ході дослідження також встановлено, що рівень ендотеліну-1 сироватки крові у обстежених хворих коливався від  $3,2 \pm 0,1$  до  $3,4 \pm 0,1$  фмоль/мл (середнє значення  $3,3 \pm 0,1$ ), тоді як у практично здорових становив  $0,115 \pm 2,25$  фмоль/мл, що підтверджує значні зміни ендотеліальної функції ( $p < 0,05$ ).

Вплив використаних схем лікування в групах у подальшому оцінювався за динамікою кількості балів МІЕФ через 1 місяць від початку лікування та через 1 місяць після його відміни. В першому випадку,

тобто через 1 місяць від початку прийому силденафілу, середній бал за МІЕФ був вищим у II групи (23,2 бали), проти I, де показник практично не змінився (16,5 бали) ( $p < 0,05$ ). Таким чином, достовірне покращення було відмічено тільки при регулярному прийомі препарату. Серед пацієнтів III групи, які приймали рекомендовану комбіновану терапію (силденафіл+аргінін), показник значно вищий у порівнянні з I групою (24,1±0,3 бали), ще більшим він виявився у хворих IV групи, які отримували другий варіант запропонованої терапії, а саме, силденафіл+аргінін+ЛВТ-терапія з фотовакуумною електростимуляцією (25,0±0,3 бали);  $p < 0,05$  (рис. 1).



**Рис. 1. Динаміка показників МІЕФ в групах до лікування та через 1 міс. від його початку (в балах)**

Примітка: \* – достовірне значення між показниками до лікування та через 1 міс. від його початку,  $p < 0,05$ .

Варто наголосити на особливостях результату лікування в залежності від ступеня вираженості ЕД. При легкому та середньому її ступенях у хворих II, III та IV груп спостереження відмічено покращення ерекції вже через 1 місяць від початку лікування, яке набуло достовірності в III та IV групах. Показники за МІЕФ становили до лікування 14,2, та 13,4 балів, після – 24,1 і 25,0 бали відповідно. Значне покращення показників МІЕФ були на фоні регулярного та комбінованого прийому препаратів (III та IV група) наступало раніше на 11,2 дні, ніж у II групі (за суб'єктивними результатами). В I групі позитивна динаміка практично відсутня ( $p > 0,05$ ).

Далі прокоментуємо результативність терапії через 1 місяць після завершення лікування. Ефективність її в II та III групах спостереження знижувалася із віком хворих: у чоловіків до 40 років вона досягла у

95,2±1,9% випадках, до 60 років – була значно меншою – 76,8±3,8 % ( $p < 0,05$ ). Ефективність комбінованої терапії силденафілом, аргініном та ЛВТ-терапією з фотовакuumною електростимуляцією (IV група) також залежала від вікової категорії пацієнтів. Проте, за даними порівняльного аналізу підтверджено, що у хворих, молодших за 40 років вона була вищою – 97,8±1%, зазначена ефективність й серед хворих до 60 років – 89,7±4,0 %, а після 60 років – 79,6±2,0 %. Отже, достовірно кращий результат виявлено у пацієнтів IV групи, що отримували запропоновану комбіновану терапію ( $p < 0,05$ ).

Водночас встановили, що тривалий період напіввиведення силденафілу і його тривале знаходження в плазмі крові в терапевтичних концентраціях забезпечує спонтанний статевий акт, що було актуально серед чоловіків молодого віку. Однак, прийом силденафілу та аргініну забезпечував більш стійку, сильнішу ерекцію. При курсі силденафілу, аргініну та ЛВТ-терапії з фотовакuumною електростимуляцією отримували швидший результат на фоні стійких ерекцій, що було позитивно відмічено пацієнтами. Успіх терапії також залежав від ступеня ЕД. У хворих із тяжким ступенем ЕД, ефективність силденафілу+аргініну+ЛВТ-терапії з фотовакuumною електростимуляцією була найвищою – 86,3±1,2 %, порівняно з іншими групами, різниця достовірна ( $p < 0,05$ ). Конкретні результати у I, II, III групах становили 45,3±1,7 %, 56,8±1,7 %, 67,3±1,6 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

В ході дослідження простежена залежність позитивного результату лікування від ступеня АГ. Кількість таких хворих з 1 ступенем була більшою, ніж з 2 та 3 (56,4±1,2 %, 51,2±0,9 % та 45,3±2,5 % підтверджена достовірність різниці між першою та іншими двома групами) ( $p < 0,05$ ). Далі наведемо порівняльні дані в розрізі виділених груп спостереження. Виявилось, що серед хворих з 1 та 2 ступенями АГ ефект терапії був досягнутий за схемою II групи – у 65,3 ± 1,6 % – 61,4 ± 1,6 % випадків відповідно, III – 75,8 ± 1,4 % – 71,2±1,5 % та IV – 95,6 ± 0,7 % – 91,4 ± 1,0 %, відповідно. Отже, найкращий результат отримано при запропонованих схемах, особливо із застосуванням медикаментозних препаратів разом з ЛВТ-терапією.

Як відомо, збереження лікувального ефекту після його завершення є вирішальним при оцінці того чи іншого обраного підходу. В аспекті зазначеного, наведемо інформацію отриману через 1 місяць після проведеного курсу. Встановлено, що хворі IV групи відмічали

у  $80,0 \pm 1,4$  % відмінний та добрий ефект (у  $63,5 \pm 8,8$  % та  $19,5 \pm 7,1$  % відповідно;  $p < 0,05$ ); тобто, у вірогідній більшості він був відмінним, і лише у кожного п'ятого – задовільний. Близькими до них були результати у хворих, які дотримувались прийому силденафілу по 50 мг через добу + аргінін (III група). Відмінний був у 15 пацієнтів ( $50,0 \pm 9,1$  %), добрий – у 6 ( $20,0 \pm 7,3$  %), задовільний – у 4 ( $13,0 \pm 6,1$  %). Однак, за даними порівняльного аналізу перевага на боці комплексної терапії, удосконаленої ЛВТ – терапії (IV група). Адже, відмінні та добрі результати лікування в останній групі, як вказано вище, досягали  $80,0 \pm 1,4$  %, тоді як в III – у  $70,0 \pm 8,3$  %. У хворих I та II груп показники виявилися гіршими, що підтверджено статистично. Зокрема, у пацієнтів I групи мав місце добрий ефект тільки у 4 ( $13,0 \pm 6,1$  %) та задовільний – у 21 ( $70,0 \pm 8,3$  %), в II-й – відмінний – у 7 ( $23,0 \pm 7,6$  %), добрий – у 12 ( $40,0 \pm 8,9$  %), задовільний – у 11 ( $37,0 \pm 8,8$  %). Зауважимо, що серед пацієнтів II групи відмінний і добрий результат досягнутий в  $63,0 \pm 8,8$  %. За такою оцінкою він вірогідно поступався результатам, отриманим у хворих IV групи, проте не різнився з такими у пацієнтів III групи. Побічних ефектів протягом проведення курсу лікування не було у жодного хворого.

Вищенаведені суб'єктивні дані знайшли своє підтвердження за результатами об'єктивного обстеження. Встановлено, що пікова систолічна швидкість в кавернозних артеріях практично у половини хворих III та IV груп наближалась до унормованих значень. В I та II групах величина показника не змінилася і залишилася достовірно меншою від аналогічних показників III та IV груп, так, логічно, від її унормованих значень ( $p < 0,05$ ).

Два інших показника (EDV а Ri) не зазнали будь-яких змін, що є цілком природним, з огляду що вони підтверджують відсутність венозної недостатності (табл. 1).

Відповідно до програми дослідження, окремим завданням обумовлена оцінка стану ендотеліальної функції у чоловіків із поєднаною патологією (АГ та ЕД). Конкретні дані результатів обстеження представлені в табл. 2.

Як видно з таблиці 2 показник ендотеліну-1 сироватки крові хворих у всіх 4-ох групах до лікування коливався від  $3,1 \pm 0,05$  до  $3,4 \pm 0,08$  фмоль/мл, тоді як у практично здорових становив  $0,115 \pm 0,2$  фмоль/мл. Після 1 місяця від початку лікування величина показника достовірно знизилася.

Таблиця 1

**Характеристика показників кольорової доплерографії  
кавернозних артерій через 1 місяць лікування у пацієнтів  
4-ох груп після стимуляції**

Показники кольорової доплерографії	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
PSV (пікова систо- лічна швидкість), см/с	16,5±5,6 <sup>Δ</sup>	19,5±3,3 <sup>Δ</sup>	35,3±2,7*	39,2±2,6*
EDV (пікова діасто- лічна швидкість), см/с	4,1±0,26 <sup>Δ</sup>	4,3±0,19 <sup>Δ</sup>	4,2±0,23 <sup>Δ</sup>	5,0±0,19 <sup>Δ</sup>
RI (індекс резистент- ності)	0,71±0,29 <sup>Δ</sup>	0,78±0,24 <sup>Δ</sup>	0,72±0,25 <sup>Δ</sup>	0,83±0,21 <sup>Δ</sup>

Примітка: \* – достовірна різниця між величинами III та IV до I та II груп;

<sup>Δ</sup> – достовірної різниці між величинами III та IV до I та II груп не було

Таблиця 2

**Динаміка змін рівня ендотеліну-1 за період дослідження, фмоль/мл**

Показники рівня ендотеліну-1 сироватки крові до лікування, фмоль/мл	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
	3,4±0,08	3,2±0,06*	3,1±0,05*	3,4±0,06*
Через 1 міс. від початку лікування, фмоль/мл	3,3±0,07	2,9±0,05** <sup>Δ</sup>	2,7±0,07 <sup>Δ</sup> **	1,4±0,07 <sup>Δ</sup> **
Через 1 міс. після відміни терапії фмоль/мл,	3,3±0,05	2,9±0,06	2,1±0,05	0,84±0,09 <sup>Δ</sup>

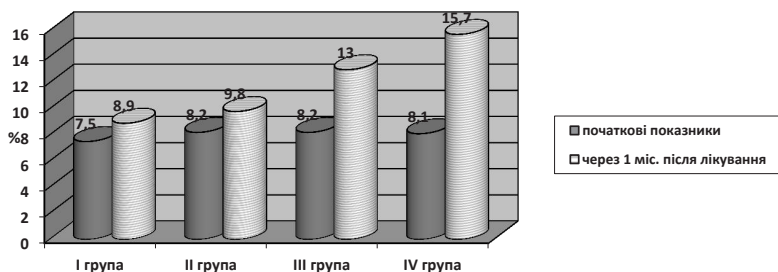
Примітка: \*/ – показники II, III груп достовірно менші, а IV більші, ніж в I групі;

\*\*/ – різниця достовірна між показниками до та після лікування; <sup>Δ</sup> / – показники достовірні між групами.

лась у пацієнтів III та IV груп. Варто наголосити, що впродовж місяця після завершення курсу показники ендотеліну-1 продовжували зменшуватися в III та IV групах. В результаті, серед останніх, вони практично досягли значень практично здорових чоловіків (0,84±0,09 фмоль/мл), а у III вірогідно знизилась до показників щодо останніх, які були при попередньому обстеженні – через 1 місяць від початку лікування (2,1±0,05 проти 2,7±0,07), відповідно ( $p < 0,05$ ). В II групі динаміка позитивних змін була меншою. Достовірною різниця виявилась між показниками до та через місяць від початку лікування (3,2±0,06 та 2,9±0,05), відповідно, проте надалі залишалась на цьому ж рівні. Звер-

тає увагу, що у хворих I групи будь-яких значимих змін в показниках не спостерігалось. Підсумовуючи, відмітимо, що найбільший позитивний ефект досягнуто в IV групі, оскільки тільки серед цих пацієнтів відповідні показники стали наближеними до норми. За результатами поглибленого вивчення простежена залежність між вираженістю змін ендотеліальної функції та тяжкістю ЕД.

Зокрема, при легкому ступені ЕД рівень ендотеліну-1 дорівнював  $1,3 \pm 0,5$ , середньому –  $2,4 \pm 0,6$ , тяжкому –  $3,5 \pm 0,4$  фмоль/мл ( $p < 0,05$ ). Отримані дані підтверджені також за порівняльним аналізом співставлення середніх величин посткомпресійного збільшення діаметру плечової артерії до та через місяць від припинення лікування (рис. 2).



**Рис. 2. Динаміка змін показників системної ендотеліальної дисфункції за період дослідження, %**

Примітка – \* достовірна різниця показників до лікування та 1 міс. після лікування,  $p < 0,05$ .

Як видно, на рисунку 2, до лікування значення показників практично однакові, не набули вони достовірної різниці й після терапії в I та II групах ( $7,5 \pm 2,1$  % та  $8,9 \pm 1,9$  %, ( $p > 0,05$ ) та  $8,2 \pm 1,7$  % та  $9,8 \pm 2,8$  %, ( $p > 0,05$ ) відповідно). Показники відсоткового збільшення діаметру плечової артерії після лікування були притаманні тільки хворим III та IV груп. Величини їх становили  $13,2 \pm 1,7$  % проти  $8,2 \pm 1,7$  % та  $15,7 \pm 3,1$  % проти  $8,2 \pm 2,2$  %, ( $p > 0,05$ ) відповідно. Варто підкреслити, що у 25 із 120 хворих (20,8 %) до кінця лікування вдалося збільшити посткомпресійний діаметр плечової артерії до нормальних величин, із них 67 % (17 пацієнтів) та 33 % (8) отримували лікування за варіантами схем IV та III груп спостереження.

Вищенаведені результати дозволяють об'єктивізувати переваги запропонованого комплексного лікування хворих на АГ, які мають ЕД, удосконаленого за рахунок розширення схем включенням аргініну та ЛВТ-терапії з фотовакuumною електростимуляцією, що зумовлено позитивним впливом препарату на патогенетичні ланки розвитку ЕД у хворих на АГ. Дані твердження підтверджують можливість реалізувати персоніфікований підхід до вибору схеми корекції сексуальних розладів у чоловіків, хворих на АГ в залежності від їх віку, клінічного перебігу гіпертензії, ступеня вираженості сексуальної активності.

### **4. Висновки**

У дослідженні наведено узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі – покращити якість діагностики сексуальних розладів у чоловіків, хворих на артеріальну гіпертензію, на основі визначення стану ендотеліальної функції артеріальних судин організму, стану кавернозних артерій та рівня пептиду ендотеліального походження з вазоконстрикторною дією в крові, що забезпечує підвищення ефективності лікування за допомогою персоніфікованого підходу до вибору адекватної схеми із запропонованих удосконалених варіантів, що має суттєве значення для урології.

1. Встановлено, що на фоні зменшення загальної кількості госпіталізованих з приводу артеріальної гіпертензії (на 17,3 % з 2011 по 2014 роки осіб) з однозначним зменшенням серед них чоловіків (на 21,4 % у 2014 р.) вірогідно зростає відсоток тих, хто має еректильну дисфункцію (з  $61,7 \pm 2,1$  % до  $67,2 \pm 2,3$  %), переважно в працездатному віці (середній вік  $43,4 \pm 2,5$  роки). Простежена лінійна залежність між віком та тяжкістю і тривалістю артеріальної гіпертензії, а також вираженістю еректильної дисфункції; у вірогідній більшості був легкий її ступінь –  $59,8 \pm 4,5$  %, середній мали –  $43,4 \pm 4,5$  %, тяжкий –  $5,8 \pm 2,1$  %.

2. Виявлено, що у 85,8% хворих на артеріальну гіпертензію із еректильною дисфункцією має місце погіршення стану ендотеліальної функції артеріальних судин, що підтверджено достовірним зменшенням ендотеліалізалежної вазодилатації плечової артерії ( $9,8 \pm 0,25$  % проти  $15,2 \pm 0,5$  % у контрольній групі), а також значним підвищенням рівня ендотеліну-1 сироватки крові (в середньому  $3,3 \pm 0,1$  проти  $0,115 \pm 0,2$  фмоль/мл у групі контролю);  $p < 0,05$ .

3. Підтверджено значення судинного компоненту в патогенезі розвитку еректильної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію у вигляді порушення локального кровоплину в статевому члені. Виявлено, що за наявності тільки артеріальної гіпертензії значення пікової систолічної швидкості вірогідно менше, ніж у практично здорових ( $35,5 \pm 1,9$  проти  $43,1 \pm 2,3$  см/с), тоді як у випадках поєднаної патології показник був удвічі меншим ( $21,4 \pm 3,4$  см/с);  $p < 0,05$ .

4. Обґрунтовано удосконалений комплекс діагностики ступеня тяжкості еректильної дисфункції у чоловіків із артеріальною гіпертензією, суть якого полягає у визначенні межових значень: зменшення приросту діаметру плечової артерії після компресії (на  $\leq 15\%$ ) максимальної систолічної швидкості кровоплину в кавернозних артеріях ( $\leq 25$  см/с), підвищенні рівня ендотеліну-1 сироватки крові в 1, 2, 3 рази від норми в залежності від клінічного перебігу.

5. Виявлена залежність позитивного результату лікування від ступеня артеріальної гіпертензії, вираженості порушення еректильної дисфункції та віку хворих. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією I та II ступенів ефективність за застосованими схемами складала  $65,3 \pm 1,6\%$  –  $61,4 \pm 1,6\%$  (II),  $75,8 \pm 1,4$  –  $71,2 \pm 1,5\%$  (III) та  $95,6 \pm 0,7$  –  $91,4 \pm 1,0\%$  (IV); при легкому та середньому ступені ЕД серед хворих II, III та IV груп спостереження через місяць лікування об'єктивізовані позитивні зміни, які в двох останніх набули достовірності (до лікування 14,2 балів, після – 24,1; до лікування 13,4 після – 25,0 балів, відповідно); у чоловіків до 40 років ефективність лікування в II-III групах складала  $95,2 \pm 1,9\%$ , 40 – 60 років –  $76,8 \pm 3,8\%$  та  $97,8 \pm 1,0\%$  і  $89,7 \pm 4,0\%$ , відповідно, в IV групі,  $p < 0,05$ .

6. Обґрунтований персоналізований підхід до вибору адекватної до віку чоловіків, ступеня артеріальної гіпертензії та вираженості еректильної дисфункції схеми лікування, що забезпечує досягнення максимальної корекції сексуальних порушень.

## 5. Практичні рекомендації

1. Для оцінки клініко-функціональних змін у чоловіків з сексуальними розладами, хворих на артеріальну гіпертензію доцільно в комплекс діагностичних методів включити дослідження судиннорухової функції ендотелію (за методикою D. Celejmajer) та визначення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові. Дані показники також можуть бути



використані як для прогнозування перебігу захворювання так і для моніторингу ефективності проведеної терапії.

2. Повноцінним та доступним методом діагностики та контролем за лікуванням чоловіків з еректильною дисфункцією хворих на артеріальну гіпертензію є кольорова доплерографія кавернозних артерій з індукцією ерекції з визначенням показників пікової систолічної швидкості, пікової діастолічної швидкості та індексу резистентності, що дає можливість визначити судинний компонент еректильної дисфункції, вибрати тактику та оцінити ефективність лікування таких хворих.

3. Для досягнення вираженого терапевтичного ефекту у лікуванні чоловіків з сексуальними розладами, хворих на артеріальну гіпертензію, доцільно включати в комплекс лікування препарат аргінін (тівортін) та сеанси терапії локальним від'ємним тиском з фотовакуумною електростимуляцією. Дозою, що рекомендується для аргініну є 4,2 % р-н (тівортіну) по 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 10 днів, а потім аргінін (тівортіну аспартат) всередину по 15 мл х 2 рази на добу ще 20 днів. Сеанси терапії локальним від'ємним тиском з фотовакуумною електростимуляцією на апараті «ЛОДАП» – через день по 10 хвилин, курсом лікування 15 процедур.

4. Застосування силденафілу, аргініну та терапії локальним від'ємним тиском з фотовакуумною електростимуляцією у чоловіків з сексуальними розладами хворих на АГ призводить до покращення перебігу захворювання є безпечним, доступним і не супроводжується побічними ефектами.

### **Список літератури:**

1. Верткин А. Л. Блокаторы рецепторов 1-го типа ангиотензина II и эректильная функция / А. Л. Верткин, Ф. А. Вилковський, А. С. Скотников // Здоровье мужчины. – 2011. – № 3. – С. 59-63.
2. Бойко М. І. Сучасні уявлення про механізм ерекції / М. І. Бойко // Урологія. – 2010. – № 1. – С. 99-104.
3. Бойко Н. И 2-ой международный конгресс по эректильной и сексуальной дисфункции / Н. И. Бойко // Здоровье мужчины. – 2010. – № 3. – С. 141-146.
4. Литвинець Є. А. Сучасні погляди на етіопатогенез та напрямки лікування сексуальних розладів у чоловіків хворих на артеріальну гіпертензію / Є. А. Литвинець, О. Р. Вінтонів // Галицький лікарський вісник. – 2011. – № 3. – С. 129-132.

5. Литвинець Є. А. Кольорова доплерографія, як метод обстеження сексуальних розладів у чоловіків з артеріальною гіпертензією / Є. А. Литвинець, О. Р. Вінтонів // Галицький лікарський вісник. – 2013. – № 1. – С. 34–36.

6. Литвинець Є. А. Дослідження ефективності комбінованого лікування еректильної дисфункції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Є. А. Литвинець, О. Р. Вінтонів // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – № 3. – С. 44–49.

7. Литвинець Є. А. Оцінювання функціонального стану ендотелію судин у чоловіків з еректильною дисфункцією на фоні артеріальної гіпертензії в процесі комбінованої терапії / Є. А. Литвинець, О. Р. Вінтонів // Здоров'я мужчини. – 2014. – № 2. – С. 116–119.

8. Lytvynets Ye. Combined Therapy of the Erectile Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension / Ye. Lytvynets, O. Vintoniv // The pharma innovation journal. – 2013. – Vol.2 № 9. – P. 10–13.

9. Lytvynets Ye. Effectiveness and safety of combined treatment of the erectile dysfunction in patient with arterial hypertension / Ye. Lytvynets, O. Vintoniv // British journal of science, education ad culture. – 2014. – № 1. – P. 326–330.

### References:

1. Vertkyn A. L. (2011) Blokatory retseptorov 1-ho typu anhyotenzyna II y erektylnaia funktsiia [Blockers of type 1 receptors of angiotensin II and erectile function] Men's health. – 2011, vol 3, pp. 59-63.

2. Boiko M. I. (2010) Suchasni uiavlennia pro mekhanizm ereksii [Modern understanding of the mechanism of erection] Urology –2010, vol 1, pp. 99-104.

3. Boiko N. Y. (2010) 2-oї mezhdunarodnyi konhress po erektylnoi y seksualnoi dysfunksii [2nd International Congress on Erectile and Sexual Dysfunction] Men's health. – 2010, vol 3, pp. 141-146.

4. Lytvynets Ye. A. (2011). Suchasni pohliady na etiopatohenez ta napriamky likuvannia seksualnykh rozladiv u cholovikiv khvorykh na arterialnu hipertenziiu. [Modern views on etiopathogenesis and trends of treatment of sexual disorders in men with arterial hypertension] Galician Medicinal Herald.– 2011, vol 3, pp. 129–132.

5. Lytvynets Ye. A. (2013) Kolorova doplerohrafiia, yak metod obstezhennia seksualnykh rozladiv u cholovikiv z arterialnoi hipertenziiu. [Color Doppler, as a method of examining sexual dysfunction in men with arterial hypertension]. Galician Medicinal Herald. – 2013, vol 1, pp. 34–36.

6. Lytvynets Ye. A. (2013) Doslidzhennia efektyvnosti kombinovanoho likuvannia erektylnoi dysfunksii u patsientiv z arterialnoi hipertenziiu. [The study of the effectiveness of combined treatment of erectile dysfunction in patients with arterial hypertension] Galician Medicinal Herald – 2013, vol 3, pp. 44–49.

7. Lytvynets Ye. A. (2014) Otsiniuvannia funktsionalnogo stanu endoteliu sudyn u cholovikiv z erektylnoi dysfunksiiu na foni arterialnoi hipertenzii v protsesi kombinovanoi terapii [Estimation of the functional status of vascular endothelium in men with erectile dysfunction against the background of arterial hypertension in the process of combined therapy] Men's health.– 2014, vol 2, pp. 116–119.

8. Lytvynets Ye. (2013) Combined Therapy of the Erectile Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension. The pharma innovation journal. – 2013. – 2(9): 10–13.

9. Lytvynets Ye. (2014) Effectiveness and safety of combined treatment of the erectile dysfunction in patient with arterial hypertension. British journal of science, education ad culture. – 2014. – 1: 326–330.

### **Перелік умовних скорочень:**

ЕФ – еректильна функція

ЕД – еректильна дисфункція

ЕФ – еректильна функція

ЕТ-1 – ендотелін-1

МІІФ(МІЕФ) – Міжнародна система бальної оцінки симптомів еректильної дисфункції

ЛВТ-терапія – терапія локальним від’ємним тиском з фотовакuumною електростимуляцією

АГ – артеріальна гіпертензія

PSV – пікова систолічна швидкість

IR – індекс резистентності

ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація

ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація

ФДЕ-5 – фосфодіестераза-5

**IMPLEMENTATION OF TUTORING  
AS THE EFFECTIVE PRACTICE OF INDIVIDUALIZATION  
OF THE MEDICAL STUDENTS' STUDYING ON LATIN LESSONS**

**ВПРОВАДЖЕННЯ ТЬЮТОРСТВА ЯК ЕФЕКТИВНОЇ  
ПРАКТИКИ ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ НАВЧАННЯ  
СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ НА ЗАНЯТТЯХ ЛАТИНСЬКОЇ МОВИ**

**Vorona Ivanna<sup>1</sup>**

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_4](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_4)

**Abstract.** Significant spread of ideas of developmental, personality-centred, problem-based and activity education in all of the world, as well as entertaining form of education and pedagogy of cooperation actualizes the necessity to revise the content of pedagogical activity. Changes in the educational model contributes to the promotion of the role of a teacher, who must perform educational and training functions as well as conduct pedagogical support of individual educational programs of subjects of study. Such may be the tutor activities, in which the tutor serves as a co-developer of educational projects and programs, consultant in the field of educational services, and combines the role of mentor and the designer of educational systems. Tutoring system of education, which originated in the British universities of Cambridge and Oxford, has attracted great attention. It is currently successfully operating in the leading educational institutions of England, the USA, Japan, Germany, France, Finland etc. The purpose of our study is to identify place, role and functions of the tutor within the framework of historical development as well as distinguish the tutor's activities from the activities of the teacher of traditional forms of education. To achieve the purpose must be implemented the following tasks: to provide an analysis of the experience in applying of the tutor education system in foreign countries and the possibilities of applying tutoring technologies in Ukraine; to reveal the theoretical foundations and scientific approaches to the concepts of “tutor”, to note the increasing

---

<sup>1</sup> Candidate of Philology, Assistant Professor of the Foreign Languages Department, SHEE “I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine”, Ukraine

## Implementation of tutoring as the effective practice of individualization...

relevance of tutoring in the conditions of internationalization of education in Ukraine; to identify the tutor's function; to offer pedagogical conditions for the development of the creative potential of medical students on the basis of using of technologies of tutor's support. The most important criteria of educational space which is created by the tutor and student are: implementation of the successful tutorial support learning, formation of the personality and way of life of the future specialist; diversity and variability of satisfaction of educational proposals; design and implementation of an individual educational and training program. Tutor should have the following competences in teaching methods: the formation of fundamental methodological knowledge and the ability to apply them in the process of professional activity; the ability to deal with pedagogical problems and perform tasks in the methodology of teaching subjects in higher educational institutions; assimilation of strategies for the implementation and using of information and communication technologies in the educational process; ability to design and project activity; ability to motivate learning activity; ability to manage project activities of students; motivation for continuous self-education and self-improvement.

### **1. Вступ**

Реформування національної системи освіти, що сьогодні здійснюється на засадах інтеграції до європейського освітнього простору, зумовлює зміни в системі підготовки майбутніх медиків. Адже сучасна конкурентоспроможна освітня система повинна ефективно й швидко виконувати замовлення суспільства й ринку праці на формування загальних і спеціальних компетентностей випускників вищих медичних навчальних закладів. Від цього залежать темпи й характер розвитку країни, її внутрішніх і зовнішніх суспільних відносин.

Концептуальні ідеї і стратегії модернізації сучасної освіти спрямовані на пошуки загальних засобів та механізмів розвитку єдиного світового простору, значущого як для міжнародних освітніх спільнот, так і для національних систем освіти. Розвиток системи освіти в Україні, аналіз закордонного досвіду вимагають постановки питання про впровадження нових форм і методів роботи із студентами, що сприятимуть їх особистісному розвитку. Значне поширення у всьому світі ідей розвиваючого навчання, особистісно-орієнтованої освіти, контекстного і модульного навчання, ігрових форм навчання актуалізувало потребу

в перегляді уявлень про зміст педагогічної діяльності і появі нових положень, ролей та функцій викладача.

За нашими спостереженнями, видається перспективною така форма організації навчально-виховної роботи у вищій і загальноосвітній школі, як діяльність тьютора та технологія тьюторства. У сучасних умовах розробляються методологічно-теоретичні засади тьюторства для задоволення освітніх потреб особистості, суспільства і країни.

Основи тьюторської діяльності, її форми і методи розкриті в роботах зарубіжних дослідників Дж. К. Бейлі, К. Блекбурн, Д. Бушсел, Р. Веджері, Е. Гордон, Л. Дейві, Ч. Кінгслі, Дж. К. Кітченса, Р. Дж. Марцано, Д. Макконнел, Дж. Міллер, М. Г. Мур, Д. Палфрейман, Р. Пеппі, Д. Пікеринг, Дж. Поллак, Д. Раунтрі, Е. Фінберг, Н. Фурбанк, Л. Харас, Дж. Хеуітт, Г. Хорст, К. Хібберт, Д. Еллсон, Т. Ковальова, Є. Колосова, П. Щедровицький, Г. Ястребова, а також українські вчені А. Бойко, Н. Дем'яненко, Т. Лукіна, М. Голубєва, А. Жулківська, О. Літовка, О. Попович, І. Семененко, Л. Семеновська, Н. Шалімова, Р. Шаран та ін. Але, на нашу думку, в педагогічній літературі недостатньо висвітлена проблема різноманітних ролей та функцій тьютора, шляхи впровадження тьюторства як ефективної практики індивідуалізації навчання студентів на заняттях латинської мови у медичних ВНЗ.

## 2. 3 історії впровадження тьюторської системи

Тьюторство є оксфордсько-кембриджським феноменом, який утвердився у двох славетних університетах Англії ще у XIV ст. Термін «тьютор», – педагог-наставник, походить від англійського “tutor” і латинського “tutor”, що означає «спостерігаю», «охороняю», «оберегаю», «підтримую», «підтримую» [19, с. 276]. Ці університети і є родоначальниками тьюторської моделі. У той час застосовувалася вільна форма навчання. Були професори, які читали лекції, були асистенти фахівців, які проводили заняття. І були такі люди, які кожному студенту допомогли побудувати його індивідуальну освітню програму – власне, тьютори. Вони допомагали студенту зробити правильний вибір.

У середньовічних університетах не було ніякого поділу на курси, факультети. Людина приходила і потрапляла – це дуже важливо для розуміння тьюторства – у неструктурований надмірний простір. Це був такий середньовічний аналог Інтернету. Студент прийшов, 20 професорів читають лекції, у кожного з них свій стиль – і можна ходити

куди захочеш. Зрозуміло, що всі лекції відвідати не можливо, значить, потрібно визначитися куди іти та у когось запитати: «А що вони читають?». Можна було скільки завгодно і куди завгодно ходити, перебирати лекції, змінювати курси... Університет обмежував студентів тільки вимогами, що пред'являються до іспитів, а ось спосіб і засоби, якими буде досягнуто відмінне знання предмета, залишалося на совісті студента. Виходячи з університету, фактично потрібно було для себе з усього, що там було, створити якийсь продукт. Можна вийти з університету магістром медицини, богослов'я або математики. Тобто у студента повинна була з'явитися індивідуальна сукупність поданої в університеті інформації. І ось з'явилася така людина – тьютор.

Спочатку це були так звані вічні студенти, які довгий час не йшли з університету, відвідували різні курси та лекції курси. Вони добре знали структуру університету, вимоги до навчання. І одного разу їм запропонували за невелику оплату допомагати студентам, вибудовуючи програму для них. Ось тоді вперше і виникла тьюторська педагогіка, з'явилися тьютори, призначенням яких було супроводжувати індивідуальну освітню програму. Потім це перейшло в систему загальної освіти, і в багатьох країнах тьютори поступово стали працювати у школах. Тьютор розглядався як посередник між університетом в особі професора і студентом. Це посередництво було життєво необхідно обом сторонам, тому що в той час найбільше цінувалася свобода, а вільному професору складно спіймати не менше вільного студента і навпаки. Тому тьютор виконував важливу і необхідну функцію для свого часу: він адаптував особисті переваги студента до вимог професора. Крім того, у тьютора було ще одне важливе завдання: він контролював процес самоосвіти студента.

З XVII століття тьютор отримує все більше освітніх функцій, стаючи головним «путівником» студента тернами навчального процесу: він радить студенту, які курси відвідати, допомагає йому скласти індивідуальний план занять і вирішити проблеми. Саме в XVII столітті тьюторство стало офіційним викладацьким «інститутом» і закріпилося як невід'ємна частина англійської освітньої системи: тьютор не тільки направляв студента і допомагав йому, а й готував його до складання іспитів. Н. Рибалкіна доводить, що сьогодні близько 90% занять у Оксфордському і 75% – у Кембріджському університетах проводяться тьютором [17, с. 331].

У Єлизаветградській гімназії, як і у всіх інших гімназіях Російської імперії, була посада наставника, який згідно з інструкцією 1871 року повинен був досконало вивчати свого вихованця, його характер, нахили, здібності й недоліки, здійснювати над ним постійну опіку, знати оточення, у якому він знаходиться.

Криза традиційної моделі організації радянської школи спонукала до пошуку шляхів утвердження сучасних варіантів індивідуалізації освіти. Так, зокрема, педагогічна громадськість України активно обговорювала досвід російських колег, які у 1989 році в Московській області розпочали експеримент з проблеми «Система роботи звільненого класного керівника». Його організатори запропонували розробки змісту діяльності «звільнених» класних керівників та шляхи організації їх навчання. У процесі експерименту й народилося поняття «педагогічна підтримка», яку мав здійснювати класний вихователь (тьютор). У 1990 році були розроблені «Концептуальні основи діяльності класного вихователя». Першими слухачами навчальних курсів стали представники семи регіонів Росії. Вони занурилися в особливу педагогічну структуру, що моделювала діяльність тьютора, роль якого виконував керівник групи. Такий підхід чітко окреслював головну функцію тьютора – надання захисту і допомоги дитині в процесі отримання освіти [8, с. 16].

Для того, щоб зміна педагогічної позиції випускників навчальних курсів не наштовхувалася на опір з боку їхніх колег, з 1992 року на курси почали запрошувати разом з класними вихователями і вчителів-предметників та керівників шкіл. Таким чином, були створені передумови для утвердження нової моделі індивідуальної педагогічної підтримки школи, де виникає новий культурно-педагогічний простір з умовами для саморозвитку кожного із членів цієї педагогічної системи [14, с. 222]. Згодом деякі російські вищі навчальні заклади, зокрема Красноярський державний університет, запровадили програми зі спеціалізації «тьютор-спеціаліст психолого-педагогічної підтримки», де навчання відбувається паралельно з основними спеціальностями.

Т. Пахомова, вивчаючи систему педагогічної підтримки, що існує у школах Прибалтики, виділяє наявних там чотири основні моделі діяльності тьютора:

1. Модель «експерт» – діти, які мають проблеми, направляються вчителями-предметниками до фахівців, наприклад, психолога, консультанта із конфіденційних питань, учителя-лікаря.



2. Модель «тьютор» – кожен учень протягом навчання в школі має свого особистого опікуна. Тьютор не обов'язково викладає в класі, де вчиться дитина, він опікає кілька десятків учнів з різних класів.

3. Модель «класний тьютор» – кожен клас має свого тьютора, який відповідає як за весь клас, так і за кожну дитину окремо. Класний тьютор проводить уроки у своєму класі, регулярно проводить бесіди, працює з батьками та вчителями.

4. Модель «секційно-групова» – класи отримують підтримку від групи вчителів. Навчання та педагогічна підтримка інтегровані в навчальний процес, а всі вчителі несуть відповідальність за вирішення особистісних проблем школярів [14, с. 223].

За різними назвами проглядається єдина сутність діяльності тьюторів, що полягає у наданні допомоги дитині при складанні індивідуального плану навчання, консультацій щодо її реальних можливостей і здібностей, рекомендацій для самостійного вирішення складних проблем.

Як зазначає Г. Беспалова, традиційна структура тьюторської системи за кордоном охоплює три компоненти: керівництво заняттями (кураторство), що забезпечує навчання студентів і роботу в канікулярний період; моральне наставництво, що передбачає супровід життя студента в університеті в найширшому розумінні цього слова; власне тьюторство, що провадить навчання студента протягом триместру або навчального року [2, с. 56].

В Україні тьюторських практик на кшталт європейських не виникло, натомість функціонував інститут наставників і гувернерів, а згодом – репетиторів. Проте їх не можна прирівнювати до тьюторів, які відстоювали цінності корпоративності, громадянського суспільства, відкритого освітнього простору, а не лише індивідуальний підхід до підопічного [8, с. 6].

Тьюторство як самостійне педагогічне явище в нашій країні почало оформлюватися й розвиватися наприкінці 90-х років минулого століття, у часи реформування всієї системи вітчизняної освіти. Відразу більшість науковців звернула увагу на діяльність педагога в умовах дистанційного навчання (Г. Молодих, Т. Койчева, В. Кухаренко, Н. Сиротенко). Т. Койчева вказує, що «тьютор – це нова спеціалізація професійної діяльності вчителя, що реалізується в умовах дистанційної форми навчання» [10, с. 8]. У своїх працях В. Кухаренко

зазначає тьютора ключовою фігурою дистанційного навчання; він синтезує та супроводжує ресурси для студента й забезпечує доступ до знань [11, с. 12].

Із 1994 року в Севастопольській школі-гімназії № 17 працюють куратори-тьютори. Одним із головних завдань їх роботи є створення умов для розвитку індивідуальних особливостей кожної дитини, формування у неї потреб до саморозвитку та самореалізації. Саме тьютор допомагає учням увійти в соціальне життя суспільства та адаптуватися до сучасних умов.

Запровадження тьюторства – це спроба по-іншому організувати просування учнів в освітньому просторі школи та поза нею, спроба наблизитися до конкретного учня з його мріями, проблемами, комплексами. Тьютор поступово засвоює якісно відмінну від попереднього досвіду роботи роль, що вимагає опанування технік самоорганізації, здатності брати на себе ініціативу в ситуації невизначеності, культивує парадоксального мислення тощо. Тьютор стає своєрідним взірцем, демонструючи учням певні орієнтації й техніки для самовдосконалення [6].

### **3. Поняття «тьютор», «тьюторство», «тьюторська система»**

Збільшення онлайн-курсів, постійна перебудова навчальних програм, нові форми навчання та використання прогресивних технологій – все це сьогодні розповсюджується з шаленою швидкістю. У цих умовах інформаційне середовище породжує нові професії. І тьюторство – одна з них. Так хто ж такий тьютор і що таке тьюторство?

У словнику «Термінологія в системі додаткової професійної освіти» значення терміна «тьютор» визначається як «особа, яка полегшує процес навчання, роль якої – бути знаючим партнером своїх слухачів» [1, с. 74].

Як зазначає Т. Ковальова, сучасна філософія освіти, спираючись на аналіз тенденцій розвитку людської цивілізації, фіксує посилення цінності індивідуального, зокрема й індивідуального освітнього шляху [9, с. 9–10]. Тому діяльність педагогів як тьюторів (тьюторська діяльність), що є педагогічною діяльністю з індивідуалізації освіти, спрямована на виявлення й розвиток освітніх мотивів та інтересів підопічного (учня, студента, слухача, групи осіб), на пошук освітніх ресурсів для створення індивідуальної освітньої програми, на роботу з освітнім

замовленням родини, на формування навчальної та освітньої рефлексії підопічного [8, с. 8].

Сьогодні тьюторська система розглядається як аспект загальної проблеми модернізації освіти (Н. Дем'яненко, Л. Семеновська, Є. Колосова, Н. Рибалкіна), як спосіб гуманітаризації педагогічної діяльності (Т. Ковальова, М. Черемних, С. Мануйлова), як спосіб розвитку пізнавального інтересу (С. Дудчик).

У наукових дослідженнях існує багато підходів до самих понять «тьютор» і «тьюторство». Найбільш поширеним із них є розуміння тьюторства як технології індивідуалізації освіти, що передбачає створення реальних умов для входження кожного суб'єкта з його прагненнями і можливостями в процес навчання, як управління ним своєю власною освітньою траєкторією. С. Змеєв розглядає тьютора як наставника, члена контингенту, що навчає дорослих людей, здійснює постійну допомогу одному або кільком дорослим у вирішенні питань організації навчання [7]. Російськими вченими Т. Ковальновою, Т. Лукіною тьюторство визначається як технологія індивідуального супроводу процесу освоєння певної діяльності [9, с. 15–19]. Дослідники Н. Костіна, Н. Рибалкіна звертають увагу на те, що, на відміну від учителя і викладача, які знають загальну мету та кінцевий результат, а також шляхи, які ведуть до нього, тьютор піклується про індивідуальне формування певного студента, про окремі, лише йому притаманні засоби навчання і виховання [12, с. 7–9].

Тьютори навчають за спеціальністю і виховують студентів у позааудиторний чи аудиторний час. Майбутні фахівці індивідуально, рідше невеликими групами (3–5 чол.) самостійно, під керівництвом тьютора працюють над певними завданнями, відповідають на запитання, аналізують проблемні ситуації, одержуючи необхідні поради, консультації.

Тьютор покликаний організовувати самовизначення, самоздійснення, самореалізацію людини в професії, надаючи допомогу в розробці індивідуальної освітньої парадигми, тобто забезпечує успішність індивідуальних професійних спроб [3]. Якщо мати на увазі тьютора медичної освіти, то це суб'єкт, що супроводжує особистісний і професійний розвиток майбутніх медиків протягом усього процесу їхнього навчання у ВНЗ.

Тьютором здійснюється пізнання і ведеться облік особливостей особистості студента при сприйнятті ним людини і світу, мети, моти-

вації навчання, розв'язання навчальних завдань. Тьютор намагається усунути фактори, що заважають навчанню, тобто нерозуміння викладачем студента, неврахування його інтелектуальних, фізіологічних і психологічних особливостей, поверхове чи традиційне про нього судження, труднощів особистісного становлення [3].

Багато дослідників зазначають, що в освіті сьогодні не відбувається головного – самовизначення особистості, тобто вибору себе в світі культури. Такі вчені як М. Мамардашвілі, І. Проскуровська, М. Суворов переконані, що освіта покликана культивувати техніку «проби себе і сил по встановленню того, як співвідноситься індивідуальна душа зі світом навколо» [13, с. 115]. Тому тьютори в педагогічній системі середньовічної Англії та інших країн супроводжували студента не лише в навчальному закладі, а вникали в його побут, відпочинок, допомагали в приватних індивідуальних заняттях. На початку головними в діяльності тьютора були функції виховні, поступово пріоритету набували освітні, а сьогодні – знову виховні.

На відміну від вчителя/викладача, який працює з одновікових або з різновікових колективом і всіх кудись рухає, всіх вчить чогось, тьютор – це специфічний педагог, який супроводжує до знань. Можна сказати, що є педагогіка, яка формує: приходить учитель/викладач і формує (у тебе цього не було – а ми зробимо). А є педагогіка, яка супроводжує – людина, яка потрапила в навчальний простір і так чи інакше в ньому буде якось рухатися (вчитися). Тому потрібен хтось, хто зможе супроводжувати цей рух, щоб він став більш усвідомленим і менш хаотичним. Ось такі педагоги і називаються тьюторами. Тьюторство здебільшого базується на ідеї сумлінності студента, що прагне знань, і тьютор підтримує та не дає згаснути цьому вогнику, підштовхуючи студента до нових вершин. Відмінність тьютора від викладача або лектора полягає в тому, що він прагне якнайбільше пізнати свого слухача, побачити його особисті цілі, прагнення, переваги, можливості, виявити пробіли і допомогти побудувати індивідуальну траєкторію навчання. Робота тьютора супроводжує навчальний процес «від і до»: залежно від потреби він або контролює, або підтримує, або й мотивує.

Головне завдання тьютора полягає у формуванні професійальної суб'єктності, здатної до власного майбутнього професійного саморуку, самоздійснення в професії завдяки своєму ресурсу, даному від природи і здобутому в процесі розвитку [3]. У зв'язку з цим тьютор у

## Implementation of tutoring as the effective practice of individualization...

ВНЗ покликаний включати студентів у різні види самостійної роботи, таких, як проектна, дослідницька, організаційна, самодіяльна та ін., що сприяють критичному розумінню ними своїх досягнень, усвідомленню невирішених проблем, постійному випробуванню в індивідуальній діяльності, її рефлексії, формулюванню власних завдань і корекції своїх дій. Оскільки тьюторство також є засобом неформальної передачі знань, формування умінь і навичок, сам тьютор змушений постійно розвиватися та вдосконалюватися, результатом його роботи можуть бути індивідуальні програми навчання студента, які підтверджуються, наприклад, піднесенням якості знань, що знаходить вираження у навчальному рейтингу студента.

Тьютор повинен бути не лише педагогом, а й психологом, соціологом, завдяки діяльності якого студент чи учень може визначити і знайти свою нішу в житті та творчості, тобто такого суб'єкта педагогічної діяльності, що об'єднує у формуванні людської індивідуальності загальне, соціальне, культурне й особистісно-індивідуальне. Таким чином, тьютор своїми професійними і людськими якостями сприяє піднесенню статусу вчителя, його виховної ролі, слугує прикладом професійної досконалості й відданості.

Дослідниця Н. Рибалкіна зазначає, що учневі і студенту потрібний провідник у навчанні й житті, в зв'язку з цим тьютор – посередник між загальнокультурним та індивідуальним, особистісним та корпоративним [15]. Тьютором може бути лише той, хто сам має міцні знання, досвід самовиховання і самоосвіти, що він і передає підопічному. Тьютор, на наше переконання, об'єднує не лише навчання, самовиховання, самотворення професіонала, а й здійснює формування його системи цінностей, всього способу життя, тобто слугує зразком. Своїм життєвим досвідом, мудрістю, глибиною розуміння політичних та соціально-економічних процесів у співвідношенні їх з конкретною особистістю тьютор мусить перерости за впливом на студента найавторитетнішого викладача, який часто концентрується лише на власному науковому інтересі. Між тьютором і студентом повинні бути морально-естетичні взаємини співробітництва та співтворчості.

На сьогодні значно зросла необхідність у тьюторстві для організації індивідуальної самостійної роботи студентів, обсяги якої з кожним роком збільшуються. У більшості ВНЗ індивідуальна самостійна робота майже пущена на самоплив. Через значне педагогічне наван-

таження викладачі несистематично заглиблюються у виконання студентами самостійної роботи. Самостійна робота повинна мати особистісну спрямованість, що включає найповніше врахування інтересів, можливостей і прагнень студентів, допомогу в організації її виконання, надання консультацій, порад, обліку й контролю професійних досягнень.

Автори посібника «Професійна підготовка викладача-тьютора: теорія і методика» [16] зазначають, що викладач-тьютор насамперед повинен володіти компетенціями з педагогіки, психології, методики викладання та дистанційного навчання. Серед педагогічних компетенцій дослідники вважають важливими такі: володіння технікою педагогічного спілкування й відповідними якостями особистості; уміння професійно брати участь у колективному процесі викладання; знання сучасних підходів до навчання та особливостей навчання у вищих навчальних закладах; володіння методами психолого-педагогічної діагностики, знання особливостей діяльності студентів та їх вікових характеристик; уміння аналізувати педагогічні ситуації, проектувати та планувати педагогічні дії; уміння організувати навчально-виховний процес, його регулювання та корекцію; позитивне ставлення, схильність, стійкий інтерес, готовність до педагогічної діяльності й розуміння сутності та значущості своєї професії; знання методів і форм навчання й виховання; засвоєння стратегій ефективної реалізації педагогічних технологій у навчально-виховному процесі й уміння розв'язувати задачі щодо їх проектування, супроводу й використання в умовах єдиного інформаційно-освітнього середовища; знання функцій і видів педагогічного оцінювання, володіння методами педагогічного оцінювання, уміння продемонструвати їх на конкретних прикладах, здатність до самооцінки [16].

Тьютор у своїй роботі з студентами використовує такі технології та методики: «кейс-навчання» (метод навчання, заснований на розборі практичних ситуацій), «портфоліо» (метод презентації освітніх результатів), «дебати» (метод організації публічної дискусії, в якій потрібно доказово аргументувати свою точку зору і спростувати протилежну) та ін. Для підлітків, в силу їх вікових особливостей, особливо важливі змагальні та комунікативні аспекти взаємодії з однолітками, що може стати окремим предметом рефлексії в роботі тьютора і тьюторанта. Форми роботи тьютора (консультації, індивідуальні та групові

семінари, тренінги) повинні застосовуватися з урахуванням віку і можливостей тьюторантів-підлітків. Тьюторський супровід (при реалізації його в будь-якої організаційної форми) завжди носить індивідуальний адресний характер, тому при його здійсненні та виборі відповідної форми, адекватної взаємодії з конкретним тьютором, повинні обов'язково дотримуватися гнучкість і варіативність.

#### **4. Тьюторство у системі вищої медичної освіти**

На сучасному етапі вищої медичної освіти в умовах створення європейського простору, одним із головних завдань вищих навчальних медичних заходів є підвищення якості підготовки кваліфікованих студентів-медиків з високим рівнем фахових знань, професіоналізму і конкурентоспроможності. У зв'язку з цим з кожним роком суттєво зростають вимоги до якості підготовки медичних працівників, які обумовлені потребами європейської вищої медичної освіти.

Покращення підготовки до професійної діяльності передбачає навчання студентів у розвитку індивідуальних здібностей, вмінні самостійного аналізу, відповідальності за прийняття рішення та уміння правильно організувати самостійну роботу [5].

Важлива роль у підготовці фахівців-медиків належить теоретичним кафедрам. Питання якісного поєднання теоретичної і практичної підготовки студентів-медиків вимагає пошуку новітніх форм та методичних підходів удосконалення навчального процесу, а також поєднання теоретичного матеріалу з практичними навичками та вміннями. Доцільним є створення оптимальних умов та ефективних прогресивних методів навчання і контролю знань як для студентів, так й для вдосконалення та підвищення кваліфікаційних навичок викладацького складу кафедр ВНЗ.

Важлива роль серед навчальних дисциплін доклінічної підготовки майбутніх медиків належить латинській мові. Сьогодні знання основ латинської граматики, спеціальної лексики й основного греко-латинського словотвору забезпечує професійну термінологічну компетентність спеціаліста, водночас значно підвищує його загальнокультурний рівень. Медичну освіту ХХІ ст. неможливо уявити без знання основ розгалуженої й постійно створюваної термінології. Латинські найменування лікарських засобів вживаються як офіційні в багатьох національних фармакопеях, у Міжнародній фармакопеї (Pharmacopoea

Internationalis) і виданнях Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ). В Україні латинською мовою виписуються рецепти. Латинська і старогрецька мови, є своєрідним будівельним матеріалом, основним джерелом становлення й поновлення термінологічних систем різних галузей науки, у тому числі фармації та медицини. Без обдуманого, обґрунтоване вивчення медичної термінології неможливо оволодіти тими поняттями, що використовуються у професійній діяльності майбутнього лікаря та забезпечують необхідну грамотність спеціаліста. Усвідомлене засвоєння термінів, виділення у них словотвірних морфем та розуміння їх значень дають можливість запам'ятовувати терміни, пояснювати значення навіть незнайомих слів, використовуючи знання основних терміноелементів та частотних фармацевтичних відрізків. Саме тому, метою вивчення латинської мови в сучасних медичних закладах освіти є підготовка спеціалістів, здатних свідомо й грамотно використовувати анатомо-гістологічну, фармацевтичну та клінічну латинську термінологію на практиці.

Вивчення латинської мови вимагає сприйняття великого об'єму інформації, яку необхідно детально запам'ятати, що досить ускладнює навчальний процес. Також слід підкреслити, що вивчення латинських медичних термінів супроводжатиме фахівця-медика весь професійний шлях. При вивченні цієї дисципліни у навчальний процес впроваджуються основні заходи міждисциплінарної інтеграції, зокрема усі теми занять інтерпретують на практично-орієнтовне навчання, як під час практичних занять, так і під час самостійної роботи студентів.

Підготовка та навчання на кафедрі іноземних мов потребує нової орієнтації педагогічного процесу, пов'язаного з використанням нових освітніх технологій і змісту професійної підготовки. Тому, насамперед, успіх навчально-виховної роботи на кафедрі цілком залежить від організованої взаємодії педагога із студентами [4]. Роль викладача у навчально-виховній роботі дуже важлива, адже він стає організатором та безпосередньо учасником учбового процесу. Реалізація особисто-орієнтовного підходу, що регламентує вимоги освітньо-професійних програм, призводить до змін у позиції викладача. Тому особистість викладача, його професіоналізм і авторитет мають пряме відношення до результатів успішного навчання, оскільки в цьому полягає стимулююча, організуюча та контролююча функція викладача [18].



## Implementation of tutoring as the effective practice of individualization...

У процесі тьюторської діяльності на кафедрі іноземних мов використовуються групи методів, що виділяються:

- за джерелом передачі і сприймання інформації: словесні, наочні, практичні, методи роботи з книгою та відеометод;
- за логікою передачі і сприймання інформації: індуктивні та дедуктивні;
- за рівнем самостійності: репродуктивний, проблемний, частково-пошуковий, дослідницький;
- за ступенем керівництва навчальною роботою: робота під керівництвом педагога та самостійна робота студентів без контролю педагога (домашні завдання).

Словесні методи тьюторської діяльності відзначаються поєднанням розширеного арсеналу усних методів (розповідь, повідомлення, бесіда, пояснення, лекція, консультація тощо) та письмових словесних методів (інструкції, оголошення, чат), що реалізуються в режимі on- та of-line. Наочні методи тьюторської діяльності важко уявити без використання мультимедіа (мультимедійні презентації, перегляд відеоматеріалів). Практичні методи навчання з тьюторським супроводом можуть включати в себе усні та письмові вправи, завдання з використанням комп'ютерних тренажерів, віртуальних програм тощо. Традиційний метод роботи з підручником використовується повною мірою в поєднанні з використанням електронних навчальних ресурсів.

Кафедрою іноземних мов Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського тьюторські заняття застосовуються як форма індивідуально-групової роботи викладача (у мікрогрупах по 4–5 студентів). Групова робота посилює фактор мотивації та взаємної інтелектуальної активності, завдяки співконтролю підвищує ефективність пізнавальної діяльності студентів. На тьюторських заняттях відбувається групова самоперевірка з наступним консультуванням (корекцією) викладачем. В основі – історично апробований принцип педагогічного супроводу студентів. Крім того на кафедрі активно діє робота наукового гуртка, де саме тьюторство є провідним в організації і контролюванні самостійної роботи студентів. Тьюторські заняття сприяють поглибленню і розширенню знань, формуванню інтересу до пізнавальної діяльності, оволодінню прийомами процесу пізнання, розвитку пізнавальних здібностей. Вони проводяться з використанням опорних дидактичних матеріалів, спрямованих на коригування

наукової роботи студентів і підвищення її якості. Колективом кафедри іноземних мов розроблено варіативні моделі тьюторських занять, які базуються на системних завданнях для самостійної роботи, визначеній тематиці наукових рефератів, есе, доповідей, тестових модулів, комплексних контрольних роботах. У залежності від цього визначено три рівні самостійної діяльності студентів: репродуктивний (тренувальний), реконструктивний і творчий (пошуковий). Успішне виконання самостійної роботи забезпечується за умови вмотивованості, чіткої постановки пізнавальних завдань, підбору методів, обсягу роботи, встановлення видів консультаційної допомоги (настановні, тематичні, проблемні консультації), критеріїв оцінки, видів і форм контролю.

Серед перспективних напрямів розвитку тьюторства: створення комплексу навчальних і навчально-методичних посібників для виконання самостійної роботи, розроблення системи інтегрованих між-кафедральних завдань, розвиток колегіальних відносин викладачів і студентів, розробка завдань, які передбачають нестандартні рішення, заміна більшої частини сталих форм практичних занять тьюторськими, а отже, забезпечення індивідуального супроводу (індивідуалізації навчання) у професійній підготовці майбутніх студентів-медиків.

Колективом кафедри розроблені робочі зошити, які містять навчально-методичні та навчально-практичні матеріали для студентів. У цих зошитах студенти повинні фіксувати основні латинські медичні терміни за поданими темами, виконати різноманітні завдання на вивчення термінології та граматики латинської мови. Також у зошитах міститься додаткова інформація про походження термінів, таблиці, схеми, що покращує ефективність самостійного засвоєння медичних термінів.

Важливим компонентом у системі підготовки майбутніх медиків до комунікативної діяльності є набуття навичок самостійної роботи. Цей процес передбачає створення підґрунтя для подальшого самовдосконалення рівнів володіння такими комунікативними вміннями, як: 1) застосування набутих знань та навичок, варіантів розв'язків, прийомів спілкування в умовах нової комунікативної ситуації; 2) знаходження розв'язків для нової комунікативної ситуації крізь призму комбінування попередньо засвоєними ідеями, знаннями а прийомами; 3) створення нових методів для пошуку розв'язків конкретної комунікативної ситуації. Також, педагогічною умовою формування іншомовної комунікативної компетентності вважаємо індивідуалізацію навчання завдяки впровадженню академіч-

## Implementation of tutoring as the effective practice of individualization...

ного консультування (тьюторства) та системи практичних комунікативних завдань, спрямованих на розвиток компонентів досліджуваної компетентності (лінгвістичної, мовленнєвої та соціокультурної).

Ще однією складовою індивідуалізації навчального процесу на кафедрі іноземних мов є вирішення системи творчих завдань, спрямованих на розвиток лінгвістичної, мовленнєвої та соціокультурної компетентності майбутніх лікарів. Метод творчих завдань, які виступають активним засобом роботи мислення, напруження пам'яті, актуалізації накопичених знань, є основним у процесі формування компонентів іншомовної комунікативної компетентності. Певна послідовність творчих завдань зумовлюється рівнем їх складності, який співвідноситься з певним етапом навчально-пізнавального процесу. Тому спочатку студентам пропонується виконання репродуктивних завдань, далі – завдань реконструктивно-варіативного характеру, які вимагають визначення власних прийомів та засобів роботи над ними (самостійний пошук шляхів і варіантів розв'язання поставленого навчального завдання; незвичайні умови роботи над завданням; використання раніше набутих знань у нових умовах), а наприкінці здійснюється виконання творчих завдань. Творчі завдання можуть бути представленими у вигляді проблемних ситуацій, рольових та ділових ігор, конкурсів, змагань та інших завдань з елементами зацікавленості. Під час виконання творчих завдань враховуються індивідуальні особливості студентів. Диференціація проявляється у рівні складності завдань, які вони виконують, рівні допомоги з боку викладача, або наданні їм повної самостійності.

Тьюторський супровід на кафедрі іноземних мов – це педагогічна діяльність направлена на індивідуалізацію освіти, спрямована на виявлення і розвиток освітніх мотивів та інтересів студентів, пошук освітніх ресурсів для створення індивідуальної освітньої програми, на формування навчальної та освітньої рефлексії студента.

## **5. Висновки**

Проаналізувавши викладений матеріал, ми приходимо до висновку, що розвиваючи концепцію тьюторство можемо прийти до кардинально нового проекту освітнього процесу, заснованого на формуванні та розвитку людини як особистості в умовах взаєморозуміння та підтримки.

Завдання тьюторської діяльності – якісне забезпечення, контроль і супровід індивідуального навчання студентів. Іншими словами, тью-

тор – це персональний куратор: він коригує і контролює процес засвоєння знань, допомагає спланувати комфортний розклад і вирішити інші організаційні моменти, ефективно направляє і наставляє свого підопічного, мотивує і залучає до процесу навчання, активно стежить за прогресом, дає розгорнуті рецензії і оцінює результат. Тьютор – предметний експерт і займається, перш за все, закріпленням і застосуванням студентами отриманих знань і навичок на практиці, дає індивідуальні консультації, коригує непродуктивну роботу, організовує і керує груповою взаємодією, дає зворотний зв'язок, здійснює поточний контроль знань.

Основною метою тьюторства є формування навичок самоосвіти та творчого розв'язання професійних завдань, навчання ефективним прийомам розробки та реалізації дослідницьких проектів у різних сферах практичної діяльності студентів. Тому ця форма організації навчального процесу передбачає проведення здебільшого індивідуальних консультацій, використання проектних й ігрових методик, запровадження інформаційних і кейс-технологій.

### Список літератури:

1. Беков Х. А. (2001) Терминология в системе дополнительного педагогического образования: словарь. Москва: ИПК госслужбы.
2. Беспалова Г. М. (2007) Тьюторское сопровождение: организационные формы и образовательные эффекты. Директор школы, №. 7, С. 51–58.
3. Бойко А. М. Тьюторство як засіб задоволення освітніх потреб особистості, країни і суспільства. Педагогічні науки: зб. наук. праць. Полтава, №. 1. С. 4–12.
4. Волосовець О. П. (2005) Питання якості освіти у контексті впровадження засад Болонської декларації у вищій медичній школі. Медична освіта, №. 2, С. 12–16.
5. Гришук М. І., Стовбан І. В., Князевич-Чорна Т. В. (2011) Формування пізнавальної активності студентів відповідно до вимог кредитно-модульної системи. Світ медицини та біології, №. 4, С. 154–155.
6. Громовий В. (2010) Індивідуальний педагогічний супровід учнів [Електронний режим]. Режим доступу: <http://osvita.ua/school/upbring/1240/?list=0>. Accessed: 05.03.2018.
7. Змеев С. И. (1999) Основы андрагогики: Учебное пособие для вузов. Москва: Наука.
8. Ковалева Т. М. (2010) Материалы курса «Основы тьюторского сопровождения в общем образовании»: лекции 1–4: учебно-методическое пособие. Москва: Педагогический университет «Первое сентября».
9. Ковалева Т. М., Кобыща Е. И., Попова (Смолик) С. Ю., Теров А. А., Чередилина М. Ю. (2012) Профессия «тьютор». Москва–Тверь: «СФК-офис».
10. Койчева Т. І. (2004) Підготовка майбутніх учителів гуманітарних спеціальностей як тьюторів для системи дистанційної освіти автореф. дис. на

здобуття наук. ступеня канд. пед. наук: спец. 13.00.04 «Теорія і методика професійної освіти». Одеса.

11. Кухаренко В. М., Сиротенко Н. Г., Молодих Г. С., Твердохлебова Н. Є. (2005) Дистанційний навчальний процес: навч. посібник. Київ: Міленіум.

12. Лукіна Т. О. (2008) Тьютор. Енциклопедія освіти. – Київ.

13. Мамардашвили М. К. (2002) Современная европейская философия (XX век). Логос, No. 3, С. 115-118.

14. Пахомова Т. (2012) Шляхи впровадження тьюторської системи освіти у зарубіжних країнах. Проблеми підготовки сучасного вчителя, Вип. 1, №. 5, С. 220-224.

15. Рыбалкина Н. (2005) К истории тьюторства. Тьюторство: концепции, технологии, опыт. Юбилейный сборник, посвященный 10-летию тьюторских конференций. Томск: Принт.

16. Сисоева С. О., Осадчий В. В., Осадча К. П. (2011) Професійна підготовка викладача-тьютора: теорія і методика: навч.-метод. посібник. Київ-Мелітополь: ТОВ «Видавничий будинок ММД».

17. Университетское образование в Великобритании. – Москва, 1998.

18. Філоненко М. М. (2008) Психологія спілкування: підручник. Київ: Центр учбової літератури.

19. Чуракова Л. П. (2009) Українсько-латинський та латинсько-український словник. Київ: Чумацький шлях.

### References:

1. Bekov Kh. A. (2001) Terminologiya v sisteme dopolnitel'nogo pedagogicheskogo obrazovaniya: slovar' [Terminology in the system of additional pedagogical education: dictionary]. Moscow: The Public Administration Institutes of Advanced Training. (in Russian)

2. Bepalova G. M. (2007) T'yutorskoe soprovozhdenie: organizatsionnye formy i obrazovatel'nye efekty [Tutorial support: organizational forms and educational effects]. Director of school, no. 7, pp. 51-58. (in Russian)

3. Bojko A. M. (2010) Tjjutorstvo jak zasib zadovolennja osvitnikh potreb osobystosti, krajiny i suspilstva [Tutoring as a means of meeting the educational needs of the individual, country and society]. Pedagogical sciences: Collection of scientific works. Poltava, no. 1. pp.4–12. (in Ukrainian)

4. Volosovec O. P. (2005) Pytannja yakosti osvity u konteksti vprovadzhennja zasad Bolonskojki deklaraciji u vyshnij medychnij shkoli [Issues of the education quality in the context of implementation of the Bologna Declaration principles at the Higher Medical School]. Medical education, no. 2, pp. 12-16. (in Ukrainian)

5. Ghryshhuk M. I., Stovban I. V., Knjazevych-Chorna T. V. (2011) Formuvannja piznavalnoji aktyvnosti studentiv vidpovidno do vymogh kredytno-modulnoji systemy [Formation of the students cognitive activity in accordance with the credit-module system requirements]. World of Medicine and Biology, no. 4, pp. 154-155. (in Ukrainian)

6. Ghromovj V. (2010) Indyvidualjnyj pedagghoghichnyj suprovod uchniv [Individual pedagogical support of students]. Retrieved from: <http://osvita.ua/school/upbring/1240/?list=0>. Accessed: 05.03.2018. (in Ukrainian)

7. Zmeev S. I. (1999) Osnovy andragogiki: Uchebnoe posobie dlya vuzov [Fundamentals of Andragogy: Textbook for universities]. Moscow: Nauka [Science]. (in Russian)
8. Kovaleva T. M. (2010) Materialy kursa «Osnovy t'yutorskogo soprovozhdeniya v obshchem obrazovanii»: lektsii 1–4: uchebno-metodicheskoe posobie [Course materials «Fundamentals of tutoring in general education»: lectures 1-4: educational-methodical manual]. Moscow: Pedagogical University «Pervoe sentyabrya [First of September]». (in Russian)
9. Kovaleva T. M., Kobysheva E. I., Popova (Smolik) S. Yu., Terov A. A., Cheredilina M. Yu. (2012) Professiya «t'yutor» [«Tutor» profession]. Moscow-Tver: «Sfk-Ofis». (in Russian)
10. Kojcheva T. I. (2004) Pidghotovka majbutnikh uchyteliv ghumanitarnykh special'nostej yak t'jutoriv dlja systemy dystancijnoji osvity [Training of future humanities teachers as tutors for the system of distance education]. (PhD Thesis), Odesa. (in Ukrainian)
11. Kukhareno V. M., Syrotenko N. Gh., Molodykh Gh. S., Tverdokhljebova N. Je. (2005) Dystancijnyj navchal'nyj proces: navch. posibnyk [Distance education: manual]. Kyiv: Millennium. (in Ukrainian)
12. Lukina T. O. (2008) T'jutor [Tutor]. Encyklopedija osvity [Education Encyclopedia]. – Kyiv. (in Ukrainian)
13. Mamardashvili M. K. (2002) Sovremennaya evropejskaya filosofiya (XX vek) [Modern European Philosophy (XX cen.)]. Logos, no. 3, pp. 115-118. (in Russian)
14. Pakhomova T. (2012) Shljakhy vprovadzhenja t'jutors'koji systemy osvity u zarubizhnykh krajinakh [Ways of introducing of the tutor education system in foreign countries]. Problems of the modern teacher preparing, vol. 1, no. 5, pp. 220-224. (in Ukrainian)
15. Rybalkina N. (2005) K istorii t'yutorstva [K istorii t'yutorstva]. T'yutorstvo: kontseptsii, tekhnologii, opyt. Yubileynyj sbornik, posvyashchennyj 10-letiyu t'yutorskikh konferentsiy [Tutoring: concepts, technologies, experience. Jubilee collection dedicated to the 10th anniversary of tutor conferences]. Tomsk: Print. (in Russian)
16. Sysojeva S. O., Osadchij V. V., Osadcha K. P. (2011) Profesijna pidghotovka vykladacha-t'jutora: teorija i metodyka: navch.-metod. posibnyk [Professional training of teacher-tutor: theory and methodology: teaching method. manual]. Kyiv-Melitopol: LLC Vydavnychi budynok MMD [Publishing House of the Melitopol City Printing House]. (in Ukrainian)
17. Universitetskoe obrazovanie v Velikobritanii [University education in the UK]. – Moscow, 1998. (in Russian)
18. Filonenko M. M. (2008) Psykholohija spilkuvannja: pidruchnyk [Psychology of communication: textbook]. Kyiv: Center for Educational Literature. (in Ukrainian)
19. Churakova L. P. (2009) Ukrajins'ko-latyns'kyj ta latyns'ko-ukrajins'kyj slovnyk [Ukrainian-Latin and Latin-Ukrainian Dictionary]. Kyiv: Chumatskyi shliakh [Milky Way]. (in Ukrainian)

**OPTIMIZATION OF COMORBIDE PATHOLOGY DIAGNOSTICS:  
HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2  
BASED ON THE EVALUATION OF CARDIAC HEMODYNAMICS  
AND METABOLIC DISORDERS**

**Zlatkina Vira<sup>1</sup>**

**Shalimova Anna<sup>2</sup>**

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_5](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_5)

**Abstract.** The aim is to study morpho-functional state of the heart and vascular wall of the common carotid artery, verify the type of left ventricle remodeling in patients with hypertension (HTN) and type 2 diabetes (DM2T) and without it, to explore transmitral blood flow indices of the left ventricle and to clarify the severity of diastolic dysfunction in patients with combination of HTN and DM2T, to make a comparative evaluation of cardiohemodynamic disorders and disorders of carbohydrate metabolism, to determine the dynamic changes in indices of oxidative stress, antioxidant protection, to assess adipokines levels, proinflammatory cytokines, to identify possible correlations between the balance of hormones of adipose tissue, inflammatory markers and indicators of carbohydrate metabolism, anthropometric data and indicators of intracardiac hemodynamics, markers of endothelial dysfunction.

**Material and methods.** Depending on the presence of DM2T, patients were divided into three groups. In the first group with HTN 20 patients with DM2T were included. Among them, there were 11 (55 %) women and 9 (45 %) men. The second group consisted of 20 patients with exclusively HTN. Among them, there were 10 (50 %) women and 10 (50 %) males.

The control group included 10 practically healthy people (6 men (60%) and 5 women (40 %) of representative age and sex as the main group. According to the set goal, we analyzed clinical features, metabolic and cardiovascular disorders at different course of HTN and DM2T. For this purpose, all patients were examined by a single program, which included:

---

<sup>1</sup> Professor of Clinical Pharmacology and Internal Medicine,  
Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> Postdoctoral Researcher,  
Medical University of Gdansk, Poland

physical (blood pressure (BP), body mass index (BMI), clinical, biochemical (glucose, insulin levels, HOMA-IR, hormonal (leptin, adiponectin), proinflammatory markers (tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), oxidative stress and antioxidative system parameters, and instrumental methods (ultrasound parameters of the carotid artery and the heart) of research.

**Results and Conclusions.** Prognostically unfavorable variants of hypertrophic remodeling of left ventricle are determined in patients with HTN and DM2T – concentric (65,3 %) and eccentric (17,01 %) types of left ventricle hypertrophy, whereas in HTN patients without comorbidities there are no statistically significant differences. The progression of diastolic dysfunction is identified with combination HTN and DM2T, which is confirmed by indicators of blood flow in pseudonormal 14, 5 % of patients, higher values of E/A – integral indicator of diastolic function of the LV, while patients with exclusively HTN diastolic dysfunction is presented only by initial changes in the form of excited relaxation. Specific feature of patients with concomitant HTN and DM2T in comparison with patients of HTN are higher values intima-media thickness (TIM), with increased carbohydrate metabolism (blood glucose index and HOMA-IR), confirming the aggressive vascular remodeling in this disease. Pronounced activation of prooxidant system simultaneously with a depressed antioxidant defense system can be observed in patients with the combination of HTN and DM2T, as evidenced by significantly higher malondialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC) ( $38,7 \pm 0,08$  nmol/ml and  $40,0 \pm 0,050$  nmol/ml, respectively) while decreases of superoxide dismutase (SOD) and catalase (Cat) ( $41,9 \pm 0,061$  u/mg Hb min and  $0,162 \pm 0,018$  u/mg Hb min, respectively) compared with exclusively HTN ( $p < 0.001$ ). In patients with HTN and DM2T, hyperleptinemia and hypoadiponectinemia were identified, the severity of which depends on the anthropometric indices (BMI). The effect of hyperleptinemia on the severity of IR with the growth of BMI is confirmed by the correlations between the increasing levels of leptin, insulin and increased HOMA-IR. The role of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 in the formation of endothelial dysfunction (ED), and disorders of carbohydrate metabolism in patients with HTN and DM2T was confirmed, increasing levels of which is associated with increases of TIM, index HOMA-IR, fasting glucose and BMI.

This research optimized differentiated approaches to the diagnosis of patients with HTN and DM2T – based on the study of anthropometric, car-



dioghemodynamic, carbohydrate metabolism, proinflammatory markers, adipose tissue hormones and oxidative stress and antioxidant defense in the aspect of the development of comorbidity. It is promising for improving the diagnosis of metabolic disorders and as early as possible preventing cardiovascular complications and reducing mortality in the presence of comorbid pathology.

### **1. Introduction**

At the turn of the century hypertension (HTN) remains one of the most common diseases not only in our country but in the world [1, p. 3-288; 2, p. 975]. HTN is one of the major risk factors of atherosclerosis, of cardiovascular, cerebral and renal complications, and mortality [2, p. 1-8]. It should be noted that atherogenic classes of lipoproteins are potentially proinflammatory factors, and thus increase the likelihood of developing HTN and the occurrence of cardiovascular accidents[3, P.40]. Modern strategy for modification of cardiovascular risk pays great attention to the condition of lipid metabolism, the cause of dyslipidemia [4, p. 1-87]. In addition, it should be noted that the metabolism of carbohydrates and its relationship with immunoinflammatory markers, endothelial function, are no less important than the increase in blood pressure (BP) [5, p. 54-59]. HTN is detected in almost 80% of patients with diabetes mellitus type 2 (DM2T). In the long HTN due to chronic reduction in peripheral blood flow, tissue sensitivity to insulin is decreased with subsequent development of DM2T. Diabetes and HTN, regardless of what comes first, mutually aggravate the severity of the disease. Patients with disorders of carbohydrate metabolism and HTN very often suffer from excess weight and obesity. In turn, the obesity as a distinct disease of metabolism, is associated with hyperinsulinemia and IR [6, p. 1-416]. The pathogenesis of insulin resistance (IR) is heterogeneous in nature and due to the presence of a number of factors: genetic, sex, age, hormonal influences, and so on [7, p. 35-40]. Over the past few years an idea emerged that, adipose tissue is not only a passive form for the accumulation of excess energy, but also is actively involved in the life of the body. The discovery that adipocytes express and enhance the secretion of a large number of proteins and other molecules, including a number of hormones adipokines with various local, peripheral and central effects allowed to consider adipose tissue from a different angle [8, p. 432; 9, p. 122-164]. These effects affect the metabolic processes, the formation of oxidative stress, disorders of the cardiovascular system, etc.

There is evidence that one of the leading mechanisms in the progression of HTN in patients with DM2T is that the hypertrophy of adipocytes leads to overproduction of angiotensinogen and angiotensin-II, which induce systemic vasoconstriction, and direct retention of sodium and water, leading to increased BP [9, p. 67-71; 10, p. 136-149].

Therefore, success in controlling HTN combined with DM2T depends on the clarification of the key pathogenetic mechanisms of development of both diseases and their complications.

## **2. The purpose of the study**

1. To study morpho-functional state of the heart and vascular wall of the common carotid artery, the type of left ventricle remodeling in patients with HTN and DM2T and without it.

2. To explore transmitral blood flow indices of the left ventricle and to clarify the severity of diastolic dysfunction in patients with combination of HTN and DM2T.

3. To make a comparative evaluation of cardiohemodynamic disorders and disorders of carbohydrate metabolism in patients with HTN in the presence and absence of DM2T.

4. To determine the dynamic changes in indices of oxidative stress, antioxidant protection with combination HTN and DM2T, and exclusively in patients with HTN.

5. To assess the levels of adipokines, proinflammatory cytokines in the studied groups and find out their influence on the progression of insulin resistance in HTN patients and in combination with DM2T.

6. To identify possible correlations between the balance of hormones of adipose tissue inflammatory markers and indicators of carbohydrate metabolism, anthropometric data and indicators of intracardiac hemodynamics, markers of endothelial dysfunction.

## **3. Material and methods**

According to the goal in the process of study, 40 patients with stage II hypertension I-II degrees were selected and examined.

Depending on the presence of DM2T, patients were divided into three groups. In the first group with HTN 20 patients with type 2 diabetes were included. The mean age was  $(56,0 \pm 5,5)$  years. Among them, there were 11 (55 %) women and 9 (45 %) men.

## **Optimization of comorbid pathology diagnostics: hypertension and...**

---

The second group consisted of 20 patients with exclusively HTN. The mean age was  $(57,2 \pm 5,2)$  years). Among them, there were 10 (50 %) women and 10 (50 %) males.

The control group included 10 practically healthy people (6 men (60%) and 5 women (40 %) of representative age (average age in men and women respectively:  $55,2 \pm 3,5$  and  $54.8 \pm 4.2$  years) and sex as the main group.

According to the set goal, we analyzed clinical features, metabolic and cardiovascular disorders at different course of HTN and DM2T. For this purpose, all patients were examined by a single program, which included: physical, clinical, biochemical, hormonal and instrumental methods of research.

The study excluded patients with refractory and symptomatic hypertension; high functional class of chronic heart failure (CHF) (3-4 functional class according to NYHA); DM1T, acute or chronic inflammatory diseases; patients who have suffered acute myocardial infarction or acute ischemic stroke less than 6 months prior to screening; patients who have a history of having abused alcohol, mental illness; people who did not wish to give voluntary informed consent for participation in the study; as well as patients who anticipated high probability of violations of the study Protocol, people who are not citizens of Ukraine.

Anamnestic survey established the existence of any allergic reactions to antihypertensive, hypolipidemic and hypoglycemic drugs.

All patients with HTN who were selected for the study received basic therapy according to the latest recommendations for treatment of HTN. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus was carried out on the basis of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2015). Abdominal obesity (AO) was diagnosed when the waist circumference/ in men 102 cm, women 88 cm or more, and when waist circumference/ thighs circumference was  $> 0,85$  in women and  $> 0,93$  men. Based on anthropometric measurements, we calculated the body mass index (BMI) and the degree of obesity according to the criteria of International Diabetes Federation (IDF, 2005 p.) based on the calculated BMI by the formula Quetelet:

$$\text{BMI} = \text{body weight (kg)} / \text{height}^2 (\text{m}^2)$$

BMI within  $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$  were assessed as normal,  $25$  and  $29,9 \text{ kg/m}^2$  as overweight,  $30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$  as obesity I degree,  $35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$  – obesity II degree, over  $40,0 \text{ kg/m}^2$  – obesity III degree.

Measurements of systolic (SBP) and diastolic (DBP) pressure were determined as the arithmetic mean value after BP measurements, carried out three times at the intervals of 2 minutes at rest in the sitting position of the patient standard sphygmomanometer. Heart rate (HR) was determined directly after the second measurement of BP.

At the stage of screening the assessment of the morpho-functional state of the myocardium was conducted on the unit Toshiba – SSH – 60 A (Japan) according to standard methods in M and B modes with the recommendations of the American Society of Echocardiography.

Biochemical studies were performed on the analyzer “Humalyser 2000” (“Human”, Germany). The concentration of serum glucose fasting blood was determined by glucoseoxidase method using a standard set of reagents “Kit for determination of glucose in biological fluids, the glucose oxidase test” (“FST Diagnostics”, Ukraine) on the spectral colorimeter “Spekol-P” (Germany) at a wavelength of (500 – 550) nm. To determine the content of immunoreactive insulin fasting (basal value) used monofermentation method was used with a set of reagents “InsulinELISA” (“DRG-Diagnostics”, Germany) on a multi-channel Scrophulariaceae (“Humareader”, Germany).

The assessment of insulin resistance (IR) was carried out using the HOMA index (Homeostatic Model Assessment) calculated according to the formula:

$$\text{HOMA} = \text{insulin (mUn/ml)} \times \text{fasting glucose (mmol/l)} / 22,5$$

At the level of HOMA – IR more than 2.77, IR was diagnosed.

The functional state of the adipose tissue was evaluated on the content of leptin and adiponectin in the serum. Leptin and adiponectin levels were determined by enzyme immunoassay with sets of reagents Leptin (Leptin ELISA” (“DRG Diagnostics”, Німеччина), Human Adiponectin ELISA BioVendor (Czech Republic). Optical density measurement was carried out at the photometer-analyzer Humareader (Germany). Measurements of the concentration of TNF- $\alpha$ , IL-6 in the serum of patients were performed using a set of reagents for immunoassay determination in the serum (“Vector – best”, Russia). The state of the prooxidant system was evaluated according to the levels of the molecular products of the LP – DK and MDA, and the state of the enzymatic system of antioxidant protection – by the activity of SOD and Kat during spectrophotometry on a Hitachi U-1900 spectrophotometer (Japan).

### **4. Instrumental studies**

The condition of intracardiac hemodynamics was evaluated by a conventional method with the calculation of end-diastolic (EDS) and end-systolic (ESS) size and volume (EDV and ESV) of left ventricle (LV). The thickness of the posterior wall of the LV (LVPWT) and interventricular septum (TIVS) in diastole; the mass of the LV myocardium (LVMM) according to the Penn Convention formula. The index of LVMM was calculated as the ratio of left myocardium mass to the body surface area (criteria of LV hypertrophy was considered  $LVMM > 125 \text{ g/m}^2$  in men and  $> 110 \text{ g/m}^2$  in women).

Diastolic LV function was assessed according to the nature of transmitral blood flow by doppler Echocardiography from apical approach in 2- and 4-chamber images of the heart. In pulsed mode, we analyzed the ratio of the velocities of early and late diastolic filling (E/A).

Geometric model of the LV was determined with the evaluation of remodeling types. Phase structure of the LV miocardia and determining the speed characteristics of blood flow were assessed in synchronization with the electrocardiogram (ECG): duration of flow (LVDF), acceleration time (ATLV), maximum (Vmax), mean velocity (Vav) flow, electromechanical systole of the left ventricle (LVEMS).

Research of TIM of carotid arteries (CA) was performed using the ultrasound system "Logic-5" (General Electric, USA) with a linear array probe 5-7.5 MHz according to the standard Protocol. In accordance with the recommendations of the ETG, ETK (2007) normal TIM was considered less than 0.9 mm; the presence of atherosclerotic plaque was identified as a local thickening  $TIM > 1.3\text{-}1.5 \text{ mm}$  focal thickening  $TIM > 50\%$  of the volume surrounding TIM.

Standard dimension TIM in the common CA (CCA) was performed on 1-1.5 cm proximal to the bifurcation at the rear relative to the radiating surface of the sensor wall of the artery. The conditional standard for the diagnosis of pathological changes in TIM CCA amounted to 1.0 mm. First one measurement of TIM was performed – the average for the right and left CCA, in the case where the value of TIM did not reflect significant pathology (TIM right – 0.5 mm, and TIM left – 1.0 mm, TIM average – 0.75 mm, at a rate of less than 0.9 mm), maximum of the two values were used.

The registration of the electrocardiogram was performed according to standard methods in 12 chest leads. According to the obtained results, the

presence of LVH was determined on the quantitative criterion Sokolow – Lyon according to the recommendations of the ETG, ETK (2007).

The defeat of target organs were determined in accordance with the European recommendations of the ESC, ESH (2007): 1) from the hypertrophy of LV myocardium (ECG, Echo-CG) criterion for LVH was considered to be the index Sokolow – Lyon  $>38$  mm, the mass index of the LV myocardium (LVMI) in men  $>125$  g/m<sup>2</sup> in women  $>110$  g/m<sup>2</sup>; 2) atherosclerotic lesions of blood vessels – the carotid arteries TIM  $>0.9$  mm; focal thickening TIM (1.3-1.5 mm, or the appearance of atherosclerotic plaques; 3) kidney damage – the presence of microalbuminuria (MAU) (30-300) mg/24 h or more or proteinuria, increased serum creatinine in men  $>(115-133)$   $\mu$ mol/l, women  $>(107-124)$   $\mu$ mol/l.

The results obtained were processed by methods of variation statistics using the computer program “STATISTICA”. Data were presented in the conventional form ( $M \pm m$ ), where M – arithmetic mean, m – error of mean arithmetic. Results were considered statistically significant at a probability of error less than five per cent ( $p < 0.05$ ). In the analysis of significance of differences between two groups according to the severity index, measured by the number of used Student's t-test). To assess the degree of connectedness or synchronicity in the changes in indicators, r-coefficient of linear correlation was calculated – the product of the moments of Pearson.

## 5. Main findings and discussion

When comparing anthropometric indices of the three groups, no significant differences in BMI, SBP and DBP were detected between 3 and 1 group ( $(24,0 \pm 3,2)$  kg / m<sup>2</sup> and  $(32,2 \pm 2,2)$  kg / m<sup>2</sup>;  $(121,4 \pm 3,2)$  mm Hg and  $(171,2 \pm 4,0)$  mm Hg.;  $(79,9 \pm 4,6)$  mm Hg and  $(95,6 \pm 5,1)$  mm Hg, respectively;  $p < 0.05$ ), at the same time, there were no differences in age, weight and height between the patients of all three groups. Not significant differences were established in BMI between individuals with HTN and patients with concomitant pathology of DM2T  $(28,6 \pm 2,4)$  kg / m<sup>2</sup> and  $(32,2 \pm 2,2)$  kg / m<sup>2</sup>, respectively;  $p > 0.05$ ), at the same time, the SBP values were statistically different ((of  $145,4 \pm 8,9$ ) mm Hg and  $(171,2 \pm 4,0)$  mm Hg;  $p < 0.05$ ) between the two groups (table 1).

The study of carbohydrate metabolism showed pronounced differences in the control group ((of  $9.77 \pm 2,2$ ) mcUn / ml;  $p < 0.05$ ). HOMA-IR

Table 1

**Anthropometric data and blood pressure parameters  
were examined patients and the control group (M ± m)**

Indicator, units	1 group (DM2T+HTN) (n = 20)	2 group (HTN) (n=20)	control (n=10)	Statistical indicator (P)p
age, y	59,6 ± 7,2	58,8 ± 6,4	57,0 ± 4,3	3-2 P > 0,05 3-2 P > 0,05 2-1 P > 0,05
W, kg	89,2 ± 8,2	81,0 ± 59,3	78,1 ± 4,9	3-2 P > 0,05 3-1 P > 0,05 2-3 P > 0,05
H,sm	1,69 ± 0,05	1,70 ± 0,05	1,71 ± 0,067	3-2 P > 0,05 3-1 P > 0,05 2-1 P > 0,05
BMI, kg/m <sup>2</sup>	32,2 ± 2,4	28,6 ± 2,4	24,0 ± 3,2	3-2 P > 0,05 3-1 P < 0,05* 2-1 P > 0,05
SBP, mm Hg	171,2 ± 4,4	145,4 ± 8,9	122,4 ± 2,2	3-2 P < 0,05* 3-1 P < 0,05* 2-1 P < 0,05*
DBP, mm Hg	95,6 ± 5,1	89,2 ± 5,6	79,9 ± 4,6	3-2 P > 0,05 3-3 P < 0,05* 2-1 P > 0,05

Note. (3-2) – the differences between 2nd and control groups; (3-1) – the differences in the indicators between the control group and patients of the 1st group; (2-1) is a difference between the 1st and 2nd groups; \* – reliability of differences between groups, p < 0.05.

index in 2 and 1 level of glucose in the group only with HTN and patients with comorbidity of HTN with DM2T compared with the control group (table 2). The level of fasting insulin was higher by 1.6 times in group 2 (15,5 ± 3,2) mcUn/ ml and 2.2-fold in the group with HTN and type 2 diabetes (20,5 ± 3,1) mcUn/ ml in comparison with groups was significantly different compared with the control group. Between 2 and 1 groups, no significant differences of HOMA – IR was found.

Adhering to the above-mentioned distribution of patients into groups, we analyzed the main structural-functional parameters of the LV with the purpose of studying certain changes in each case (table 3).

Pressure overload (in our research – HTN) leads to an increase in the number of sarcomeres and the thickness of the cardiomyocytes, the thick-

Table 2

**Carbohydrate metabolic parameters  
in patients of investigated groups (M ± m)**

Indicator, units	1 group (DM2T+HTN) (n = 20)	2 group (HTN) (n=20)	control (n=10)	Statistical indicator (P)
Fasting glucose, mmol/l	7,4 ± 0,56	5,76 ± 0,18	5,04 ± 0,14	3-2 P < 0,05* 3-1 P < 0,05* 2-1P < 0,05*
Fasting insulin, mcMU/ml	20,5 ± 3,1	15,3 ± 3,5	9,37 ± 2,0	3-2 P > 0,05 3-1 P < 0,05* 2-1P > 0,05
HOMA-IR	5,65 ± 1,02	3,9 ± 1,04	2,1 ± 0,50	3-2 P < 0,05* 3-1 P < 0,05* 2-1P > 0,05

Note. (3-2) – the differences between 2nd and control groups; (3-1) – the differences in the indicators between the control group and patients of the 1st group; (2-1) – differences between the 1st and 2nd groups; \* – reliability of differences between groups,  $p < 0.05$ .

ness of the walls and, as a consequence, the formation of the concentric geometry of the left ventricle. Left ventricular hypertrophy (LVH) is a compensatory reaction under conditions of increased load on the myocardium. It is aimed at maintaining of normal heart function. The results of the Framingham study revealed that cardiovascular risk is highest in patients with concentric LVH. The presence of additional factors in the form of lipid and carbohydrate metabolism observed in type 2 diabetes exacerbates the pathological processes of myocardial remodeling and disorders of endothelial function. In the study of indicators of diastolic LV function, certain changes were identified that are provided in table 3 (E, A, E/A). Violation of relaxation of the myocardium in patients with HTN has shown itself reliable, the reduction in the peak rate E in comparison with the control group.

There were significant differences between patients with HTN and patients with comorbide pathology HTN and DM2T ( $p < 0.05$ ), peak velocity and ratio E/A significantly demonstrate a reduction in the elasticity of the myocardium of the left ventricle in patients with first and second groups in comparison with healthy group. The study showed no significant differences between the group of patients with HTN and HTN with DM2T ( $p > 0.05$ ). It is known that diastolic LV dysfunction in patients with HTN is



Table 3

**Echocardiographic parameters of patients studied groups (M ± m)**

Indicator, units	1 group (DM2T+HTN) (n = 20)	2 group (HTN) (n=20)	control (n=10)	Statistical indicator (P)
MMLV, gr	215,2 ± 19,2	171,6 ± 11,2	120,4 ± 4,2	3-1 p < 0,05* 3-2 p > 0,05 2-1 p > 0,05
I MMLV,gr/m <sup>2</sup>	136,2 ± 7,0	114,0 ± 10,5	76,4 ± 5,4	3-1 p < 0,05* 3-2 p < 0,05* 2-1 p > 0,05
LVPWT, sm	1,34 ± 0,20	1,28 ± 0,24	1,2 ± 0,03	3-1 p > 0,05 3-2 p > 0,05 2-1 p > 0,05
TIVS, sm	1,33 ± 0,15	1,22 ± 0,11	1,08 ± 0,04	3-1 p < 0,05* 3-2 p > 0,05 2-1 p > 0,05
EF,%	47,9 ± 5,1	56,0 ± 2,5	65,4 ± 1,4	3-1 p < 0,05* 3-2 p > 0,05 2-1 p > 0,05*
E, m/c	0,60 ± 0,03	0,78 ± 0,10	0,68 ± 0,06	3-1 p < 0,05 3-2 p < 0,05 2-1 p < 0,05
A, m/c	0,68 ± 0,04	0,81 ± 0,08	0,54 ± 0,04	3-1 p > 0,05 3-2 p > 0,05 2-1 p > 0,05
E/A	0,88 ± 0,03	0,96 ± 0,16	1,25 ± 0,04	3-1 p < 0,05* 1-2 p < 0,05* 2-3 p > 0,05
ESS, sm	4,24 ± 0,04	4,05 ± 0,03	3,3 ± 0,04	1-3 p < 0,05* 1-2 p < 0,05* 2-3 p > 0,05
EDS,sm	5,50 ± 0,05	5,23 ± 0,06	4,87 ± 0,07	1-3 p < 0,05 1-2 p < 0,05 2-3 p < 0,05
EDV, ml	151,0 ± 4,2	134,4 ± 6,7	110,6 ± 3,8	1-3 p < 0,05* 1-2 p < 0,05* 2-3 p < 0,05*
ESV, ml	80,6 ± 1,6	62,1 ± 8,6	44,4 ± 0,9	1-3 p < 0,05* 1-2 p < 0,05* 2-3 p > 0,05
IEDV,ml/m <sup>2</sup>	73,6 ± 2,27	68,6 ± 5,1	58,4 ± 4,2	1-3 p < 0,05* 1-2 p < 0,05* 2-3 p > 0,05
IESV, ml/m <sup>2</sup>	41,3 ± 3,7	34,2 ± 4,7	23,8 ± 6,2	1-3 p < 0,05* 1-2 p < 0,05* 2-3 p > 0,05

Note. (3-2) – the differences between 2nd and control groups; (3-1) – the differences in the indicators between the control group and patients of the 1st group; (2-1) – differences between the 1st and 2nd groups; \* – reliability of differences between groups, p < 0.05.

an early marker of myocardial fibrosis, which leads to a higher rigidity of the myocardial wall of the LV and development of HF.

Structural remodeling reflects EDV diastolic filling LV. Significant differences of this index was observed in patients of the 1st group (HTN with DM2T) ( $151,0 \pm 3,6$ ) and patients with HTN ( $134,4 \pm 4,7$ ) compared with the control group ( $110,6 \pm 3,8$ ;  $p < 0.05$ ).

Similar is the change of the index of end systolic volume (ESV) (table 3), except for the lack of significant differences between the group with HTN or HTN combined with DM2T.

In addition, the dimensions in diastole, and LV volume increased in the patients of the group only with HTN or HTN with DM2T in comparison of each group with the control group. There are no differences between the two groups. But amid the thickening of the left ventricle posterior wall and interventricular septum in patients with HTN and DM2T, as well as improving SBP and DBP such changes of indicators point to an increase in venous return to the heart and, accordingly, increase the preload on the left ventricle in patients of the 1st group (tables 1-3).

Noteworthy the fact is that certain changes in the pumping function of the left ventricle between the groups, a decrease in EF with the increase of the action of metabolic components on the background of hypertension. Significant differences were revealed between the control and the 1st groups ( $65,4 \pm 1,4$  and  $47,9 \pm 5,1$ ;  $p < 0.05$ ). Between 2nd and 1st groups, no significant differences were revealed.

The result of processes occurring at all levels of the structural organization of the heart changes its size, shape, and functional properties. Violation of relaxation and enhanced stiffness of the LV develops at the stage of HTN, long before the development of diabetes, which reduces the degree of elasticity of the LV. Probably, in patients with HTN against DM2T LVH is developed, the extent of which depends on the severity of diabetes. Changes in intracardiac hemodynamics in patients with HTN and DM2T is characterized by the development of diastolic LV dysfunction.

During the formation and development of HTN there can be observed lesion of organs and systems, due to the onset and progression of structural vascular changes, an increase in the thickness of artery walls and reduction of lumen of the vessels increases peripheral vascular resistance, increases the stiffness of blood vessels. Scientists believe that such changes are possible due to the remodeling and growth of smooth muscle cells. It is important to detect

## **Optimization of comorbide pathology diagnostics: hypertension and...**

changes of the vascular wall before clinical symptoms of the disease. A highly informative indicator of such violations is the intima-media (table 4).

In the study of intima media thickness (TIM) in patients with HTN an increase of TIM was detected on the carotid artery by 20% ( $0,76 \pm 0,14$  in the control of  $0,60 \pm 0,06$ ;  $p < 0,05$ ) in patients of the 1st group (HTN and DM2T) – ( $1,1 \pm 0,02$ ), surpassing IMT of the 2nd group 25% ( $p < 0,05$ ). The resulting changes TIM in the 1st group showed an increase in early atheromatous process in carotid arteries.

Table 4

### **Indicators of intima media in patients of investigated groups (M $\pm$ m)**

Indicator, units	1 group (DM2T+HTN) (n = 20)	2 group (HTN) (n=20)	control (n=10)	Statistical indicator (P)
TIM, mm	$0,60 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,14$	$1,1 \pm 0,02$	3-1 $p < 0,05^*$ 3-2 $p > 0,05$ 2-1 $p < 0,05^*$

Note. (3-2) – the difference between 2nd and control groups; (3-1) – the difference in the indicators between the control group and patients of the 1st group; (2-1) – difference between the 1st and 2nd groups; \* – reliability of differences between groups,  $p < 0.05$ .

In addition, the dimensions in diastole, and LV volume is increased in patients 1 and 2 groups, compared each group with the control group. There were no differences between the two groups. But amid the thickening of the LVPW and IVS in patients with HTN and DM2T, as well as improving SBP and DBP such changes of indicators point to an increase in venous return to the heart and, accordingly, increase the preload on the left ventricle in people with HTN and DM2T (tables 1 – 3).

It should be noted that when changing the pumping function of the left ventricle between the groups, a decrease in EF with the increase of the action glucometabolic components on the background of HTN. Significant differences were revealed between the control and the 1st groups ( $65,4 \pm 1,4$  and  $47,9 \pm 5,1$ ;  $p < 0,05$ ). Between 1 and 2 groups, no significant differences were revealed. The results of correlation analysis of anthropometric, biochemical and echocardiography indicators in patients with HTN and DM2T are presented in table 5.

The correlation analysis of interrelation of indicators of LV structural-functional state in patients with HTN and DM2T with basic carbohydrate

metabolism showed that with the presence of DM2T certain changes of form and function of the left ventricle are observed, it is determined by the level of glycemia, BMI, and blood pressure.

After the study of anthropometric indices, biochemical and ultrasound studies, and after evaluation of a correlation analysis of the patients groups, the status of oxidative stress was assessed, antioxidant defense in patients of the 1st group (HTN and DM2T).

Table 5

**Correlation analysis of anthropometric, biochemical  
and echocardiographic parameters in patients of the 1st group  
(HTN with DM2T)**

r / p	IMT, mm	IMMLV	E/A	IEDV
Age, years	0,68/<0,05*	0,35/>0,05	0,43/>0,05	0,05/>0,05
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0,83/<0,05*	0,44/<0,05*	0,08/>0,05	0,06/>0,05
SBP, mmHg	0,05/>0,05	0,74/<0,05*	-0,58/<0,05*	0,81/<0,05*
DBP, mm Hg	0,08/>0,05	0,26/>0,05	-0,77/<0,05*	0,023/>0,05
Fasting glucose, mmol/l	0,68/<0,05*	0,92/<0,05*	0,06/>0,05	0,15/>0,05
Fasting insulin, mcMU/ml	0,78/<0,05*	0,07/>0,05	0,11/>0,05	0,31/>0,05
HOMA-IR	0,32/<0,05*	0,24/>0,05	-0,41/<0,05*	0,06/>0,05
IEDV	0,56/<0,05*	0,22/>0,05	0,21/>0,05	0,18/>0,05
IESV	0,47/<0,05*	0,15/>0,05	0,15/>0,05	0,16/>0,05
IMMLV	0,16/>0,05	0,09/>0,05	-0,39/<0,05*	-0,66/<0,05*

r – coefficient Pearson; p – significance of differences; \* – significant differences at  $p < 0.05$ .

In the process of the study identifies the contents diene conjugates (DC) significantly differed in the studied groups. It was shown that in patients of the 2nd group (HTN) DC were significantly ( $p < 0.05$ ) higher than in the control group ( $38,7 \pm 0,08$  and of  $25,02 \pm 0,16$  vs  $13,6 \pm 0,23$  nmol/ml, respectively) with significant ( $p < 0.05$ ) differences of DC indicators in patients of the 1st group (HTN with DM2T). Mass content of other peroxidation products – Malondialdehyd (MDA) in blood of patients showed the same changes as DC, namely, the values of MDA in patients of the 2nd group and 1st group were significantly ( $p < 0.05$ ) higher than in the control group. The highest MDA was determined in patients of the 1st group, being significantly ( $p < 0.05$ ) different from the 1st group from the control group

( $30,0 \pm 0,050$  and  $33,06 \pm 0,23$  nmol/ml, respectively), confirming the progression of ED patients with comorbidity HTN and DM2T.

In addition, during the study it was recognized that increased levels of MDA and DC were correlated with increasing BMI, this was confirmed by the reliable differences ( $p < 0.05$ ) in their concentrations in normal weight and obesity.

With the aim of in-depth study of the role of IR in the expression of oxidative stress in the formation of DM2T, we compared the concentrations of MDA and DC in patients solely on HTN, but with or without IR. It is worth mentioning that if there are signs of IR, patients had sufficiently high levels of MDA ( $35,0 \pm 0.2$  and  $33,0 \pm 0.14$  nmol/ml, respectively,  $p < 0.05$ ) and DC ( $27,13 \pm 0,27$  and  $24.5 \pm 0.2$  nmol/ml, respectively,  $p < 0.05$ ), which was not identified in HTN patients without IR, which provided the opportunity to identify the important role IR plays in the onset and progression of ED, even before the specific signs of disorders of carbohydrate metabolism.

In the study, we evaluated changes of parameters of antioxidant protection in patients with HTN and concomitant DM2T that supports the balance regarding LPO. It was found that in patients exclusively with HTN with and without DM2T, the indicators of the antioxidant system superoxide dismutase (SOD) and catalase significantly ( $p < 0.05$ ) decreased compared with the control group. HTN patients with DM2T showed significantly ( $p < 0.001$ ) smaller indicators ( $41,9 \pm 0,061$  and  $0.13 \pm 0,032$  u/mg Hb/min), patients only with HTN (of  $46.01 \pm 0.29$  and  $0,162 \pm 0,018$  u/mg Hb/min, respectively), this can be attributed to the increased accumulation of peroxide.

It was also determined that patients with HTN with signs of IR had significantly ( $p < 0.05$ ) lower SOD and catalase, when compared with patients with HTN with no signs of IR, which once again demonstrated the presence of ED before the advent of DM2T in patients with HTN.

Estimating the correlation of the indicators of oxidative stress system with the structural and functional state of the heart and BMI (table 6), it should be noted that MDA and DC had weak direct correlation with the EDD and ESD direct correlation with BMI, a weak inverse correlation (only MDA) with EF; concerning the signs of ED – moderate strength inverse correlation with “E” and the weak inverse correlation with the “E/A” and E. MDA and DC were correlated with the data of structural-functional state of vessels: with TIM average force direct correlation.

We determined the correlation of MDA, DC, SOD and catalase with the morpho-functional state of the heart and blood vessels, according to the Association of an imbalance between the systems of oxidative stress, antioxidant protection with the development of remodeling of the heart and blood vessels.

Table 6

**Correlation analysis of anthropometric, echocardiographic and system of indicators of oxidative stress, antioxidant defense**

indicator	MDA	DC	Kat	SOD
BMI	$r = 0,708$ , $p < 0,001$	$r = 0,689$ , $p < 0,001$	$r = -0,415$ , $p < 0,001$	$r = -0,578$ , $p < 0,001$
SBP			$r = -0,123$ , $p < 0,05$	$r = -0,242$ , $p < 0,001$
DBP			$r = -0,117$ , $p < 0,05$	
EDD	$r = 0,188$ , $p < 0,01$	$r = 0,199$ , $p < 0,05$		
ESD	$r = 0,195$ , $p < 0,01$	$r = 0,202$ , $p < 0,05$		
EF	$r = -0,144$ , $p < 0,05$			
E	$r = -0,265$ , $p < 0,001$	$r = -0,259$ , $p < 0,001$	$r = 0,153$ , $p < 0,01$	$r = 0,198$ , $p < 0,001$
A			$r = -0,131$ , $p < 0,01$	$r = -0,145$ , $p < 0,01$
E/A	$r = -0,171$ , $p < 0,01$	$r = -0,178$ , $p < 0,01$	$r = 0,125$ , $p < 0,05$	$r = 0,208$ , $p < 0,001$
IMT	$r = 0,367$ , $p < 0,001$	$r = 0,332$ , $p < 0,001$	$r = -0,415$ , $p < 0,001$	$r = -0,394$ , $p < 0,001$

The next stage of the study was to investigate the impact of different pathogenetic mechanisms of IR on the development of comorbidity. To answer to this question violations by adipokine balance were assessed.

It is known that a larger number of patients with DM2T are overweight or obese, and the fact that some biologically active substances, which are synthesized by adipose tissue worsen the transmission of the insulin signal and promote the development of IR on the stage of prediabetes. Therefore, the next step of our study was to determine the relationship between imbalance of hormonal function of adipose tissue and signs of DM2T, as well as their influence on the course of HTN.

Carbohydrate metabolism and levels of adipokines (adiponectin and leptin) in the examined groups were evaluated, and it was found that all indicators significantly differed from the control group ( $p < 0.001$ ).

Comparing the data of patients with HTN and DM2T solely with patients with HTN have shown a reliable difference in levels of glucose, insulin, HOMA-IR also significantly lower concentrations of adiponectin (of  $6.61 \pm 0,080$  and  $8.1 \pm 0,028$  ng/ml, respectively,  $p < 0.001$ ) and significantly higher concentrations of leptin ( $16,61 \pm 0.18$  and  $12.91 \pm 0,185$  ng/ml, respectively,  $p < 0.001$ ) in the group of patients with comorbidity. The obtained values of the hormone leptin can be explained by the fact that it plays a leading role in the emergence of glucometabolic occurring disorders in patients with DM2T. Reducing of adiponectin levels in patients with comorbidity compared with patients with HTN can be regarded as the involvement of dysregulation of the secretion of hormone adiponectin in the development of DM2T.

Certain relations were revealed between levels of adipokines, carbohydrate metabolism and anthropometric indicators. It was established that in patients with HTN in the absence of DM2T, there were no significant differences in the levels of carbohydrate profile in subgroups with different weights. In both groups of patients the same time, the levels adipokines had the following trend: the concentration of leptin was significantly increased with increasing BMI ( $p < 0.001$ ), levels of adiponectin in patients only with HTN was significantly higher when defining obesity compared to patients with normal weight ( $p < 0.01$ ).

Patients exclusively with HTN with IR compared to patients without IR adiponectin had lower values, but these data did not show reliability. In relation to leptin, it was significantly higher in patients with HTN and IR ( $15,12 \pm 0,36$  vs  $12,25 \pm 0,103$  ng/ml,  $p < 0.05$ ), which suggests that this hormone helps to reduce the transmission of insulin signal to induce IR even before the emergence of DM2T.

Evaluating indices of contractile function of the heart in patients with comorbidity with normal weight ( $\text{BMI } 25\text{--}34.9 \text{ kg/m}^2$ ) showed a significant decrease of EF ( $64,65 \pm 0,34\%$  vs  $63,12 \pm 0,27\%$ , respectively, ( $p < 0.05$ ) with increasing BMI.

We know that IR has a certain influence on the structural and functional parameters of the myocardium at the stage of IR, before the appearance of DM2T, therefore, we conducted an echo study in patients with HTN

before the development of carbohydrate disorders. It was found out that in the presence of IR patients with HTN showed characteristic increase in the following indicators: end-diastolic diameter (EDD) of the left ventricle ( $p<0.05$ ) and TIVS ( $p<0.05$ ), as well as LVMM ( $p<0.05$ ) and LVMI ( $p<0.001$ ), that was not observed in patients without disorders of carbohydrate metabolism. That provides the opportunity to confirm that IR on the background of HTN can contribute to the increase intensity of structural and functional abnormalities of the myocardium.

In modern literature, there are data on the effect of some proinflammatory markers in carbohydrate metabolism, the cardiovascular system, adipokines system and the severity of obesity. The next phase of the study appeared to determine the role of proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- $\alpha$ ) in the development of comorbidities, the combination of DM2T with HTN. In the process of study a significant increase of these indicators in the group of HTN and DM was revealed when compared with the group of patients exclusively with HTN ( $p<0.001$ ), and this, in turn, indicates polycomponent effects of these proinflammatory markers.

It was found that the concentration of TNF- $\alpha$  was significantly increased ( $p<0.05$ ) with increasing of BMI. The same trend showed a different cytokine – IL-6 with increasing BMI with  $118,21 \pm 4.0$  to  $133,12 \pm 4.1$  ng/ml ( $p<0.05$ ). The data demonstrate the influence of cytokines on the different stages of the development of IR.

The study showed that increasing BMI was associated with increase in blood insulin ( $r=0,43$ ,  $p<0.001$ ) and HOMA-IR ( $r = 0,42$ ,  $p<0,001$ ), expression of leptin ( $r = 0,77$ ,  $p<0,001$ ) and TNF- $\alpha$  ( $r = 0,7$ ,  $p<0,001$ ) and IL-6 ( $r = 0,61$ ,  $p<0.001$ ).

In the presence of concomitant pathology HTN and DM2T, proinflammatory cytokines play an important role in the development of ED, as well as in the formation of disorders of carbohydrate metabolism and the development of vascular remodeling. We noticed direct correlations between leptin and hyperinsulinemia ( $r=0.24$ ,  $p<0.001$ ) and HOMA-IR ( $r=0.28$ ,  $p<0.001$ ), confirming the involvement of the expression of leptin in the formation of the IR on the background of overweight or obesity.

Therefore, data of correlation analysis proved the relationship of carbohydrate metabolism disorders in patients with comorbidity indicators prooxidant and antioxidant systems. Indicators of morpho-functional state of vessels showed that with increasing activity indices of oxidative stress



and decreasing the activity of antioxidant protection indicators, the level of adiponectin is reduced which is demonstrated by the inverse correlation of adiponectin with MDA and DC ( $r = -0.65$ ,  $p < 0.001$  and  $r = -0.62$ ,  $p < 0.001$ , respectively), at the same time, direct correlations with catalase and SOD ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.001$  and  $r = 0.35$ ,  $p < 0.001$ , respectively). Evaluating the correlation between increased leptin and the above-mentioned indicators prooxidant and antioxidant systems we have received some evidence about the direct correlation of the hormone leptin, MDA and DC ( $r = 0.83$ ,  $p < 0.001$  and  $r = 0.75$ ,  $p < 0.001$ , respectively), as well as feedback from catalase and SOD ( $r = -0.44$ ,  $p < 0.001$  and  $r = -0.490$ ,  $p < 0.001$ , respectively).

### **6. Conclusions**

1. Prognostically unfavorable variants of hypertrophic remodeling of LV are determined in patients with HTN and DM2T – concentric (65,3 %) and eccentric (17,01 %) types of LV hypertrophy, whereas in HTN patients without comorbidities there are no statistically significant differences.

2. The progression of diastolic dysfunction is identified with combination HTN and DM2T, which is confirmed by indicators of blood flow in pseudonormal 14, 5 % of patients, higher values of E/A – integral indicator of diastolic function of the LV, while patients with exclusively HTN diastolic dysfunction is presented only by initial changes in the form of excited relaxation.

3. Specific feature of patients with concomitant HTN and DM2T in comparison with patients of HTN are higher values TIM, with increased carbohydrate metabolism (blood glucose index and HOMA-IR), confirming the aggressive vascular remodeling in this disease.

4. Pronounced activation of prooxidant system simultaneously with a depressed antioxidant defense system can be observed in patients with the combination of HTN and DM2T, as evidenced by significantly higher MDA and DC ( $38,7 \pm 0,08$  nmol/ml and  $40.0 \pm 0,050$  nmol/ml, respectively) while decreases of SOD and catalase ( $41,9 \pm 0,061$  u/mg Hb min  $0,162 \pm 0,018$  u/mg Hb min, respectively) compared with exclusively HTN ( $p < 0.001$ ).

5. In patients with HTN and DM2T, hyperleptinemia and hypoadiponectinemia were identified, the severity of which depends on the anthropometric indices (BMI). The effect of hyperleptinemia on the severity of IR with the growth of BMI is confirmed by the correlations between the increasing levels of leptin, insulin and increased HOMA-IR.

6. The role of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 in the formation of ED, and disorders of carbohydrate metabolism in patients with HTN and DM2T was confirmed, increasing levels of which is associated with increases of TIM, index, HOMA-IR, fasting glucose and BMI.

This research optimized differentiated approaches to the diagnosis of patients with HTN and DM2T – based on the study of anthropometric, cardioghemodynamic, carbohydrate metabolism, proinflammatory markers, adipose tissue hormones and oxidative stress and antioxidant defense in the aspect of the development of comorbidity. It is promising for improving the diagnosis of metabolic disorders and as early as possible preventing cardiovascular complications and reducing mortality in the presence of comorbid pathology.

### References:

1. Sirenko, Yu.N. (2011). *Gipertonicheskaya bolezn' i arterial'nyye gipertenzii [Hypertensive disease and arterial hypertension]*. Donetsk: Izd. Zaslavsky A.Yu. [in Russian].
2. Oganov, R. G. (2007). *Sovremennyye predstavleniya o metabolicheskom sindrome: ponyatiye, epidemiologiya, risk razvitiya serdechno-sosudistykh oslozheniy i sakharnogo diabeta [Modern concepts of the metabolic syndrome: concept, epidemiology, risk of cardiovascular complications and diabetes mellitus]*. R.G. Oganov, M.N. Mamedov (Ed.). Shkola po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma: posobiye dlya vrachey. M.: Mig "Meditsinskaya kniga" [in Russian].
3. Mitchenko, Ye.I. (2009). *Profilaktika kardiovaskulyarnykh sobytyy u patsiyentov s metabolicheskim sindromom: ob "yedinyayem usiliya [Prevention of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome: pooling efforts]*. Zdorov'ya Ukrainy – Health of Ukraine, Vol. 10, 1, 40.
4. Paul S. Jellinger, Yehuda Handelsman, & Paul D. Rosenblit (2017). American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease – executive summary. *Endocrine Practice*. Vol. 23, 4, pp. 479-497. <https://doi.org/10.4158/EP171764>.
5. Ambrosova, T. M., Kovaleva, O. M. & Ambrosov, D. A. (2013). *Profil' adypokinov ta prohnostychni markery perebihu arterial'noyi hipertenziiyi [Adipokin profile and prognostic markers of arterial hypertension]* Ukrayins'kyy kardiolo-hichnyy zhurnal – Ukrainian Journal of Cardiology. Vol. 2, 54-59. Retrieved from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh\\_2013\\_2\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2013_2_9) [in Russian].
6. Bratus, V.V., Talaeva, T.V. & Shumakov, V.A. (2009). *Ozhireniye, insulino-rezistentnost', metabolicheskiy sindrom: fundamental'nyye i klinicheskiye aspekty [Obesity, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome: Fundamental and Clinical Aspects]*. K.: Chetverta khvilya, 2009. K.: Fourth Wave [in Russian].

7. Andreyeva, A. A., Shkol'nik, V. V., Yarmysh, N. V. (2014). *Vzaimosvyaz' remodelirovaniya sosudov i markerov immunnogo vospaleniya u patsiyentov s gipertonicheskoy bolezn'yu na fone abdominal'nogo ozhireniya* [Interrelation of vascular remodeling and markers of immune inflammation in patients with hypertensive disease on the background of abdominal obesity]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya. – Scientific Bulletins of Belgorod State University. Series Medicine. Pharmacy.* Vol. 4, 25, 35-40 [in Russian].
8. Bershteyn, L. M. (2005). Endokrinnaya funktsiya zhirovoy tkani [Endocrine function of adipose tissue]. *Pryroda – Nature.* Vol. 3, 1075, 9-15. Retrieved from [http://prioda.ras.ru/pdf/2005-03.pdf](http://priroda.ras.ru/pdf/2005-03.pdf) [in Russian].
9. Belovol, A. N., Shkol'nik, V. V., Fadeenko, G. D., & Tveretinov, A. B. (2013) *Gipertonicheskaya bolezn' i ozhirenie* [Hypertensive and obesity]. Ternopil: TGMU. [in Russian].
10. Kalupahana, N. S. & Moustaid-Moussa, N. (2012). The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obesity Reviews*, 13, 136–149. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-789X.2011.00942.x/abstract>

## THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OBESITY

Kvit Khrystyna<sup>1</sup>

Kharchenko Viacheslav<sup>2</sup>

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_6](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_6)

**Abstract.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common kind of liver injury in the world and its prevalence is due to the lack of “in-time” diagnosis and, as a consequence, treatment. A lot of different diseases are complicated by the fatty liver infiltration, the most often is obesity. The progress of the disease could depend on the environmental factors and the genetic disabilities. The aim of the review article was to analyze the latest data about the factors which impact on the NAFLD development in obese patients, including the gut microbiota, genetic predictors and environmental components, to find the new ways of pathogenesis, diagnosis and treatment. Non-alcoholic liver steatosis is diagnosed in 70% of obese patients (although some authors report a significantly higher (up to 95%) incidence of cases) and 35% of thin patients, and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) – in 18.5% of obese patients and 2.7% – with insufficient body weight. Among patients with severe obesity and BMI more than 35 kg/m<sup>2</sup>, the prevalence of NAFLD and NASH is 91% and 37%, respectively. The combination of facts, available at the moment, suggests that one of the central role in the NAFLD development plays disturbance of intestinal microbiota and its permeability. Intestinal microflora can affect the NAFLD due to three mechanisms: 1) an increase in ethanol production in the intestinal cavity; 2) metabolic disorders of food choline (necessary for the synthesis of very low-density lipoproteins and elimination of liver lipids); 3) the release of bacterial lipopolysaccharides. The diagnostic methods, which allow investigation of fatty liver infiltration in the early stages, are considered. Despite the lower sensitivity and specificity compared with CT, ultrasound is considered as an acceptable first-line procedure for diagnostic NAFLD in clinical practice. The waist cir-

---

<sup>1</sup> Ph.D, Associate Professor,  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> Ph.D, Associate Professor,  
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

## **The influence of environmental factors on nonalcoholic fatty liver disease...**

cumference, the liver obesity index (IOP), and lipid accumulation products is closely related to the IP, indicate liver steatosis and may be useful for large screening among the general population instead of ultrasound. At present, there is no specific therapy for NAFLD in combination with obesity. Diet modulation and life style modification are the important part of treatment. Given the fact that the key mechanism in the progress of NAFLD and obesity is the IR, the use of pharmacological agents that have a positive effect on the sensitivity of tissues to insulin, – insulin sensitizers, is confirmed. Taking into account, that there are no specific drugs for the NAFLD treatment, the study of the intestinal microbiota influence on the pathogenesis and progress of this disease may have new therapeutic perspectives. In particular, the modulation of the intestinal microbiota can be achieved by the use of prebiotics, probiotics, selective intestinal antibiotics (rifaximin), and fecal microbiota transplantation.

### **Introduction**

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a chronic metabolic, stress-induced liver disease associated with insulin resistance in patients who do not consume alcohol in hepatotoxic doses (more than 40 g of pure ethanol for men and 20 g for women per day). Today NAFLD becomes one of the most common chronic liver diseases around the world. The modern notion of NAFLD includes the range of liver lesions that are differed by clinical and histological changes: steatosis, steatohepatitis, and fibrosis. Liver steatosis, usually, has a benign course and does not correlate with mortality, whereas progression of this disease to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) increases the risk of forming liver cirrhosis and liver failure [6].

Population surveys suggest that 60-80% of cryptogenic liver cirrhosis is a consequence of NASH. Since NASH's term was first proposed by J. Ludwig in 1980, the prevalence of NAFLD has increased in parallel with the dramatic obesity and diabetes increase in the population, and is now the most common cause of liver disease in the world. NAFLD is closely linked to insulin resistance (IR), obesity and is recognized as a liver manifestation of metabolic syndrome (MS). The association of NAFLD with obesity, especially abdominal, metabolic syndrome and various metabolic markers of the risk of developing cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (DM type 2) directly affects the prognosis of the underlying diseases, as well as the life duration of obese patients [11].

Patients with NAFLD have a higher prevalence of cardiovascular disease (CVD) than patients without this pathology, regardless of the severity and traditional risk factors. Thus, mortality from CVD in comparison with mortality from liver diseases in the population is 7.5 and 0.2%, respectively. And in persons with steatosis and NASH, these rates increase by 4 or more times, while the mortality rate of the CVD in the group of NASH predominates over mortality from liver disease and is 36% versus 6.8%, respectively [15].

**Prevalence of NAFLD.** Since the verification of the NAFLD diagnosis requires histological confirmation, the data on its prevalence are significantly different and in many cases may not correspond to reality. In the United States, the prevalence of NAFLD among liver diseases has risen to the first place and is 20-30%. In the presence of several etiological factors above, the risk of morbidity is almost 100%. The prevalence of NASH among patients with persistent signs of cytolysis of “unknown origin” is 20-32%. The frequency of the discovery of NAFLD in western countries among patients treated with liver biopsy is 7-9%. Up to 40% of non-viral cirrhosis is associated with NASH, whose decompensation has led to 5-8% of liver transplantations in the United States and the EU. The prevalence of NAFLD against the background of the IR syndrome on a global scale may be up to 10% (near 600 million people). NASH most often occurs against the backdrop of a progressive course of diabetes type 2 (88%) and metabolic syndrome -81% of cases [6; 19].

NAFLD is associated with some chronic non-infectious diseases that are considered within the framework of metabolic syndrome (MS), the prevalence of which has now reached the scale of the epidemic. To date, about 1.46 billion adults (over 15 years old) worldwide have overweight or obese. Over the last quarter century, the number of patients with severe forms of obesity and type 2 diabetes doubled. NAFLD in obese patients is detected in 4.6 times often than in the population. Non-alcoholic liver steatosis is diagnosed in 70% of obese patients (although some authors report a significantly higher (up to 95%) incidence of cases) and 35% of thin patients, and NASH – in 18.5% of obese patients and 2.7% – with insufficient body weight. According to other data, NASH is in 60-80% of obese patients [11; 19].

At the same time, up to 25% of NAFLD patients may not have obesity, but have laboratory and instrumental evidence of liver changes in the type

### **The influence of environmental factors on nonalcoholic fatty liver disease...**

of fatty liver. In a recent study, it was reported that among patients with NAFLD without DM, 22% were thin, 64% had minimum of criteria for MS, 12% had not found any criteria for MS. Korean scientists have shown that liver steatosis develops in patients with an increase in body weight, but not necessarily accompanied by an increase in the body mass index. Steatosis, in the opinion of researchers, is formed during the process of weight gain, regardless of whether BMI is normal [13; 20].

While alcohol fatty liver disease is observed predominantly in men, among women with NAFLD, women predominate (65-83%). In most of them, excess body weight, which is 10-40% higher than normal, and 25-75% – DM type 2. Hyperlipidemia (type II or IV) is diagnosed in 20% of patients, and in the presence of obesity – more than 50%. The average age of patients at the time of diagnosis of NASH is 50 years.

The results of T. Poynard and V. Ratzu (2002) analysis of statistical data to determine the location of NASH in the structure of morbidity and prevalence of major liver diseases in the world population for the first time demonstrated the same prevalence of ASH and NASH, which in both cases is 10% (600 million people), while chronic HBV-hepatitis is detected in 5% of the population (300 million people), chronic HCV-hepatitis – in 3% (180 million people), and hemochromatosis – in 0.5% (30 million people). Since today there is no specific data on the frequency of cirrhosis development due to NASH, taking into account the frequency of cryptogenic cirrhosis – about 5-15%, we can assume that NASH occupies a significant part of this etiological niche. In general, in Ukraine for five years, the incidence of steatohepatitis of different etiologies has increased to 76.6%, cirrhosis – 75.6%, the prevalence of NASH during this period – increased in 2.2 [6; 8; 11].

Data from 2016 were able to obtain more detailed results on the prevalence of NAFLD using a variety of diagnostic techniques, since this pathology often has an asymptomatic duration with normal liver parameters, which significantly complicates the evaluation of its prevalence, and diagnosis of NAFLD by ultrasound can be considered reliable only when steatosis injures more than a third of the liver. Taking into account these facts, the prevalence of NAFLD is 20-30% of the adult population in the western and 15% in the asian countries. With the implementation of informative diagnostic methods such as magnetic resonance imaging and spectroscopy (MRI, MRS), the proportion of NAFLD is 34% of adult americans [11].

Among patients with severe obesity and BMI more than 35 kg/m<sup>2</sup>, the prevalence of NAFLD and NASH is 91% and 37%, respectively. In the United States, almost 40% of the first identified cases of the chronic liver disease are associated with NAFLD. The unexpectedly high prevalence of histologically verified NAFLD was obtained in the study of healthy liver donors (12-18% in Europe, 27-38% in the United States).

Recent studies conducted in highly specialized centers of care showed a high prevalence of histologically verified NASH in NAFLD patients: 43-55% in patients with elevated aminotransferase levels, 49% of patients with morbid obesity, and 67% among patients with the chronic liver disease. The incidence of primary NAFLD in Italy is estimated at 2/100/year, while Japanese studies in selected populations summed indicator 10/100/year. For comparison: for secondary NASH, due to the use of tamoxifen, the predicted level is 0.2/100 women/year [19].

In contrast of alcohol steatohepatitis, short-term prognosis with NAFLD is favorable. Long-term prognosis depends on histological data at the time of the study. In the 12-40% of patients with steatosis 8-13 years old, NASH with early fibrosis develops. Among these patients during the same period, about 25% develop cirrhosis or hepatic decompensation (15%) or pre-cirrhotic changes (10%). Approximately, in 7% of patients with compensated cirrhosis due NAFLD/NASH after ten years hepatocellular carcinoma (HCC) develops, about 50% of them require a liver transplant or die due to the liver complications. The risk of developing HCC in cirrhosis after NAFLD/ NASH can be compared with those with alcoholic cirrhosis or cirrhosis due to hepatitis C. Today about 12% of all liver transplants in the United States are performed on cirrhosis due NAFLD/NASH. The average life expectancy of patients with NAFLD is lower than in the population. If in the general population hepatic pathology is only the 13th leading cause of death, but in patients with NAFLD/ NASH – 3rd cause [8].

**Etiology of NAFLD.** The cause of the disease can be genetic factors (birth defects  $\beta$ -oxidation, Wolman's disease, deficiency of  $\alpha$ 1-antitrypsin). NAFLD is also associated with inflammatory intestinal diseases, malabsorption syndrome, surgical interventions on the small intestine. One of the possible reasons for the development of the inflammatory component in liver steatosis is endotoxemia, which is associated with excess bacterial proliferation in the small intestine. Exogenous factors of NAFLD include prolonged parenteral nutrition, unbalanced fat, and carbohydrate, lack of



### The influence of environmental factors on nonalcoholic fatty liver disease...

protein in the diet, fasting, hypercaloric diet with excess carbohydrates, rapid weight loss. Development of steatosis after the application of certain drugs (amiodarone, tamoxifen, nifedipine, diltiazem, synthetic estrogens, high doses of glucocorticosteroids) has been noted [4].

The leading role in the pathogenesis of NAFLD belongs to the IR, resulting in the accumulation of triglycerides, free fatty acids (FFA) in the liver, oxidative stress develops, steatohepatitis is formed. FFAs is released from visceral adipose tissue (VAT), which includes mesentery and omentum and contains mature adipocytes, preadipocytes, endothelial cells, fibroblasts, macrophages, granulocytes. Utilization of FFAs derived from abdominal fat occurs in hepatocytes as a result of  $\beta$ -oxidation in mitochondria and gluconeogenesis. The elevated SREBP-1 expression (a factor that activates the expression of all genes involved in the lipogenesis process), which is observed with excessive FFAs and hyperinsulinemia, leads to hypertrophy of adipocytes in the adipose tissue, with subsequent release of FFAs, and in hepatocytes – to intensify the synthesis of FFA-CoA (fatty acyl-coenzyme A – active intracellular form of fatty acids. The latter is transformed into TG or very low-density lipoprotein (VLDL), and, in the end, the above cascade of pathological reactions stimulates the development of steatohepatitis. Under conditions of excess energy or hyperglycemia, excessive glucose activation CREBP (a carbohydrate responsive element-binding protein), which is responsible for binding to glucose) is observed, which leads to stimulation of the liver pyruvatekinase and, consequently, to the increased formation of acetyl CoA, which is used for the synthesis of LCD [18].

The peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs), which is involved in lipid metabolism, glucose, inflammation and tumor growth, differentiation of adipocytes, and modulation of peripheral tissues of the peripheral tissues plays an important role in lipogenesis. All three types of PPARs receptors ( $\alpha$ ,  $\beta / \delta$ ,  $\gamma$ ) are bound and activated by HF. PPARs direct the transcription of a large number of genes, including coding mitochondrial, peroxisomal, and some microsomal enzymes of liver metabolism in the liver. Also, PPARs control the genes responsible for transport and absorption of LC, modulating the metabolism of TP enriched lipoproteins [18].

In the pathogenesis of NAFLD, bile acids play a role, which, besides participating in the absorption of fats and maintaining cholesterol homeostasis, act as biological signaling molecules. The bile acids control their synthesis in the liver by reverse inhibition of the nuclear X-receptor. The

bile acids suppress production in the liver TG and VLDL by activating the signaling pathways of the same nuclear receptors. The signaling role of bile acids is also manifested in the fact that they increase energy expenditure by increasing the content of triiodothyronine in brown fat tissue and skeletal muscle, inhibiting the development of obesity and IR.

Obesity increases FFA intake into the liver, which stimulates the steatosis development and occurs FFA oxidation, which forms the products of lipid peroxidation (LPO) and reactive forms of oxygen. Oxidative stress develops, which accompanies by the transformation of steatosis into the steatohepatitis. Factors, which cause inflammation, are lipophilicity, impaired function of intracellular structures (mitochondria, microsomes). The factors that provoke the hepatocytes destruction and the development of fibrosis are peroxide lipid oxidation (PLO), secretion of cytokines.

It is known that not only insulin resistance and obesity play a role in the development of NAFLD, but also violation or hypersecretion of visceral adipose tissue adipocytokines. Visceral fatty tissue which participates in the progress of the visceral obesity, in contrast to adipose tissue of another localization, is richer in innervations, vascularized and is directly associated with the portal system. Adipocytes of visceral adipose tissue, possessing high sensitivity to the lipolytic action of catecholamines and low sensitivity to the antilipolytic action of insulin, contribute to the development of hyperlipidemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance [4; 5; 17].

One of the products of adipocytes is CNF- $\alpha$ , which stimulates the development of IP. Leptin and resistin are also relevant to the accumulation of fat in the visceral tissue. Leptin has an anti-static effect on the hepatic tissue. Mechanisms of participation of leptin in excessive deposition of lipids in hepatic tissue and triggering fibrogenesis were studied. Leptin enhances phagocytic activity and the production of cytokines by Kupffer cells and macrophages, stimulates the proliferation of endothelial cells and their production of active forms of oxygen, that is, it participates in the launch of the second push (oxidative stress) in the pathogenesis of NAFLD. It can be considered as a predictor of the development of steatosis, inflammatory changes in the liver tissue, fibrosis with NAFLD, but the results of these studies are controversial. It was found that in subjects with abdominal obesity the level of leptin is higher than that of people without signs of obesity, and in some of them the level of leptin does not exceed normal, that is, in patients with excess body weight and obesity, there is a phenomenon of hyperleptinemia and leptin resistance [2].

## **The influence of environmental factors on nonalcoholic fatty liver disease...**

The leptin influence is realized at the level of the hypothalamus, where it binds to the receptors, thereby causing the activation of signals that inhibit the desire to eat and increase energy expenditure. With obesity, the compensatory resistance of the hypothalamus may arise to the central action of leptin, which in turn leads to hyperleptinemia through the feedback mechanism. Also, the ability of leptin to stimulate cellular immune response and to influence the production of proinflammatory cytokines has been proven [14].

The natural antagonist of the leptin effects is adiponectin, a collagen-like protein synthesized by adipocytes, capable of regulating energy homeostasis and causing anti-inflammatory and antiatherogenic effects. The level of adiponectin decreases with obesity. Hypoadiponectinemia along with an increase in the level of TNF- $\alpha$  and other proinflammatory factors may be predictors of cardiometabolic disorders.

It has been noticed that in patients with steatohepatitis, the level of adiponectin in plasma is lower than in the control group and in people with plain steatosis, regardless of the IR and body mass index (BMI). In the inflammatory process, adiponectin secretion decreases. It is hypothesized that hypoadiponectinemia is also involved in the development of dysfunction of the pancreatic  $\beta$ -cells, which is observed in NAFLD. In contrast to the statement on the hepatoprotective effect of adiponectin, there is evidence that the level of circulating adiponectin is elevated in liver cirrhosis, both in experimental animals and in humans [8].

According to some authors, the indicator, which is closely related to the manifestations of excess body weight and levels of carbohydrate and lipid metabolism, is the ratio of leptin/adiponectin. Given the BMI, this correlation correlates with the presence or absence of MS patients and is used as a biochemical marker for the risk of developing an IR.

The combination of facts, available at the moment, suggests that one of the central roles in the development of NAFLD play disturbances of intestinal microbiota and intestinal permeability. Intestinal microflora can affect the development of NASH due to three mechanisms: 1) an increase in ethanol production in the intestinal cavity; 2) metabolic disorders of food choline (necessary for the synthesis of very low-density lipoproteins and elimination of liver lipids); 3) the release of bacterial lipopolysaccharides. New experimental and clinical findings have led to a better understanding of the multiple factors that determine the emergence of NASH, which is

most likely a result of the combined action of genetic, social, behavioral factors and environmental factors. Recent studies tend to suggest that liver steatosis in most patients has a benign course, and NASH may be a separate disease with different pathogenesis. Many factors, especially those associated with intestines or adipose tissue, can be affected in parallel, which ultimately leads to inflammation of the liver.

Complement knowledge and genetic mechanisms of development of NAFLD [16].

As it became known, in the pathogenesis of steatosis, an important role is played by miRNA-10b (miRNA-10b), which regulates the differentiation of adipocytes, lipid metabolism, glucose-mediated insulin secretion. It should also be mentioned the polymorphism of the genes ENPP1 / PC-1 Lys-121GLN and IRS-1 Gly972Arg, which is detected in 28.7 and 18.1% of the patients, respectively, and is associated with obesity, dyslipidemia, and the risk of diabetes, since the present polymorphism plays a role in the activation of the substrate insulin-1 receptor, that is, in the formation of insulin resistance. In addition to the above genes, the pathogenesis of NAFLD also has the significance of the polymorphism of the gene PNPLA3. This gene encodes the protein synthesis of adiponitrile. It is known that the level of mRNA PNPLA3 increases in adipocytes and hepatocytes in obese patients. Increased activity of the product PNPLA3 does not correlate with insulin resistance, and it can be assumed that the effect of adiponitrile leads to an increase in the concentration of triglycerides in the liver tissue [8].

**Factors, which influence on the NAFLD.** Acknowledged risk factors for NAFLD are obesity and severe weight loss. Age, gender, and ethnicity are also reliably related to NAFLD. It has been established that the risk of progression of NAFLD in fibrosis and cirrhosis increases with age, and the overall prevalence of diseases is higher among men belonging to the African-American ethnic group, Latin America, and Hispanic ethnicity. This difference can be explained by the existence of an ethnic difference in lipid metabolism. Moreover, the risk factor for NAFLD is female.

Also, the risk factors in patients with NAFLD are arterial hypertension (AG) (69.9%), abdominal obesity (56.2%), hypercholesterolemia (68.8%). Without a doubt, there are many other factors (some medications, rapid weight loss, prolonged parenteral diet, lipodystrophy, Wilson-Konovalov's disease, hemochromatosis, hepatitis C, etc.). However, the main role in the development of NAFLD belongs to insulin resistance and obesity [12].

## The influence of environmental factors on nonalcoholic fatty liver disease...

Moreover, Yoneda et al. reported that the detection frequency of *P. gingivalis* in the saliva of patients with NAFLD and NASH was significantly higher than that of non-NAFLD control subjects. Also, they presented preliminary findings showing that non-surgical periodontal treatments in 10 patients with NAFLD for three months improved liver function parameters such as serum levels of AST and ALT. Taking all of this into account, it is thought that infection with periodontal pathogens mainly composed of *P. gingivalis* is associated with fibrosis severity in patients with NAFLD and that the prevention and eradication of *P. gingivalis* infection through periodontal treatment may have a beneficial effect upon NASH [21].

The factors of progression of the disease today include the age more than 45 years, obesity (body mass index greater than 30), type 2 diabetes, hypertension, hypertriglyceridemia, ALT to AST ratio greater than 1, HCV infection. Potential external causes of NAFLD progression include dietary factors (a high-fat diet, meat, sweet drinks, low antioxidants and omega-3 fatty acids) and intestinal dysbiosis, including excessive bacterial growth in the small intestine. Genetic factors are likely to play a significant role in enhancing susceptibility to NAFLD, as evidenced by family cases and inter-ethnic variations. The presence in the family of at least one person with NAFLD forms an increased risk for the development of the disease, regardless of age and body mass index. It is assumed that polymorphisms of genes encoding microsomal transfer superoxide dismutase 2, endotoxin receptor CD14, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and angiotensinogen increases the risk of developing NASH and fibrosis [13].

**Clinical diagnosis.** BMI is a simple, reliable screening criterion for assessing normal or overweight and obesity. At the same time, research in recent years has shown that BMI is not a sufficient criterion for predicting the development and course of all diseases associated with obesity and excess body mass. It was announced in the 23rd Annual Scientific Congress in 2014, where the American Association of Endocrinologists considered a new algorithm for diagnosis of obesity, which includes two components: a) BMI assessment with an ethnicity correction to identify individuals with high levels of adipose tissue and b.) The presence and severity of complications associated with obesity. It is even proposed to consider changing the term “obesity” (for example, on “adiposity-based chronic disease” (ABCD) [2].

In order to suspect a patient at the initial examination, the doctor should first of all rely on knowledge of the risk factors for the formation of liver ste-

atosis (age over 45-50 years of age, female sex, obesity or overweight, and other manifestations of metabolic syndrome (hypertension, CD2, hyperlipidemia and hypertriglyceridemia) An important point in the diagnosis of NAFLD is the careful studying of anamnesis to exclude the alcohol impact on the liver. It is also necessary to assess the lifestyle, food habits, the level of physical activity of the patient, the presence of metabolic disorders and liver diseases in the family, as it is known that such factors as the presence of viral lesion of the liver (especially the genotype 3 of the viral hepatitis C), parenteral nutrition, rapid weight loss (more than 10% of the available per year), Wilson- disease, hemochromatosis, congenital metabolic disorders, Reye's syndrome, HELLP syndrome – can lead such changes in the liver parenchyma as fatty liver (so-called “secondary steatosis”) [8].

It is important to mention the influence of medicinal substances on the formation of liver steatosis. Medications can cause small-drops or large-scale obesity of hepatocytes. Medicines, which can cause such changes are acetylsalicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs, valproic acid, tetracycline, antiviral drugs used in the treatment of HIV infection, glucocorticoid hormones and methotrexate. In turn, steatohepatitis may be associated with the use of perhexiline maleate, amiodarone, synthetic estrogens, calcium antagonists, antimalaria agents. Prescription of the above drugs should be excluded in patients with NAFLD [12].

NAFLD is characterized by the asymptomatic duration. Patients with fatty infiltration have no complaints, or their complaints are nonspecific: weakness, fatigue, discomfort, and heaviness in the right hypochondrium. At physical examination in 50-75% of patients with NAFLD detect hepatomegaly. Liver steatosis is detected accidentally by ultrasound, which was done for other reasons. Ultrasound is a very common method of diagnosis of NAFLD, in which steatosis appears as a heterogenous liver, but does not indicate the amount of fat [18].

Despite the lower sensitivity and specificity compared with computer tomography (CT), ultrasound is considered as an acceptable first-line procedure for diagnostic NAFLD in clinical practice. MRI determine the level of steatosis reliably, but it is limited by problems of standardization and high cost. In separate groups of patients with NAFLD diagnostically justified is the definition of the stiffness of the liver by conducting transient elastography. However, the limit values of fibrosis are not always correlated with the data of the biopsy; their size is influenced by the presence of steato-

## The influence of environmental factors on nonalcoholic fatty liver disease...

sis and inflammation, which can increase the stiffness of the liver. The main predictor of inadequate informativeness of transient elastography is the body mass index (25% > 30 kg / m<sup>2</sup>, 41% > 35 kg / m<sup>2</sup>). The sensitivity and specificity of the ultrasound examination is 60-94% and 88-95%, respectively, and decreases with the increase in BMI and the degree of steatosis to 49 and 75%. Quantify the degree of severity of fatty infiltration in the liver allows a magnetic resonance imaging with contrast. Elastography (Fibroscan), which determines the density and presence of liver fibrosis with the help of elastic waves, is not informative at BMI greater than 30, that is, in obesity, and does not allow to differentiate steatosis from steatohepatitis [5].

Patients with NAFLD can be diagnosed by increasing of such laboratory parameters (ALT, AST, gammaglutamyltranspeptidase – GGTP, alkaline phosphatase), which could not determine the stage and activity of the process. Elevated levels of serum transaminases are found in 20-21% of patients with NAFLD. However, the average performance of aminotransferases does not exclude the probability of necrotic-inflammatory changes and liver fibrosis. According to studies, at NASH, ALT levels are more likely to be higher than AST levels, and lowered ALT combined with severe obesity can be evidence of severe fibrosis and cirrhosis of the liver. In some cases, patients with NAFLD have iron metabolism disturbances (increased levels of ferritin and saturation of serum transferrin), not associated with the presence of hereditary hemochromatosis. It is also possible to identify various components of the metabolic syndrome: increase triglycerides, decrease in HDL in the blood, damage to carbohydrate metabolism [18].

Regarding non-invasive research methods, they can indicate the mass of liver tissue affected by fibrosis and the presence of NASH that is commonly found together. Focusing on fibrosis is based on the results of many studies that demonstrate that fibrosis, and not inflammation, is more prognostically significant. Definition and monitoring of liver fibrosis (LF) are one of the most important aspects in the management of patients with NAFLD. According to modern notions, serologic markers of LF are divided into lines reflecting the metabolism of the extracellular matrix, and indirect, which indicate a violation of the function of the liver in the expressed LF or cirrhosis [1; 4; 8; 15].

Biomarkers of fibrosis are conventionally divided into direct and indirect. Direct biomarkers of fibrosis are fragments of cellular matrix of the liver, formed by cells, and molecules that participate in the regulation of



progression and regression of fibrosis. It is hyaluronic acid (HA), collagen IV and VI, the aminoterminal fragment of procollagen III (P3NP), matrix metalloproteinases, and TIMP-1, a tissue inhibitor of metalloproteinase. Indirect markers of fibrosis are molecules released into the blood due to the inflammatory process going on in liver, in particular, aminotransferases (ALT and AST), molecules synthesized, regulated or secreted by the liver, for example, apolipoprotein A1, alpha-2-macroglobulin (A2M), ferritin, haptoglobin, coagulation factors, cholesterol and bilirubin, and markers of pathologies, which occur when damaged no liver function, such as insulin resistance [1; 3; 6].

For clinical practice, various estimates of prognostic indices for assessing the severity of liver fibrosis according to the indirect markers: APRI, ELF, NAFLD Fibrosis Score, FIB-4, FibroFast, FibroIndex, FibroMeter, FPI, Forns, GUCI, Hepascore, HALT-C, MDA, PGA, PGAA.

The system of non-invasive diagnostic of liver, FibroMax and SteatoScreen ("BioPredictive," France), was officially recognized as an alternative to liver biopsy in 2007. It displays the stages of fibrosis (F0-F4) and the degree of the necrotic-inflammatory process in the international METAVIR system, and also provides an quantitative and qualitative assessment of fibrosis, liver steatosis in all stages, regardless of localization. The American Association of Gastroenterologists, Association for the Study of Liver Diseases recommended the use of such calculation panels as NAFLD Fibrosis Score and Enhanced Liver Fibrosis (ELF). NFS (NAFLD Fibrosis Score) includes the analysis of six parameters (age, BMI, triglyceride levels, platelet count, albumin, AST to ALT). This scale has a 90% sensitivity and 60% specificity to exclude the diagnosis of liver fibrosis and 67% sensitivity and 97% specificity for its detection. ELF (Enhanced Liver Fibrosis) includes indicators such as GC, P3NP, TIMP-1, age. The developed algorithm allows to diagnose fibrosis with a sensitivity of 90% and exclude fibrosis with a negative predictive value of 92%.

Non-invasive tests for fibrosis (FibroTest, ELF, and FibroMeter) can be used to differentiate between progressive and minimal/absent fibrosis, but some suggest the appropriate definition of the stage of fibrosis. The presence of these risk factors significantly limits the need for a biopsy. Some risk factors (age, BMI, type 2 diabetes, AST / ALT ratio) in combination with platelet count and serum albumin concentration are identified in the "fibrosis scale" with NAFLD, which allows accurately predict the pres-



ence or absence of fibrosis in most patients. This scale has recently been combined with the European panel of serum markers of fibrosis, which has allowed differentiating various stages of fibrosis with an accuracy of over 90% [1; 12; 17].

Unfortunately, none of the available non-invasive methods are able to distinguish steatosis from NASH. This is very important, since the diagnosis of steatohepatitis determines patients at risk for developing fibrosis and justifies more intensive recommendations for lifestyle changes and the use of pharmacological treatments. Therefore, the “gold standard” for the diagnosis of NASH is still biopsy of the liver, as it is the only reliable method that allows to diagnose the inflammation and fibrosis. However, the result depends on the location of the biopsy. Two aspects are taken into account, when diagnosing the NAFLD: the level of fibrosis and the level of inflammation [3].

Unfortunately, none of the available non-invasive laboratory or visualization methods are able to distinguish steatosis from NASH. From a clinical point of view, this is very important, since the diagnosis of steatohepatitis determines patients at risk for developing fibrosis and justifies more intensive recommendations for lifestyle changes and the use of pharmacological treatments. Therefore, the “gold standard” for the diagnosis of NASH is still biopsy of the liver, as it is the only reliable method that allows you to evaluate inflammation and fibrosis. However, the result largely depends on the location of the biopsy in connection with the uneven spread of fibrosis. When establishing a diagnosis for the diagnosis of NAFLD, two aspects are taken into account: the level of fibrosis and the level of inflammation [3].

The waist circumference, the liver obesity index (IOP), and lipid accumulation products is closely related to the IR, indicate liver steatosis and may be useful for large screening among the general population instead of ultrasound. The HOMA and QUICKI indices are most commonly used by surrogate IR or insulin sensitivity indexes. Other, more sophisticated methods are based on measuring glucose and insulin levels in the test for glucose tolerance. Insulin sensitivity can also be quickly evaluated in the study of the lipid spectrum by calculating the ratio between triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol (HDL). SteatoTest and the NSCLC scale have a higher sensitivity than ultrasound and can be used to quantify steatosis. Only SteatoTest and IOP are independently validated [11].

**Treatment.** At present, there is no specific therapy for NAFLD in combination with obesity. Meanwhile, steps were taken to form recommendations for the correction of fat and carbohydrate metabolism in general.

Directions of treatment that have a positive effect on patients with NAFLD and obesity:

- nutrition correction, carried out under the supervision of a nutritionist and a psychologist, taking into account the physical activity of the patient;
- Aerobic exercise (walking for 30 minutes daily, or 5 km a day three times a week);
- Reducing the number of calories consumed to  $<30$  kcal/kg per day and keeping the diet low in saturated and transgenic and simple carbohydrates;
- gradual loss of body weight (10% body weight over six months), since rapid weight loss ( $> 1.6$  kg per week) can contribute to the progression of NAFLD;
- Correction of concomitant diseases such as diabetes mellitus, obesity, and metabolic syndrome;
- Patients with abnormal obesity (body mass index  $> 40$ ) may be recommended for bariatric surgery;
- the appointment of vitamin E (400-800 mg per day), vitamin D (1000 mg per day), the use of omega-3 fatty acids (fish oil) and omega-9 (olive oil);
- use of metformin / pioglitazone with ursodeoxycholic acid (15 mg / kg / day), if the index of insulin resistance (NOMA)  $> 2$ .

Taking into account that oxidative stress is one of the components of the pathogenesis of NAFLD, the effect of vitamin E (tocopherol) is analyzed in the treatment. According to American recommendations for NAFLD, vitamin E, administered at a daily dose of 800, improves liver histology in patients without diabetes with histologically verified non-alcoholic steatohepatitis. It is emphasized that high doses of vitamin E can increase mortality from other causes [3; 5; 7].

Among the drugs of choice is  $\alpha$ -lipoic acid, a coenzyme in the enzyme complex of pyruvate dehydrogenase, which is involved in the oxidative decarboxylation of pyruvic acid and  $\alpha$ -ketoacids. The drug inactivates free radicals and has a protective effect on the peroxide lipid oxidation in mitochondria and microsomes. According to the research, the use of  $\alpha$ -lipoic acid in the complex treatment of patients with NAFLD contributed to the improvement of lipid and carbohydrate metabolism, lowering the level of ALT [5; 9].

## **The influence of environmental factors on nonalcoholic fatty liver disease...**

Most of the patients indicated therapy, which combines stabilize the membranes of hepatocytes, antioxidant protection, immune modulation, which provides anti-inflammatory and antifibrotic activity. To this end, pathogenetically justified use in the treatment of essential phospholipids NAFLD, ursodeoxycholic acid, and ademetionine, silymarin. Unfortunately, a large randomized controlled trial showed no benefits two years of use of UDCA (13-15 mg/kg / day) in NASH, including its effect on liver histology. At the same time the more pronounced hepatoprotective effect of high-dose UDCA (25-30 mg/kg) and a new therapeutic agent – obeticholic acid [6].

Given the fact that the key mechanism in the development of NAFLD and its complications in visceral obesity is the IR, the use of pharmacological agents that have a positive effect on the sensitivity of tissues to insulin, – insulin sensitizers, is confirmed. The most studied of these drugs is metformin, which not only directly affects the immune system but also has some beneficial metabolic effects. In the liver, metformin inhibits gluconeogenesis and glycogenolysis, as well as lipolysis and oxidation of free fatty acids, in skeletal muscle and adipose tissue, the drug stimulates tyrosine kinase activity of the insulin receptor, activates the glucose transporter GLUT-4, promotes increased absorption, utilization and oxidation of glucose, increases sensitivity to insulin. In the adipose tissue, the drug suppresses lipolysis and oxidation of FFA. The most effective dose of metformin for the treatment of NAFLD, according to virtually all studies, is 1500-2000 mg per day, and the duration of treatment is at least one year. The duration of treatment is practically unlimited. To avoid the development of side effects, it is recommended to start therapy at a dose of 500 mg, increasing it gradually to a therapeutic dose of 500 mg per week [9].

The influence of metformin on the histological picture of the liver according to literature is ambiguous. Some studies have shown that steatosis decreases on the background of treatment with metformin in patients with NAFLD, and, according to some reports, fibrosis of the liver. Instead, according to the recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2012), metformin therapy reduces the IR and the level of aminotransferases, but does not significantly affect the improvement of the histological picture in the liver, and is therefore not recommended for the treatment of NAFLD. Thus, the use of metformin for the treatment of NASH is currently considered as experimental [13].

Recently, data on the positive effect of thiazolidinediones (rosiglitazone and pioglitazone) that reduce IR over the course of NAFLD are given. Thus, the appointment of thiazolidinediones to patients with obesity and NAFLD improved the histological picture of the liver, reduced the risk of IR, reduced levels of transaminases in the blood. However, the use of thiazolidinediones may be accompanied by the development of undesirable effects, such as an increase in body weight due to fat accumulation in the subcutaneous fatty tissue, moderate anemia as a result of an increase in the volume of circulating blood, due to which the use of drugs in this group is limited. Pioglitazone should be administered with extreme caution to patients with heart disease (a characteristic concomitant pathology for NAFLD patients), and ECG should always be performed before a decision about the course of treatment [3; 5; 7].

An important place in the treatment of NAFLD is to correct dyslipidemia to reduce cardiovascular risk, including using hypolipidemic drugs. In practice, there are often concerns associated with increased levels of transaminases against statin therapy, but results of studies indicate the efficacy and safety of the use of statins in NAFLD. According to researches, in patients, regardless of the presence of obesity and NAFLD, increased activity of transaminases, in the background of taking statins, is observed in 0.5-2% of cases, depends on the dose of drugs and is temporary. When combined with NAFLD and hypertriglyceridemia, the omega-3 polyunsaturated fatty acids prescription is possible [10].

Since, there are no specific drugs for the treatment of NAFLD, the study of the intestinal microbiota influence on the pathogenesis and progression of this disease may have new therapeutic perspectives. In particular, the modulation of the intestinal microbiota can be achieved by the use of prebiotics, probiotics, selective intestinal antibiotics (rifaximin), and fecal microbiota transplantation. The use of prebiotics increases the production of propionate, which suppresses lipogenesis in the liver. The addition of prebiotic fibers provided a lipid-lowering effect in animal studies, presumably by reducing lipogenesis due to a decrease in the activity of enzymes responsible for the esterification of free fatty acids with the formation of new triglycerides. Other studies have shown that *Bifidobacterium longum*, along with lifestyle modification, reduces cytotoxic activity, plasma lipid levels, insulin resistance index (NOMA-index) and NASH activity index in a small sample of patients in whom the disease has been confirmed by biopsy [16].

## **The influence of environmental factors on nonalcoholic fatty liver disease...**

The overall annual incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with cirrhosis on the background of NASH is 2.6% per year. Consequently, control of abdominal ultrasound in such patients should be performed every six months. Although ultrasound can be technically difficult to implement in obese patients, there is currently no evidence to support routine use to monitor computer or magnetic resonance imaging. Although a tumor biomarker such as  $\alpha$ -fetoprotein has recently been excluded from European Clinical Recommendations, it is still widely used in clinical practice along with ultrasound scans every six months. It is known that there is a clear link between obesity and malignancy, and hyperinsulinemia is well known as an independent risk factor for many tumors [7; 13; 15].

Aberrant genes involved in metabolic pathways, such as the pathway of AMP-activated protein kinase (AMPK) -LKB1, is now considered as therapeutic targets in the treatment of cancer. Metformin acts by suppressing the production of liver glucose through the LKB1-AMPK-mediator mechanism. There are also data that reduce the risk of HCC and statins. It was found that those who received statins were less likely to develop fecal colitis (corrected HS 0.63, 95% CI 0.52: 0.76). The most significant reduction in risk was noted in the Asian population, although it was also observed in western populations [1; 6; 12; 14].

Despite numerous clinical trials, there is currently no specific NSAID therapy, but many studies are underway, and new drugs are being developed that increase the life span of hepatocytes: oral peroxidase inhibitors, phosphodiesterase inhibitors, recombinant leptin, and adiponectin.

### **Conclusions**

The notion of NAFLD in recent years has been enriched with scientific evidence that emphasizes its important role in the spectrum of diseases. In particular, it was found that NAFLD is the most common variant of liver damage and is responsible for the development of a significant proportion of fatal complications. No less important is the association of NAFLD with some metabolic disorders that are characteristic of obesity, diabetes mellitus and cardiovascular disease. Similar etiologies and pathogenetic mechanisms of this group of diseases determine the approaches to treatment. Lifestyle modification recommendations and some medicines used to treat diabetes, obesity, and dyslipidemia are useful for normalizing the morphological and functional features of the liver.

### References:

1. Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients whis nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30:1356-1362.
2. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetogia*. 2005;48:634-642.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J et al The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023.
4. Clark JM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:955-956.
5. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017. -Vol. 377(21). – P.2063-2072
6. Engin A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:443-467
7. Huang MA, Greenson JK, Chao CC. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1072-1081.
8. Kitade H, Chen G, Ni Y. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients*. 2017;9(4)
9. Lazaridis N, Tsochatzis E. Current and future treatment options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;11(4):357-369
10. Liyanagedera S, Williams RP, Veraldi S. The pharmacological management of NAFLD in children and adolescents. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(11):1225-1237.
11. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45
12. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. June 2012. <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH>.
13. Obesity. World Gastroenterology Organization Global Guideline. 2009. <http://www.worldgastroenterology.org/obesity>.
14. Pár A, Pár G. Advances in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease. *Orv Hetil*. 2017;158(23):882-894
15. Reccia I, Kumar J, Akladios C. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism*. 2017;72:94-108
16. Sidhu M, Poorten D. The gut microbiome. *Aust Fam Physician*. 2017;46(4):206-211.
17. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):85-95
18. Stefan N, Kantartzis K, Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocrine Reviews*. 2008;29(7):939-960.

### **The influence of environmental factors on nonalcoholic fatty liver disease...**

19. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140(1): 124-31.
20. Younossi M Z. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;6:524-530.
21. Yoneda M., Naka S., Nakano K. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 16.

## PROBLEMS OF DEONTOLOGY IN MODERN MEDICINE

Masna-Chala Oksana<sup>1</sup>

Matolych Ulyana<sup>2</sup>

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_7](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_7)

**Abstract.** The article “Problems of deontology in modern medicine” provides: inoculation of deontology in the learning process, the word of the doctor, deontology of medicinal treatment, deontology in pediatric, deontology of family medicine, deontology of hospice, deontology of euthanasia and abortion, deontology of transplantation, medical error. By accumulating experience of treatment for thousands of years, doctors have constant problems with solving the moral and ethical principles of their profession: responsibility to themselves and to society for their professional activity in choosing the means and methods of treatment; donation and transplantation; artificial interruption of pregnancy and euthanasia, and many others. Today there is a fantastic progress in medicine, medical technology and the invention of effective therapeutic agents. However, full-fledged medical activity is possible only on condition of accordance with the rules of medical ethics, deontology. Future physician should receive the first notions about the deontology from the first days of studying at a university, before arriving at clinical departments. We mean the moral and ethical principles of the educational process in the dissecting room, during the educational experiments with test animals, and especially-in the study course “Caring for the sick.” Only on this condition, the student, having come to the clinical department, will have the opportunity to be correctly orientated in the studying deontology. The issue of deontology, especially in our time, needs to be given considerable attention throughout the course of postgraduate education, that is, when passing courses of perfection, pre-certification cycles. In the healing of a sick person, the word of the doctor is very important. A good doctor starts treatment with a good word. The words and behavior of the doctor in communicating with the patient should

---

<sup>1</sup> Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine



be chosen so thoughtfully, carefully and balanced, as in the situation with selecting the doses of potent drugs. The confidence and perseverance of the doctor, shown in a friendly and soft form, also help to establish an optimal contact. By showing an appropriate respect to the patient, the doctor must still maintain a certain distance, prevent the backslapping. Summing up reflections on the problem of medical errors, it will be advisable to give such advice: “Do not be afraid to trust your common sense, keep in the heart love to your patient and did not be afraid to make an error, really humane doctor almost do not make it”.

### **1. Introduction**

By accumulating experience of treatment for thousands of years, doctors have constant problems with solving the moral and ethical principles of their profession: responsibility to themselves and to society for their professional activity in choosing the means and methods of treatment; donation and transplantation; artificial interruption of pregnancy and euthanasia, and many others.

Moral-ethical and psychological aspects of medical activity, which were formed during centuries, emerged in different ways depending on the development of medicine and social conditions. Today there is a fantastic progress in medicine, medical technology and the invention of effective therapeutic agents. However, full-fledged medical activity is possible only on condition of accordance with the rules of medical ethics, deontology. Accordance with deontological principles in medicine is quite a difficult thing, but in general medicine is extremely complicated and very sacred work, one of the few altruistic professions [4, pp. 50-64; 9, pp. 13-14].

### **2. Inoculation of deontology in the learning process**

Practice shows that either practitioners or future doctors are not taught deontology in an appropriate way. At the same time, in particular deontology determines the level of medicine, and science only improves it [12, pp. 5-8, 12-15; 3, pp. 102-103, 181-182, 266; 10, p. 8].

Future physician should receive the first notions about the deontology from the first days of studying at a university, before arriving at clinical departments. We mean the moral and ethical principles of the educational process in the dissecting room, during the educational experiments with test animals, and especially-in the study course “Caring for the sick” [9, p. 71].

Only on this condition, the student, having come to the clinical department, will have the opportunity to be correctly orientated in the studying deontology. Also, questions of deontology should be emphasized during conducting practical training in a studying period. The student's knowledge of the principles of deontology should be paid special attention during the exams, and especially in internship, which is the responsible period of the specialist's development. Thus, the whole educational process should be subordinated to it. In the process of studying there should be constant training of young people to be a Human, and human being the doctor, the formation of his deep respect to the human person, a sympathetic attitude to sick person. A medical student needs to persistently train the ability to combine rational and emotional parts in his work.

The technicalization of medicine should not discourage the doctor from the patient. At the same time, fundamental theoretic knowledge and good possession of practical skills allow the doctor to be quickly and easily oriented in the biophysical aspects of the disease and, therefore, devote more time to human contact with the patient. Deliberative penetration into the philosophical nature of medicine conduce to this, because without understanding the philosophical categories and concepts it is impossible to be optimally determined in the interrelationships between the various risk factors and signs of pathology, logically associate and analyze diagnostic information, combine the spiritual and material in medicine.

In many countries, obtaining a medical degree, graduating students receive a certificate of the aquired philosophical education. We still do not practice this for some reason.

Do you need to study deontology as a separate subject in medical institutions? It is expedient, primary for understanding theoretical issues of deontology. Practical aspects of deontology should be studied throughout the course of study at each clinical department. The most effective way of inculcating them to future doctors is a personal example of the teachers, all the medical staff of the basic training clinics, the prevailing atmosphere there. Observance by the principles of deontology by medical teachers should be brought to the rank of absolute. Any violation of deontology in the full view of students – it is much worse than a possible mistake of the teacher during some medical manipulations [9, p. 72].

Pedagogy teaches that students have the ability to unconditionally copy the behavior of their teachers. It is appropriate to remind that pedagogy also

believes that there are no bad students, but there are bad teachers. You can teach a student to treat patients, but professional morality and ethics can be only instilled, which is much harder.

The issue of deontology, especially in our time, needs to be given considerable attention throughout the course of postgraduate education, that is, when passing courses of perfection, pre-certification cycles. Deontology, as well as medicine in general – this is not once-for-all-time formulated moral and ethical code. It should be remembered that deontology, like all science, accepting dogma, commits suicide. Therefore, all changes that take place in medicine, economics, society as a whole are reflected in it. Deontology is closely connected with psychology, and human psychology is the Universe, and therefore it is impossible to predict all the psychological situations in the relationship between “the doctor – the patient”.

### **3. The word of the doctor**

In the healing of a sick person, the word of the doctor is very important. Indeed, many ailments are iatrogenic, i.e. inspired by thought, word, including the word of the doctor, sometimes ill-considered, indifferent, angry. “The word is the same effective in treating as a scalpel in surgery, under the sole condition – if they are able to control it. Scalpel touches the body, but we touch the soul by using the word, and therefore it, like a scalpel, can not be “dull” [2, p. 258]. A good doctor starts treatment with a good word. The words show initially the doctor's attitude towards the patient, healer's attitude to patient, or that unfortunately often can be seen, the attitude of the owner of medical diploma to the object of his professional interest. The difference between the owner of the medical diploma and the Doctor, according to our opinion, lies primarily in the fact that the first one more-or-less successfully treats the sick body, and the second one, i.e. a real doctor who treats the body and the soul, which are coherent whole, while the person lives. [9, pp. 23-25].

The words and behavior of the doctor in communicating with the patient should be chosen so thoughtfully, carefully and balanced, as in the situation with selecting the doses of potent drugs. They must initially mobilize and strengthen the patient's faith in recovery, especially while implementing doctor's recommendations. It is necessary to fix the attention of the patient and his relatives on positive tendency in the course of the disease. If the

doctor succeeds – this is already a big step to victory over the disease, the common victory of the doctor and the patient.

When talking to a doctor, a demonstration of the doctor's confidence and his self-esteem adds the patient optimism and faith in the power of both the doctor and the medicine in general. But you should beware of such manifestations on behalf of the doctor as self-confidence, vanity and disregard. Optimism should be strongly dosed as drugs because its excess can give the most unexpected results, even including patient's refusal from the surgery, or vice versa-alert him, even including the faint of the doctor.

The conversation of the patient and doctor should not turn into an unproductive chatter, but at the same time it should not be emphasized officially. Especially at the first conversation with a sick the doctor should not grudge the time to listen to the patient, but that time should be used most rationally. This conversation should be as informative as possible, and somehow psychotherapeutic. The last one involves removing fears, physic tension, the formation of hope for a propitious prognosis and belief in the doctor. Of course, you should avoid extremity when a weak professional treats or operates carelessly and at the same time, “give the patient runaround.” [9, p. 28].

It is desirable that in the context of a conversation with a sick person, doctor do not bring to his attention any prior conclusions about the patient's condition, the subsequent treatment and the prognosis. As a result of the subsequent examination, they can change, sometimes quite dramatically. Then, firstly, the doctor will lose the patient's trust. Secondly, it may be perceived by the patient as a sign of the insufficient competence of the doctor, of his simplification to treatment and once again it will lead to disappointment in the doctor.

As a result of the first conversation, the doctor, though he may not yet have a clear imagination about the illness and treatment, however, he should inform the patient of the overall positive conclusion, as well as his assumptions about the treatment. In the future, the patient will be referred on the additional and laboratory examinations, if necessary – to consult another specialist.

In some cases, when the doctor doubts in the diagnosis before the results of additional studies, or if there is reasonable suspicion of the presence severe illnesses in the patient, the patient should be said that the

survey has not yet been finished, but the “propedeutic” treatment can be already started.

By no means it is possible to tell the patient that he has no illness, so he didn't pay attention to their nasty, painful feeling and so on, even if the doctor made sure that it is truth. It is incompetently in the context of deontology, because if it is only functional neurogenic pathology, then such words of a doctor will lead to its strengthening, to its migration into worse and more symptomatic state. After all, the patient will seek other doctors, and by that time such phenomena can increase, and then another “better” professional will find his illness.

By the way, from the standpoint of observing the principles of deontology, it is not preferred to cancel appointments made by another doctor. If such a need has already arisen, then this should be done in such a way as not to disavow the actions of your colleague and thus not give the patient a reason to believe that he has been damaged by previous treatment. If this happens then be prepared that the treatment you have prescribed will cause the patient to doubt because of the “previous unsuccessful treatment experience”. And we already know that the effectiveness of treatment is inversely related to the doubts in its effectiveness.

Therefore, it is expedient to tell the patient: “The medicines you have taken up to now have already done their job. At this stage of the illness, I will prescribe you a further course of treatment. But these new drugs can only act on their own, so now you have to stop taking the previous medication”.

During the first visiting of the doctor the patient should be prescribed at least the placebo, because it would free the doctor from the hasty appointment of drugs even before diagnosis and at the same time will show the sick person that the doctor informally approaches to “the next patient,» and he appreciates him with professional interests and sympathy for his painful sufferings, understands that the patient needs help now, not after passing all additional examinations etc. It is a significant psychological moment in the profession of a doctor, especially with patients who may be “fixated” on his illness and (from their perspective) on doctors' indifference and incompetence [11, pp. 9-10].

The doctor's true art lies in the ability to present patient, if necessary, the harm of his unhealthy habits (smoking, alcohol abuse, overeating, etc.), so he become aware of this, but at the same time not to be so fixed on them, that it would become the iatrogenesis.

It is clear that the appointed approximate “script” of the patient's visiting to the doctor should not be taken as an axiom, but only help the doctor in the basic requirements of deontology regarding the installation of the first contact with the patient.

If such a first meeting with a sick person occurs in a hospital ward, it has its own peculiarities. It should be remembered that the patient may not want his conversation with a doctor to be heard by neighbors in the ward. Therefore, it is advisable not to carry out an examination of the patient there, but if there is no such possibility (for example, a lying patient), then the conversation should be in a low voice without attracting attention of others. It should be taken into account that the patient from the first meeting with a doctor already receives enough information about him from other patients in the ward, as a rule. The mental state of the patient is influenced by the stories of the neighbors and their condition. Therefore, the doctors contrived cheerfulness and optimism will be inappropriate, when another patient groans next to him. Such a neighborhood should be avoided, especially when the patient is preparing to surgery, because in such a way an aura of fear and patience is created around the patient that dramatically affects the course of treatment, surgery and postoperative period.

In many hospitals, for some reason, there is not enough attention paid to the psychological compatibility of patients that are in one ward. Being in a permanent state of psychological discomfort for weeks or even months, people are unsuccessfully treated for somatic and other diseases, most of which lies exactly in neurogenic reason. Therefore, the psychological climate not only in the medical team, but also in the team of patients is very important from the point of view of compliance with the requirements of deontology. Not always having the opportunity to create a sufficient household comfort for patients, doctors – from the chief doctor to a nurse – should consider their holy duty to develop a sufficient psychological comfort for the patients, not for a moment forgetting that it is a significant medical item.

Unfortunately, our current economic and organizational conditions do not always allow you to avoid such situations in hospitals, so if the situation cannot be corrected in organizational relation, psychoprophylaxis must be applied, including the psychopharmacological effects on the patient. In addition to this, this is required by the deontology statute, as mercy with respect to the patient on the part of the medical staff. This applies to

patients, both surgical and therapeutic parts because some doctors think that given psycho-pharmacological training is only one of the stages in preparation for the surgery.

In a conversation with patients, any thought should be taught extremely clearly, because the peculiarity of the human mentality, especially in extreme cases, is such that the person hears mainly only the desirable for her. Therefore, not very clear information or recommendation can be misunderstood.

Speaking with the patient, listening to his complaints and collecting the anamnesis, the doctor should not focus too much on the most striking symptoms. First of all, he must evaluate the patient on the basis of what he has heard and seen, as a total organism, and only then analyze the details, symptoms.

The psychological state of the patient after his contact with a doctor is heavily dependent on the doctor. Not only the doctor tries to comprehensively evaluate his patient, but also develops his vision of a physician, and not only as a physician, but also as a person, in close conjunction of both characteristics. This is especially concerns those doctors with whom patients have to contact for a long time. And not only the appearance and behavior of the doctor, how he talks to patients and colleagues, but also civic position, behavior in everyday life, careful attitude to the hospital property-all this and much more characterize the man-doctor thoroughly, it is fixed by the patient's attention or his relatives. By the way, for some reason it is believed that only in the West the image of a doctor is determined even by the car model. All of this should be remembered, then you would not surprised why patients love this doctor more than the other, which has a diploma with honors, and is trained abroad.

Thus, deontological recommendations for establishing contact between a doctor and a patient are leading to the following. Communication should be primarily aimed at establishing trusting relationships, and then – to obtain the necessary information for a doctor. You need to be able to put yourself in the patient's position or his relatives, first of all to remove their feelings of fear of their behavior, confidence, but not self-confidence. The appearance of the doctor should be neat, the behavior – calm, the mood – quite optimistic. If the doctor smokes, the patient should not even guess about it during the conversation – it can ruin both contact and trust. The belief of the patient and his relatives that exactly this doctor and this

medical institution will be able to help the patient eliminates most of the deontological problems. The confidence and perseverance of the doctor, shown in a friendly and soft form, also help to establish an optimal contact. By showing an appropriate respect to the patient, the doctor must still maintain a certain distance, prevent the backslapping [2, pp. 258, 260; 7, pp. 7-8; 9, pp. 25-31; 10, pp. 35-36; 11, pp. 9-10].

#### **4. Deontology of medicinal treatment**

The current issue of deontology in our time is the problem of uncontrolled use of drugs, in particular, widespread self-treatment. In fact, doctors have lost control over drug treatment. Many people believe that since there is now free access to almost all existing medicines in the world, and media advertising creates a panacea image for many drugs, it can be treated without the participation of a doctor. Moreover, the doctor does not always find it necessary and possible to prescribe the patient the desired medication. Not always communication between a doctor and a patient in such cases is in compliance with the principles of deontology. Namely their possession can greatly contribute to solving the problems of self-treatment and uncontrolled use of drugs. Doctor's patience is required here, taking into account the cultural and educational level of the patient. The optimal option is to have a conversation when the patient "independently" comes to the conclusion of the correctness of the doctor. Otherwise, having listened to all the fears and prohibitions, he will still do his own way. In such a situation, the authority of the doctor positively and effectively works in his favor only when it has been acquired by a doctor before. If the doctor meets a patient for the first time, it would be convenient for doctor to see a piety of the patient which has been developed and implanted by other doctors. It should always be remembered and work in this way with patients not only on their own authority, but also on the authority of the medicine in general. Therefore, face-to-face criticism and criticism behind other doctors' back to patients is unacceptable, arrogant attitude towards his junior colleagues, adjunct medical staff. Such disrespect may eventually come back to bite those who allow it.

If a patient asks a doctor to prescribe him one or another drug that the doctor has no reliable information about, it is inadmissible to indiscriminately criticize this drug because after a while you can "step on your own rake". In addition, another doctor can give the patient detailed



and positive information about the indicated drug and thus will be greatly undermined in the eyes of this patient (or even the entire chamber or family of the patient) professional authority of the doctor, in this case, as in general in medicine, baselessness and hasty conclusions, their categoricalness is unacceptable because they work against a doctor.

Should I agree with a patient who insists on prescribing one or another medicine, which is advertised as a “panacea” and “very helpful to a neighbor”, if the doctor doubts in the expedience of using this drug, is not confident in its positive properties? In this case, the answer should be based on the doctors' commandments: “Do not hurt the patient!” [9, pp. 26-28].

But now there are much more complex situations. What if there is a need to use a new drug, but is it still not well examined? Whether to tell about it to the patient and thereby to face his possible resistance, refusal from the preparation, which eventually will lead to deterioration of the patient's condition? Whether to be insured by a patient's consent or consent of relatives (parents of a child)? Will such information provoke psychogenetic negative changes in the treatment efficacy?

The answer to these questions should be determined by the socio-psychological contact that the doctor manages to establish with the patient. If the doctor is confident that this contact is sufficiently positive and stable, he may be more candid with the patient. In addition, the whole medicine experience shows that the doctor's confidence in successful treatment, in this case – with the use of this drug, is necessarily passed to the patient. Finally, in this case, the doctor must put himself in the patient's position. The confidence of the doctor should be determined by his professional skills, and any doubt should be interpreted in favor of the patient, i.e. the inappropriate use of the drug. By the way, the indicated deontological tactic should be also in the using of new therapeutic methods. [3, pp. 62-63, 168].

Our population in general is not very wealthy, and prices for most even commonly used drugs are quite high. Therefore, the drugstore workers – pharmacists should more observantly offer visitors drugs, to take care of the possibility of replacing expensive drugs with cheaper analogues. The same circumstance should be taken into account also by doctors in the appointment of medical treatment. The physician should conduct a social estimation of the treatment he recommends, and not only the drug-included.

According to the “International Code of Medical Ethics” [11, p. 22], the doctor should not financially influence the free and independent execution

of professional decisions in the interests of patients. Putting the patient in such a situation, when he actually turns out to be insolvent according to the proposed treatment, the doctor should, putting himself in the patient's position, take into account how negatively it can influence not only psychological condition of the patient, but also the progress of the disease, at the end of treatment. Payment for treatment should be differentiated in relation to each patient, and the doctor should form his thought of the financial capacity of a sick already during the first conversation with the patient, but in any case without fixing his attention on it. Otherwise, this may lead to distancing between him and the patient, the emergence of patient's negative, sometimes carefully concealed, feelings. The last ones may adversely affect the course of the illness, the patient may turn to self-treatment or consult incompetent healers.

In most cases, a doctor can avoid many of these problems if he is guided by ancient Latin wisdom, “*Medica mente, non medicamentum*” – treat your mind, not medicines.

### **5. Deontology in pediatric**

Speaking about deontology in medicine, it is necessary to highlight the issue of deontology in pediatrics. [9, pp. 49-52]. Surely communication with the child, and in most cases, simultaneously with his relatives, requires from the doctor special approaches, good knowledge of age psychology and certain aspects of pedagogy of different age groups. If you are talking about establishing contact with a child, you must take into account the age and individual characteristics of the child's mentality. Establishing good contact with the child guarantees the doctor to be trusted by the child's relatives and the success in communication in general. For a doctor who deals with adults, it is naturally easier to establish a psychological contact with them, put himself in their position, recognize their psychology. In pediatrics, there is a psychological barrier between the doctor and his small patient, it is much more difficult to understand the psychological state of the child, fully recognize his experience. And at the same time, the pediatrician is forced to establish psychological contact with relatives of the child, who require more special deontological approach. Because of illness of the child they are confused, nervous, and so on. Therefore, when dealing with them, this should be taken into account. To some extent, one should proceed from the fact that parents know their child better, they understand him not only

mentally but also by the heart, they know and understand what the doctor does not know and can not know [6, pp. 138-147, 184-189].

It should be taken into account that parents give unconditional priority only to their sick child, so it is inappropriate to talk with them about any objective material and organizational problems that have an impact on the course of the diagnostic and treatment process in relation to their child. They are not interested in the doctor's availability, you should always find time for them, otherwise they can gather the necessary information from other sources. When comparing this information with further information from the attending doctor, some differences may occur, which will negatively affect the relationship with the parents and, often, the course of the child's treatment.

One of the main principles of deontology in pediatrics is the inadmissibility of deceiving both parents and children. Children very thinly feel falseness, once being deceived, dramatically lose their trust in the doctor. If the doctor is allowed to bluff a sick child (promises that obviously painful manipulation will be painless, etc.), it is a testament of the imperfect possession of deontology, to a certain extent-a testament of the low professional skills of a pediatrician [3, pp. 124-125; 9, pp. 49-52].

Talking with relatives you should be in no hurry, explaining the condition of the child not only with the use of special medical terms, misunderstanding of which only makes parents malicious and can cause various negative reactions. All statements of the doctor should be clear, but unambiguous, well-reasoned and not controversial. It must be remembered that the parents of a seriously ill child tend to hear only what they want to hear.

If the parents do not give consent to the child's admission to hospital or conducting urgent surgical intervention, in connection with which there is a threat to a child's life, and cannot install psychological contact with them, the doctor has a moral right to take all responsibility on himself, but should not interfere with the child's parents [2, p. 258].

The fear is dominant in the relationship between the doctor and the child; the emotions prevail as in creatures more biological, than social, sometimes inadequate; they are uncompromising; experiencing even in early childhood and even not fully aware of the negative emotions from communicating with a person in a white coat, the emotions can remain for life.

It is interesting that about 30 percent of children have an innate fear of the treatment in the dentist, and adults are afraid of this treatment up

to 80 percent, by the way, it is confirmed by the objective biophysical factors.

If a child is panicked because of some manipulation, and especially – surgical intervention, it is desirable to postpone it if there is no urgent need. In such cases it should be used not only psychological, but also psychopharmacological training.

First of all, the pediatrician should try to establish contact with the child, because parents, being convinced of the presence of such contact, will also trust the doctor. This confidence will be promoted by the behavior of the doctor, his appearance, the tone of conversation. If the doctor considers it necessary to insist on something for the parents of the child, this should be done softly and benevolently. On the part of doctor there should be an unconditional respect for the parents of the patient, regardless of their social status, but at the same time, it is not advisable to admit backslapping.

In pediatrics, the full responsibility of the child's health lies on the pediatrician. It is dehumanised and deeply unprofessional shift responsibility on the parents, especially in modern, sometimes very difficult socio-economic conditions, when family cannot provide adequate care, compliance with all requirements of valeology. This should be a foundation of the relationship between doctors and parents.

The realities of our present largely determine the peculiarities of both therapeutic technologies in pediatrics and deontological approaches.

Increasing of the diseases among children, including and congenital pathology, creates significant additional problems of deontological character – a complex psychological state of parents, a sense of certain doom and hopelessness. Generally, treatment of severe congenital pathology is quite valuable, on the background of the financial predicament of a significant part of the population causes additional moral-psychological discomfort in relations between doctor and parents of a sick child.

Taking into account that the growth of children's morbidity to some extent is determined by the negative influence of the environment, not only the natural, the work of doctor-pediatrician, in particular his preventive aspects, requires from him a new deontological approaches. This concerns the belief of children in the harmful influence of bad habits, explaining to parents the importance of the hygienic regime of children for their health. In this work, the doctor must demonstrate not only erudition, but also uncompromisingness, persistence, tact and individual approach,

taking into account the psychology of children and parents. Of course, that's not easy to convince parents that this expensive and up-to-date baby gift, like a computer, could cause harm to his health if not follow hygienic requirements, and fashionable smoking is harmful even for the unborn child. The effectiveness of the pediatrician in this regard is largely dependent on his own belief in what he says.

High awareness of parents due to the not always conscientious advertising of drugs, including vitamins, should also be taken into account by the doctor when he communicates with his parents.

Not always we pay sufficient attention to the national affiliation of a sick child, to issues such as traditional food, hygiene, etc., to the psychological characteristics of the child, which has a significant effect on the doctor's communication with patients and even at better understanding of individual aspects of the progress of the disease in the interpretation of the relatives of the child [3, pp. 90-91].

### **6. Deontology of family medicine**

Deontology of family medicine has its own specifics. It is assumed that a family doctor is almost a family member. He must have close psychological contact with each family, meant not only those family members who are currently sick or chronically ill, but also those who are practically healthy members of the family. These are people of all ages – from the early childhood to the late adulthood. Therefore, in his work the family doctor should be guided in pediatrics, in valeology, and in gerontology and, accordingly, observe their inherent deontological grounds.

In communication a family doctor should take into account, in addition to age-related features, the social situation of the family and its individual members, national specificities, religion (because the doctor treats not only the body but also must heal the soul), the problems that are in this family. The success in fighting with bad habits in the family depends on the establishing trusting relationships. Tips and recommendations of a family doctor should be based not only on medical grounds, but also they should take into account domestic realities of the individual families, the relationship between its members that define the psychological climate in the family [9, pp. 55-56].

You need to take into account the fact that in communication special medical arguments, although they are logical and balanced, do not always

find the right way to the people and are not always properly perceived, sometimes irritate them, causing a negative reaction (even because of a simple misunderstanding). Therefore, we must be able to find and use only human arguments that are understood by ordinary people. In this way, the doctor achieves a much higher level of psychological contact, and hence better effectiveness of the work. Particularly in the work of the family doctor, possibly as no other, trust, psychological compatibility and openness of both sides are key factors. Obviously, they are the main arguments in favor of family medicine.

### **7. Deontology of hospice**

The growing number of hospices is becoming more and more widespread. The basis for this is a humane and well-minded view of human death. The peculiarity of these medical institutions is that their purpose is not a treatment, but medical care of the terminally ill, incurable people with the purpose to make life on the verge of death simpler, allowing them to live their last days comfortable, easier, painlessly. There is another philosophy of death, since the death of a hospitalized person in a hospice is natural, just like life itself [13, pp. 69-73].

Considering the deontology of hospice, we should conclude that the process of dying is accompanied by adding to the pain and suffering psychological and spiritual drama of the person devastated by disease. By the way, from the point of view of deontology, the best option for caring for a death-sick person is the care of the hospice doctors, usually in conjunction with the care of priests and dearest ones. Moreover, it does not necessarily have to be in the hospital room. But such a person can not be left in any way only under the care of relatives or, worse, alone [9, pp. 57-59].

Death is the last stage of life. Therefore, like all human life, it is required from doctors to have a professional, merciful and respectful attitude to the dying person [1, p. 45]. Such a person can not be treated as those who enters the final stage of his natural life. Everything should be done so that he, until her last breath, can feel himself alive among the living, full of love and care for her by others. In the feelings of a death-sick person, hope must prevail over despair, and relief must dominate the fear of non-existence. The duty of the doctor is to give hope to the hopeless and faith to those who lost it. But this does not need to be openly emphasized to the patient. This should

be developed from the communication with a dying person. Explicit focus can give an undesirable result, contrary to expectations.

In the perception of dying person the doctors should be guided not only by medical categories, but also humanistic ones. The condition of the patient should be determined, first of all, by his subjective feelings, and only then by the biophysical aspects of the disease. And the doctor should affect these feelings both using symptomatic, mitigating measures, including painkillers and antianxiety drugs, and, more importantly, its relationship to the patient.

That's why so-called "Medical insistence" is forbidden, which involves the artificial prolongation of agony, condemning the dying person to burdensome medical manipulation, unreasonable deprivation of his consciousness. Quite often in such a way they try to avoid inconveniences for themselves, relatives of the sick person, and in no case alleviate the pain.

The complicated deontological problem is to report a patient true information about his hopeless condition. It is clear that a person has the right of being informed about the prediction of his life, has the right to make his most recent decisions. According to this information, we quote the The Charter For Health Care Workers: "The duty of telling the truth to the death-sick patient requires a differentiated attitude and human tact from the medical staff.

The truth about death can not be expressed in an indifferent message that is not related to the diagnosis and prognosis. No one can conceal the truth, but you should not even report it directly in its brutal reality. This bitter truth is to be passed in the fullness of love, calling to the communication of all those who for various reasons cares for the sick

It is about establishing trust, perception and dialogue with the patient, about the skillfully chosen time and words. There is a way of expression that is able to accept the request of the patient, to direct his knowledge of their own health. Those who try to be near the patient and affect his destiny, they are able to find the words and answers that allow them to communicate in truth and love.

Each individual case has its own requirements, according to the patient's vulnerability, with prediction of possible reactions (rebellion, depression, resignation, etc.). We have to be ready to meet any reaction calmly and tactfully. The most important thing is not the accuracy of the statement, but solidarity with the patient.

In such relationships, the prospect of death is inevitable and loses its power, which predetermines fear; the patient does not feel lonely and

doomed to death. Thus, the given truth does not steal hope, but allows the patient to feel alive in the relationship between the complicity and solidarity. The patient does not remain alone with his patience and feels that he is understood without falsehood and in a collective union; he remains a person. His life, in spite of everything, makes sense and gains in importance that transcends the limits of death” [13, pp. 71-78].

By the way, one of the reasons why death-sick people sometimes get “help” from various crooks of medicine, after the official medicine retreats, is that not understanding all the heaviness and incurability of illness they give the dying people the hope [10, p. 49]. So it is very important that exactly the doctor give such a hope!

In the hospice it is especially distinctly manifested the close combination of medicine and religion, because the medicine, affecting the body, facilitates the heartache, and religious pastorship allows a person to perceive the pain and infirmity easier, finding hope, and it is an opportunity to victory over suffering and death.

### **8. Deontology of euthanasia and abortion**

Euthanasia involves extremely complex deontological problems. Life is given to man by God and no one has the right to control it. Death is one of the stages of human life, therefore, God has to decide when it comes. “The Charter For Health Care Workers” states that “mercy, caused by pain and suffering of dying sick disabled children, mentally ill, people with incurable illnesses, old, etc., do not empower the ordinary or immediate euthanasia. In this case, it is not about helping the patient but about the intentional murder” [13, pp. 34-36, 86-89].

This could finally determine the medical and ethical problem. But the opponents have a question: “How does this position combine our duty with mercy to the incurable people, hard suffering man, whose entire life is built up essentially only on biological existence? Is it possible to ignore the will of the dying suffering person?”.

According to mercy, medical staff certainly have to show it by providing assistance to the patient, making every possible effort to his salvation or relief of pain if unable to save, to providing the opportunity for a man to die with their Christian dignity.

The question about the “will” of the patient, a request to accelerate the end of his suffering and life itself is controversial. The Charter For Health



Care Workers notes that “the requests of patients with serious diseases, who sometimes seek death, should not be understood as the expression of a genuine desire of euthanasia; almost always it's about full alarm call for help and love. In addition to medical care, the patient needs love, hot human and supernatural feelings, which can and should be given by his neighbors, parents and children, doctors and health service”. We will add that very often the consciousness of such a patient is so obscure that we can not speak about some kind of conscious desire. A patient who feels a truly human attitude to himself is unlikely to ask to have his life interrupted. The doctor himself, as by the appropriate medical measures and using the full kit of deontological approaches, must do everything to ensure that the patient has not and would not have reasons for such a request. Euthanasia is never an act of mercy; it is an individual and public act of selfishness and escape from a hopeless situation. It destroys most foundations of psychological relations between the doctor and the patient, because the doctor ceases to be a guarantor of human life, and the patient applies to him for the uncharacteristic medicine action – murder [3, pp. 56-58, 75, 82, 119, 151, 216; 7, p. 11].

A person must fight for his life under all conditions, and the doctor should inspire him to do this, to help him with word and deed. The task of a doctor together with a priest is to achieve the aim when the hopelessly sick person has no fear of death, to replace it with hope, and there would be awareness of the possibility of victory over death, eternity of spiritual life that crosses over death.

The tragic reality is the increase in the number of HIV-infected and AIDS sufferer. Considering that today they are still practically incurable people, they must be surrounded by special care of doctors. It completely includes everything that is said about the deontology of the hospices, since the only thing that medicine can do for them is to relieve their bodily and spiritual suffering. No doctor has the right to refuse to provide such people with any medical care. This is especially true for practitioners. In cases of such a refusal, the deprivation of a specialist's right on medical practice should be inevitable, precisely on the basis of the neglecting of the principles of professional deontology [3, pp. 187-188].

One of the most “deontologized” medical measures is the artificial abortion. It is extremely burdensome in moral and ethical terms, even when it is based on medical necessity. Of course, abortion is a murder, a mass killing, because at least two people, a woman and a doctor, take part in

it. Unfortunately, the realities of our modern life, as socio-economic and moral, led to the fact that according to the number of abortions, Ukraine occupies one of leading places in the world, and the number of abandoned children is dramatically growing.

The professional morale of doctors does not and can not admit any killing actions against life at any stage of it and under any reasons, except when there is a danger for woman's life. To remain faithful to this moral requirement, sometimes it is required from a doctor to be courageous and have self-control. To persuade the woman who is determined to have pregnancy terminated requires no less efforts. Obviously, the doctor will have to appeal to religious postulates that strongly deny the artificial abortion, stating the primacy of God's law. Life, even the embryo, is a gift of God and by an exceedingly great value, so that it can be compared with the most difficult social, domestic and other problems [3, pp. 117-118, 147-148]. To persuade the mother a doctor should mobilize all his life experience. It does not play any role that this specialist sometimes has to do that even several times throughout the day. Life is worth it, every life, because it is unique. For such a conversation you need the necessary situation, the interior of the room (lovely pictures of children on the walls, etc.), the mood of both sides for the appropriate conversation. The doctor himself must believe in what he says. It is possible that such a conversation should happen to a woman more than once. In the case of urgency, a woman can be offered to come in a day or two under some reason, which does not allow today to hold a surgery. And in the next conversation, the doctor's tactic should be adjusted, according to the results of the failure analysis during the previous conversation.

It is not effective to intimidate a woman by a result of abortion, because she is already full of fear and feelings.

The effectiveness of the conversation depends to a large extent on the fact how the doctor manages to find out the reasons for her intentions, carefully conceived by a woman.

The best would be if the doctor, convincing the woman to keep and give birth to a child, ask immediately after birth and after some time about the rescued child, and when a woman has problems he will be able to help her. It may happen that such a woman, under certain circumstances, becomes a kind of convincing "illustration" in the conversations of a doctor with other candidates for abortion [9, pp. 52-55].

The problem of abortion is largely related to contraception. In this case, religion clearly acts only for the natural planning of pregnancy [13, pp. 20-24, 3, p. 137]. Of course, the role of the Church in our society is growing. But considering the fact that the effectiveness of contraception depends significantly on the level of murder of unborn children, i.e. abortions, then the question of contraception requires more flexibility. It is also substantiated by socio-medical factors: unsatisfactory living conditions and economic disadvantages, due to which the family can not afford to give birth not only two or more children, or even have a child at all; moral immorality and free views on sex; high incidence of various sexually transmitted infections. You can not close your eyes on these realities. It is obvious that the efforts of the state, lawmakers and society as a whole must be directed first and foremost to fight all this, and then the consequences of this – abortion will not be met frequently. And doctors should give recommendations regarding to contraception first of all based on our realities, and then they will be effective. These recommendations should be individual [9, pp. 54-55].

### **9. Deontology of transplantation**

Transplantation is associated with certain bioethical problems, especially with regard to donation. At the same time, doctors and priests warn about the danger of temptation to take organs from a person whose brain death has not yet occurred. This is not even about the criminal intent of doctors. The temptation can be provoked by quite humane factors-the desire to save a patient-recipient, the influence of his relatives and professional ambitions and finally so extremely strong motive, as the possibility of defeat or defer death. But the donor is also a Human, whose life can not be taken by no one, even if it is on the verge of death. Thus, on one scales is the life of the recipient, and on the other – the death of the donor. In what direction the scales changes depends on the doctor [7, pp. 11-12].

In this situation is evident that from the side of doctors there is a need of active and goal-oriented explanatory work regarding transplantation, which should discuss not only when addressing some specific issues in each individual case of transplantation. If society is correctly oriented in the essence of the problem, and in each case it will be easier and easier to find solutions and, most importantly, it will be the most optimal and balanced.

There are people who are ready to leave their bodies for transplantation during they are alive. Obviously, we need sophisticated and delicate

propaganda in this direction. This would be a good basis for the establishment of donor registers and banks, with adequate funding for this case.

Among the doctors who are proponents of such views on transplantology, and who believe that it has a negative impact on both the medicine and morality of society, there is a “crime without punishment”, “industry of cannibalism” [8, p. 5]. To a certain extent, they are right, considering in the first place the unresolved of moral and ethical problems of this case. But if transplantation is carried out in compliance with the requirements of bioethics, is it possible that rescuing and prolongation of human life can be a sin, a kind of harm? It is possible that failures in transplantation are the result of the sinful actions of doctors. The successes are fulfilling the will of the Lord, embodied by the hands of the doctors. We think that the reflections given above have the right to exist, to be perceived or criticized [9, pp. 62-63].

At the same time, you can expect that in the near future the success of genetic engineering and surgical equipment to a certain extent will smoothen the sharpness of a given problem and the transplantation will go into a qualitatively different level.

### **10. Medical error**

One of the most difficult deontological problems is the medical error. *Errare humanum est* – To err is human. The mistake of the doctor, by definition of the medical encyclopedia, is a conscientious misconception of the doctor in his professional activities. But a medical error may be a result of negligence, unfairness, and then it is no longer a mistake, it is a crime.

So, does a doctor have the right to make a professional mistake? How to behave yourself, if such a mistake has been made? How to communicate in such cases with the patient, his relatives? Is it possible to avoid communication in such cases?

Many large leading light in medicine openly declared a doctor's right to make a mistake, and the lack of a doctor's right to conceal it. The famous Austrian surgeon Teodor Bilroth wrote: “Only those with weak spirit, boastful chatterbox and tired of life are afraid to frankly talk about mistakes made by them” [1, p. 53].

Communicating with patients or his relatives after a doctor, which led to complications, disability or death of the patient, the doctor in any case should not set yourself the goal of justifying, to explain everything with

objective, independent from him factors. The patient confined his health and life to the doctor unconditionally, and therefore to predict and avoid the influence of any side factors on the treatment process is the task of the only doctor and nobody else.

The duty of the doctor in such cases-to show a maximum of intelligence, noticing precisely the origin of the term “*intelligentus*” which in Latin means “understanding” – in other words you should understand and alleviate their suffering. The doctor should put himself in the position of such a patient or his relatives and behave accordingly.

In case if between them and the doctor was not found satisfactory psychological contact, it is better to avoid such communication and in absentia, somehow to contribute to the alleviation of suffering, reducing his guilt.

The doctor must find in himself strengths and intelligence to constantly analyze his mistakes, which is a prerequisite that they do not repeat. Mostly those people are mistaken who are offensive, talkative, jump at conclusions, who are inclined to exaggerate their knowledge and professional skills, are unscrupulous.

It is believed that a smart person never repeats his mistakes, unless he makes new ones. But the history of medicine convincingly suggests that truly new mistakes are extremely rare, but people mostly sin repeating the old own mistakes.

Summing up reflections on the problem of medical errors, it will advisable to give such advice: “Do not be afraid to trust your common sense, keep in the heart love to your patient and did not be afraid to make an error, really humane doctor almost do not make it” [9, pp. 39-41; 5, pp. 102-1250, 4, pp. 9-11].

### 11. Conclusions

An overview of individual aspects of the problem of deontology in modern medicine gives reasons to conclude that medicine without deontology is a dead craft. It's like a body without a soul. Without spirituality there is no morality, there is no Human without morality, but without Human there is no Doctor. Therefore, the problems of medical deontology remains highly relevant in the context of consideration of the prospects and trends in the development of medical science and practice, and their absolute compliance is an indispensable condition of medicine success.

**References:**

1. Amosov M. (1967) Dumky i sertse [The Thoughts and the Heart]. Kyiv: Dnipro. (in Ukrainian)
2. Bailin P. (1955) Tvory [Writing]. Kyiv: Dnipro. (in Ukrainian)
3. Lviv National Medical University of Danylo Halytsky (2009). Bioetyka v systemi okhorony zdorov'ya ta medychnoyi osvity. [Bioethics in the Health Care System and Medical Education]. Materials of the International research and practice conference, Lviv: Lviv National Medical University of Danylo Halytsky.
4. Biliynsky B. ( 2013) Medychni pomylky v onkologiyi [Medical Errors in Oncology], – Lviv: Afisha. (in Ukrainian)
5. Biliynsky B. (2017) Profesor Anatoliy Ivanovych Hnatyshak [Professor Anatoliy Ivanovich Gnatyshak A.] Lviv: Afisha (in Ukrainian)
6. Dolets'kyi S. (1974) Mysli v puti [Thoughts on the Road] Moskow: sovet-skaya Rossiya (in Russian)
7. Halyts'ka vydavnycha spilka (2008).The Ethical Code of a Doctor [Etychnyy kodeks likarya] Lviv: Halyts'ka vydavnycha spilka (in Ukrainian)
8. Ivashkevich G. (1995). Prestupleniye bez nakazaniya [Crime without Punishment]. Lviv: Kray (in Ukrainian)
9. Masnyj Z. (2010) Problemy deontologiyi v suchasnyy ukraiyins'kiy medytsyni [Problems of deontology in modern Ukrainian medicine]. Lviv: Halyts'ka vydavnycha spilka (in Ukrainian)
10. Orel L. (1999). Spirituality of Religion in Medicine and Healing. [Dukhovnist' relihiyi v medytsyni ta tsilytel'stvi]. Lviv: Spolom. (in Ukrainian)
11. World Health Organization, World Psychiatric Association UN, Association of psychiatrists of Ukraine (1996). Prava lyudyny ta profesiyna vidpovidal'nist' likarya u dokumentakh mizhnarodnykh orhanizatsiy. [Human rights and the professional responsibility of the doctor in the documents of international organizations]. Kyiv: World Health Organization, World Psychiatric Association UN, Association of psychiatrists of Ukraine.
12. Tereshkevych D.-H. (2008) Bioetyka v systemi okhorony zdorov'ya ta medychnoyi osvity [Bioethics in the System of Health Care and Medical Education]. Lviv: Svit. (in Ukrainian)
13. The Pontifical Council for Pastoral Care in the Health Care (1995) Chartiya pratsivnykiv okhorony zdorov'ya. [The Charter of Healthcare Workers]. Vatican: The Pontifical Council for Pastoral Care in the Health Care.

**STRATEGY OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES  
IN LIVER ON EXPERIMENTAL BABESIOSIS  
AND HERPS VIRUS INFECTION**

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА СТРАТЕГІЯ ЗМІН  
У ПЕЧІНЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ БАБЕЗІОЗІ  
ТА ГЕРПЕТИЧНІЙ ІНФЕКЦІЇ**

**Pokhyl Sergiy<sup>1</sup>  
Torianyk Inna<sup>2</sup>  
Popova Nataliya<sup>3</sup>**

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_8](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_8)

**Abstract.** The scientific trends of today require a more detailed study of the etiopathogenetic specificity and peculiarities of the clinical course of modern emergent diseases. Appearing from time to time on the clinical scene in the form of outbreaks or even local epidemics, these diseases do not cease to amaze scientists with the polymorphism of manifestations, expressive resistance to usual/spent years (and in the recent past) of effective therapeutic schemes, a tragic ending, even considering persistence of doctors. Over time, there is observed an expansion the syndromological spectrum of emergent infections, blurring of their symptoms, and appearance of previously uncommon symptoms. As it turns out on sections and biopsies, the potential of complications accompanying emergent infections is increases, the level of structural and functional changes in tissues and organs is deepens. The revealed disorders are, as a rule, decompensated character, the degree of dystrophic and destructive-degenerative processes

<sup>1</sup> Doctor of Medical Sciences, Senior Research Scientist,  
Head of Laboratory of New and Understudied Infectious Diseases  
State Institution “I.I. Mechnikov Institute of Microbiology  
and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Ukraine

<sup>2</sup> Candidate of Medical Sciences, Senior Research Scientist,  
Leading Research Scientist of Laboratory of Viral Infections  
State Institution “I.I. Mechnikov Institute of Microbiology  
and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Ukraine

<sup>3</sup> Candidate of Medical Sciences, Senior Research Scientist,  
Leading Research Scientist of Laboratory of Viral Infections  
State Institution “I.I. Mechnikov Institute of Microbiology  
and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Ukraine

testify in favor to impossibility of restorative processes in the system and in the organism as a whole. Exactly nosological units are herpetic (HSV-infection) and babesious infection (BI).

The goal of planned investigation was to elucidate the leading points of strategy studying structural and functional changes in the liver under experimental babesiosis and herpetic infection. The subject of planned study were the respondents and experimental animals with signs of the disease of this pathology, actually its pathogens. The subject of study were strategy of structural and functional changes, which developed under conditions of GI and BI, their specificity, character and depth.

Novelty of the claimed studies is to determine the strategy for development of structural and functional processes in conditions of development new and little-studied emergent diseases with febrile, hepatic syndromes. The methodological basis of investigation had, albeit a narrowly specialized (mainly morphological), however, a complex character (macroscopy, histology/cytology, ultramicroscopy, which was enhanced by computer studies, computed tomography, anamnestic analysis).

As a result of the initiated researches, it was found that liver is the target organ for HSV-infection and BI. Structural and functional changes, occurring in the liver (both in the case of BI and HSV infection) are phase-related character and are affected by appearance of a number of macro- and microscopic disorders (hepatomegaly, changes in surface architectonics, local hemorrhages, development of subcapsular edema, giant cell metamorphosis, basophilia cytoplasm, hyperchromatosis). As in the case of BI and HSV-infection, the peripheral blood (erythrocyte hematopoiesis) reacts in a peculiar way to the invasion of pathogens, where it is possible to directly determine the parasites (BI) and the signs of the mediated influence of the virus, HSV-infection (the presence of sludges, degraded forms). Taking this into account, elucidation of the leading directions of the strategy of structural and functional changes in the liver under conditions of experimental BI and HSV infection, is a favorable moment in perspective of providing effective therapeutic assistance to population and the possible consequences of these diseases.

## **1. Вступ**

Наукові тенденції сьогодення вимагають більш детального вивчення етіопатогенетичної специфіки та особливостей клінічного



перебігу сучасних емерджентних хвороб [3, р. 88-93]. З'являючись час від часу на клінічній сцені у вигляді сполохів або навіть локальних епідемій, зазначені хвороби не перестають дивувати науковців поліморфізмом проявів, виразною резистентністю до звичних/відпрацьованих роками (та у недавньому минулому) ефективних терапевтичних схем, трагічним фіналом, навіть з огляду на героїчну наполегливість лікарів [1, р. 1-3]. З часом спостерігається розширення синдромологічного спектру емерджентних інфекцій, розмитість їхньої симптоматики, поява попередньо не властивих ознак. Як виявляється на секціях та біопсіях, посилюється потенціал ускладнень, що супроводжують емерджентні інфекції, поглиблюється рівень структурно-функціональних змін у тканинах та органах. Виявлені розлади носять, як правило, декомпенсований характер, ступень дистрофічних та деструктивно-дегенеративних процесів свідчать на користь унеможливлення відновних процесів у системі та організмі у цілому. Саме такими нозологічними одиницями являються герпетична (ГІ) та бабезійна інфекції (БІ) [2, р. 278]. Метою запланованого дослідження було з'ясувати провідні моменти стратегії дослідження структурно-функціональних змін у печінці за умов експериментального бабезіозу та герпетичної інфекції. Об'єктом запланованого дослідження стали респонденти та експериментальні тварини з ознаками захворювання на зазначену патологію, власне її збудники. Предметом дослідження були стратегія структурно – функціональних змін, що розвивались за умов ГІ та БІ, їхня специфіка, характер, глибина. Новизна заявлених досліджень полягає у визначенні стратегії розвитку структурно-функціональних процесів за умов розвитку нових та маловивчених емерджентних захворювань із лихоманковим, печінковим синдромами. Методологічне підґрунття дослідження мало хоча й вузькоспеціалізований (переважно, морфологічний), проте, комплексний характер (макроскопія, гістологія/цитологія, ультрамікроскопія, що посилювались результатами комп'ютерних досліджень, КТ, анамнестичним аналізом). У результаті започаткованих досліджень було встановлено, що печінка являється таргетним органом для ГІ та БІ. Структурно-функціональні зміни, що відбуваються у ній (як у разі БІ, так і ГІ) носять фазний характер та позначаються появою цілої низки макро-мікроскопічних розладів (гепатомегалія, зміни поверхневої архітекτονіки цілих клітинних популяцій, поява локальних крововиливів, розвиток субкапсу-

лярного набряку, гігантоклітинного метаморфозу, базофілізація цитоплазми, гіперхроматоз) [6, р. 336-338]. Як у разі БІ, так і ГІ своєрідним чином на вторгнення збудників реагує периферична кров (еритроцитарна ланка гемопоезу), де можливим стає безпосереднє визначення паразитів (БІ) та ознак опосередкованого впливу вірусу, ГІ (наявність сладжів, деградованих форм, сторонніх включень). Морфологічна сутність визначених змін (гігінтоклітинний метаморфоз, гіперхроматоз, інфільтрація, проліферативні реакції, зміни у поверхневій цитоархитектоніці еритроцитів, некроз, тромбоз, емболія, трофічні розлади) цілковитим чином ілюструє клінічний перебіг (лихоманка, гепато-, гепато-спленомегалія, больовий синдром, інтоксикація) захворювань (форми та стадії) та визначає ризики розвитку ускладнень, хронізацій, можливості та перспективи техніки привентацій, у решті решт, їхній фінал [4, р. 489-491]. З огляду на це, з'ясування провідних напрямків стратегії структурно-функціональних змін у печінці за умов експериментальної БІ та ГІ, є водночас сприятливим моментом у перспективі надання ефективної терапевтичної допомоги населенню та привентації можливих наслідків цих захворювань.

## **2. Структурно-функціональні зміни у печінці при БІ**

Вивчення структурно-функціональних особливостей печінки при експериментальному бабезіозі здійснювалось у суворій відповідності до стандартних схем і алгоритмів. Враховуючи широку спектральність її клітинних популяцій та поліморфність змін, що відбуваються у разі бабезійної інвазії, методологія започаткованого дослідження характеризувалась полі компонентністю (таблиця 1). За результатами започаткованих клініко-морфологічних досліджень біологічного матеріалу із груп, які становили інтактний контроль (ІК), встановлено, що структурно-функціональні зміни печінки цілком відповідали стандартним анатомо-фізіологічним параметрам та лежали у межах статево-вікової онтогенетичної норми. Органометричних відхилень, властивих для показників атрофії/дистрофічних змін (гідропічна, ацидофільна, у тому числі, гіаліноз, жирова), дегенерації, проявів апоптозу виявлено не було. Ознак новоутворень, розвитку метастатичних процесів, абсцесів, масивного некрозу, кальцифікатів, проявів гельмінтозів (ехінококоз) не виявлялось. Наявність розвитку специфічних інфекцій (туберкульоз, сифіліс), ознак малярії, бабезіозу, трихінельозу, токсоп-

лазмозу не доведено. Маркери на ВІЛ/СНІД, ВГ, герметичної інфекції виявились негативними. Аномалій/вад розвитку органу (гіпоплазія, нерозвинута одна із чотирьох часток, уроджена гепатомегалія, подвійна печінка з позначеної диференціацією на дві частки, деформація органу із випинанням окремих ділянок – маркер діафрагмальної грижі) в жодному із випадків не зареєстровано. Порушень кровообігу, запальних процесів, фіброзу, регенерацій, закритих ушкоджень (підкапсульних розривів, розривів власних зв'язок печінки), вогнищ кровотворення (як наслідків постгеморагічних анемій, остеосклерозу та злоякісних анемій) не виявлено. Ad oculi печінка темно-червоного, червоно-коричневого/цегляного кольору, гладка, блискуча, мезоморфна, зовні нагадувала собою велетенську раковину. На дотик орган м'якої, піддатливої (пружної) консистенції. Топографічні координати відповідали справжній анатомічній нормі. Макроскопічно на розтині печінка розташовувалась у черевній порожнині праворуч вщерть через надчеревну область до лівого підребер'я (у сагітальній площині чітко спереду – назад, фронтально, окреслюючи низ-верх, горизонтально: з незначним відхиленням верх-низ), зверху межуючи із нижньою поверхнею діафрагми. Вигнута діафрагмальна поверхня орієнтована доверху та назад. У передній позиції ліворуч тіло органу ставало більш витонченим, його край загостреним. У заглибленні правої повздожньої борозни спереду добре візуалізовався жовчний міхур (ЖМ). За умов

Таблиця 1

**Схема дослідження печінки при експериментальному бабезіозі та герпетичній інфекції (мікроскопічні дослідження)**

N п/п	Забарвлення	Тип тканини
1	Гематоксілін-еозин, азур-еозин, за Райтом, Паппенгеймом, Романовським-Гімзою, Майн-Грюнвальдом з пошаровим забарвленням діамантовим зеленим	сполучна
2	Азур-ІІ-еозин	епітеліальна
3	за Шиката, Браше, срібленням за Рассказовою	епітеліальна, сполучна, нервова
4	за Ван-Гізоном	сполучна, епітеліальна, м'язова
5	Судан-ІІ; судан -ІІІ	сполучна

оглядового дослідження, – воротна вена та печінкова артерія, лімфатичні судини, жовчний проток цілісні звідусіль вкриті листками очеревини, що формує печінково-дванадцятипалу зв'язку, що продовжується у печінково-шлункову зв'язку та малий сальник.

З огляду на експериментальний сегмент дослідження, проводили спостереження, що стосувались структурно-функціональної характеристики печінки окремих видів гризунів, традиційно застосовуваних у науково-дослідницьких цілях. Із зазначеною метою до об'єму вибірки вводили тварин обоє статі із числа, монгольських піщанок, *Meriones unguiculatus* (n=55, вагою 45-90 г, віком від 9 до 22 тижнів) та золотистих (сирійських) хом'яків, *Mesocricetus auratus* (n=45, вагою 30-45 г, з віковими параметрами, ідентичними тим, що у попередній групі, 9-22 тижня). Слід відмітити певну анатомічну ідентичність цього органу для кожного із видів цих лабораторних тварин, стабільність їхньої структурної організації за умов анатомо-фізіологічної норми та статеві-вікової межі. У кожному із спостережень відмічали багаточасткову будову печінки, її великі розміри (значне функціональне навантаження як на фільтраційний орган), об'ємно-вагові показники. Обов'язковим чином вдавались до топографо-анатомічного аналізу органу, характеристики його просторової конфігурації локальних координат, голо-, син-, вазотопії. Для ІК експерименту відбирали лише ті варіанти, що не містили ознак наявності гельмінтів, дистрофічних процесів, запальних реакцій.

Макромікроскопічно: кровоносне русло печінки відповідало одному із варіантів анатомо-фізіологічної норми, складалось із внутрішньоорганної частини венозної воротної системи, дренажної системи печінкових вен і печінкових артерій. Артеріальне кровопостачання рясне, достатнє, забезпечене печінковою артерією. У окремих випадках встановлена наявність додаткових печінкових артерій (за рахунок розгалужень черевної та верхньої мезентеріальної артерій). Лімфатичне русло печінки було представлене розгалуженою мережею поверхневих та глибоких лімфатичних судин, що надавали свій відтік до регіонарних вузлів. Поверхнева соматоархитектоніка зазначених органів була чітко орієнтована на нормо анатомічні параметри видової та статеві-вікової специфіки. Топографія, вазо-, син-, голотопія відповідала стандартним показникам норми. Кожен із регіонарних вузлів мав палеве забарвлення, гладку блискучу поверхню, пружну

консистенцію, видавався твердим на дотик. Органи розташовувались відокремлено одне від одного, не утворювали конгломератів, не вирізнялись наявністю ознак набряку, запальної інфільтрації, розвитком проліферативних явищ. Розвитку неопроцесів, появи кальцифікатів, некрозу встановлено не було.

Макромікроскопічний аналіз препаратів печінки, взятих від особин з бабезіозною інфекцією довів наявність розладів у структурно-функціональній архітектоніці органу. Анатомічна збереженість виявлялась відносною, спостерігалась лабільність біомеханічних властивостей (позначені зміни у об'ємі та розмірово-вагових параметрах). Вивчення анатомо-топографічної специфіки печінки продемонструвало наявність помітних змін у скелето, син, голо, органу, що узгоджувалось із даними щодо встановленої гепато-спленомегалії. Орган мав щільну консистенцію, був твердим на дотик, пружним, гладким, пісчано-коричнево, сіро-коричневого забарвлення. На поперечному зрізі печінки утворювались нерясні темно-червоного кольору краплини змутнілої рідини. Макромікроскопічно: будова печінки диференційована, капсула та паренхіма добре позначені, чітко відокремлюються одне від одного. Великі судини органу, жовчні протоки зіяють, утримували згустки крові та конгломерати жовчі. Гістологічно: капсула цілісна, без дефектів цито та ретикулоархітектоніки, субкапсулярних вогнищ кальцинозу. Сполученотканинна строма долучала колагенові та ретикулярні волокна, набухлі, з ознаками набряку, характерних розволокнувань та розшарування. Забарвлення останніх неоднорідне, в окремих випадках вкрай гіпохромне. Субкапсулярний простір містить локальні вогнища альтеративного запалення, що супроводжувались типовими для зазначеного феномену лейкоцитарною інфільтрацією, проліферативними реакціями паренхіматозного лімфоїдного компоненту. Паренхіма печінки неоднорідна за будовою, диференційована, візуалізована. Забарвлення у певних випадках нагадує «шахівницю», в якій ділянки гіперхромії змінюються гіпохромністю. В чисельних оглядових локусах наявні вогнища білкової та жирової дистрофії. Печінкові тріади виглядали як трискладові із печінкових вен, артерій та ексцентрично розташованих жовчних протоків. У отворах зазначених структур пристінкові тромби, мілкі конгломерати жовчі. Вагомим аргументом на користь інтарцелюлярних інвазій збудників стала циркулююча ланка еритроцитів, - поліспектральна за типологією

форм (сферо-, стомато-, аканто-, ехіно-, дегматоцитоз) та динамічна за власною функціональною активністю (поява та зростання чисельності випадки сладжування). Додатковим інформативним

ресурсом слугували факти ушкодження ендотелію (формування пор, дефектів, поява та розвиток десквамаційних реакцій), з подальшими фіброзом та редукцією судинної стінки на тлі ацидофільного некрозу тканин (рис. 1).

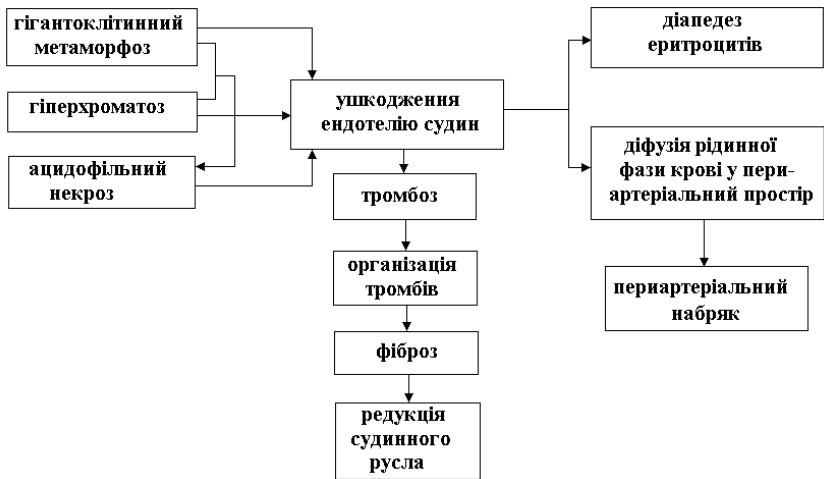


Рис. 1. Діагностичний алгоритм судинних порушень при ГІ та БІ

Ультрамiкроскопічні зміни печінки, що розвивались у наслідок бабезійної інвазії, носили неспецифічний характер та позначались різнонаправленим фазним розвитком загальних/системних реакцій: запалення, інфільтративних проявів, появи проліферативних елементів, дистрофії, некрозу. Сутність констатованих змін зосереджувалась у площині їхнього морфологічного розуміння і тлумачення. Однак, враховуючи моменти достатньої невизнаності заявленої патології (бабезіоз), відсутність об'ємної архівної бази референтних препаратів, питання щодо того, чи є некроз саме тим станом, сутність якого розкривається та пояснюється лише широким арсеналом морфологічних концепцій, залишалось дискусійним [1, р. 2-3; 5, р. 8]. Наведенні узагальнення підкріплювали спроби ґрунтового ототожднення фактів

коагуляційного некрозу тканин, клітини яких мали позначений вміст протеїнів (на відміну від фактів колікваційного, коли мова йшла про реакцію структур із традиційно низькою концентрацією білків). Важливою складовою патогенетичного сценарію печінкової фази бабезіозу вважали опосередковані зміни субмікроскопічної будови актуальних компонентів основних клітинних популяцій органу (ядра: каріорексис, -пikноз, -лізис; цитоплазми: коагуляція, перетворення речовини цитоплазматичного вмісту у детрит) за умов більш менш пролонгованого впливу специфічних ферментів бабезій. Одним із беззаперечних доказів цього слугували реакції тканинних компонентів ушкоджених клітин на навіть поширені/традиційні барвники (рівномірне дифузне чи фрагментарне забарвлення цитоплазми, ядра, позаклітинних структур), виявлення резервами сучасних методів забарвлення/контрастування інтрацелюлярних включень (застосування осмію (IV) у трансмісійній електронній мікроскопії). Зазначені підходи, морфологічно датовані певною відтермінованістю постмортальних подій, виявились достатньо дієвими, проте, за їхніми лаштунками доволі складно доводилось визначати стадійність деструктивно-дегенеративних процесів, досліджувати у деталях руйнівні механізми паразитарних інвазій, адекватність визначених морфологічних маркерів. Встановлене спонукало до міркувань відповідно диференційного аналізу отриманих результатів із тими, що виникають у разі часткового або парціального некрозу/ постмортального аутолізу (де провідна роль належить протеолітичним ферментам, синтезованим збудниками, та подальшому розплавленню тканин). Отже, ставав цілком зрозумілим, той факт що радикалізація поглядів у напрямку виключно морфологічної складової (різнобарвність спектру отриманих ушкоджень) у генезі некротичних процесів не був коректним, з огляду на можливість «так званої фізіологічної» загибелі клітин (смерть тканин/ клітин на певних стадіях онтогенезу, метаморфози). Саме концепція фізіологічного некрозу підігрівала розуміння запрограмованості у загибелі клітини (апоптоз) та похідних моментів, що певною мірою пояснюють співвідношення між генетичними факторами смерті та епігенетичним впливом. З урахуванням типових стартових, ушкоджень, якими візуалізується дебют бабезійної інвазії та унеможливується структурна цілісність мембрани таргетної клітини, ставала зрозумілою роль змінам електролітного балансу, зокрема, іонів каль-

цію. Безпосередньо за цією схемою реалізувалась формула/ алгоритм смерті/ некрозу/ аутолізу/ апоптозу. Первинні ушкодження мембрани призводять до збільшення її проникливості для іонів кальцію, порушення кальцієвого насоса та зростанню його внутрішньоклітинної концентрації [3, р. 89-92]. Кальцій ставав посередником у виснаженні клітин. Згодом до цього процесу (у «механіку смерті») долучались ліпіди мембранних комплексів, кислотний склад яких корелював з віком респондента, статевим показниками, гомеостазом. Принциповою у зв'язку з цією проблемою видавалась активація лізосомальних ферментів та неминучість розвитку аутолізу клітин. Факт участі лізосом (вони активовані у клітинах збудника) у процесах загибелі клітин та їх посмертного аутолізу був безперечним. Однак, за цим слід зауважити на виключну вибірковість лізосомальних функцій, що полягали у активізації протеолітичних ферментів органел (наслідок ушкодження мембрани), з їх наступним вивільненням у оточуючий простір. Це ставало поштовхом для подальшого аутолізу клітин. Особливий інтерес викликала поява аутофагуючих вакуолей, що утворювались у відповідь на синтез мембран *de novo* навколо ушкодженої ділянки клітини. Завдяки появі цих утворень відбувалась дегенерація частин клітини з подальшою секвестрацією фрагментів (абсолютно підтверджений нами факт за рахунок наявності клітинного детриту). Окремі вчені заявляли, що секвестрацією можна назвати і мікроклазмотоз некротичних фрагментів клітини [6, р. 336-338]. Продовжуючи тематику слід зауважити у бік наявності екстралізосомальних механізмів внутрішньоклітинного протеолізу, природа яких вивчена досить поверхнево. Отже, подальша доля загиблої за умов паразитарного вторгнення клітини у організм позначається декількома варіантами завершення життєвого циклу. З одного боку, це – лізис клітин *in situ*; з іншого, – невідворотній фагоцитоз детриту клітинами із найближчого популяційного оточення; в- третє: міграція ушкоджених клітин до кровоносних судин та проникнення їх до магістрального кровообігу з формуванням тромбоемболіїв та розвитком стазів із подальшими розладами місцевої мікроциркуляції. Як варіант, сценарію пропонується тенденція до огруповування, що нерідко спостерігається за дегенерованими клітинами та призводить згодом до таксису життєздатних клітин, фагоцитозу і остаточному зникненню як структурно-функціональної одиниці живого.



### **3. Макромікроскопічний аналіз печінки при ГІ**

Мікроскопічна характеристика змін у препаратах печінки, взятих від респондентів ІК (синдром раптової смерті, летальний вирок за умов нещасних випадків, автокатастроф) досліджувалась із застосуванням традиційної гістологічної техніки. Печінкові частки добре відокремлені одне від одного, зоновані. Їхня структура упорядкована, утворення зосереджені між *v. centralis* та триадами на периферії. Міжчасточкова сполучна тканина розвинута слабо, добре позначена за умов застосування специфічних методів забарвлення, головним чином представлена ретикулярними волокнами. Печінкові балки рожевого кольору у відповідності до імпрегнації сріблом, вислані гепатоцитами, що розташовані радіально та відсепаровані синусоїдами судин. Пошарова локалізація гепатоцитів чітко візуалізована, на представлених препаратах руйнації прошарків не встановлено, утворення дефектів, фактів запустіння, отворів немає. Клітини характеризуються п'ятикутною, октоїдною формою, щільно примикають одне до одного, контактують за рахунок розвинутих демосом. За звичай, у гепатитах міститься одне-два великих круглої форми диплоїдних/поліплоїдних ядер, що займають майже  $\frac{1}{2}$  площини цитоплазми. Цитоплазма насичена органелами на кшталт ендоплазматичного гранулярного ретикулу, мітохондріями, утримує чисельні глибокі глікогену, ліпіди. Перисинусоїдальні ліпоцити – трикутної форми, розташовані розрізнено проміж гепатоцитів. Міжчасточкові капіляри мають типову для мікросудин будову, з внутрішнім ендотеліальним шаром із ендотеліоцитів у щільному оточенні зірчастих макрофагів. Мікроциркуляторне русло активне, мало, загальним чином, широко розгалужену будову. На користь його фізіологічної динаміки свідчили відсутність тромбоутворень та феномену формування стазів. Ознак агрегації та діapedезу еритроцитів, їхнього складжування встановлено не було. Представлена вище структурно-функціональна динаміка печінки цілком відповідала варіанту інтактної норми та доводила факт адекватної фізіології органу за умов відсутності факторів ризику та агресивного біологічного впливу на неї вірусного агенту (вірусу простого герпесу, ВПГ1/2). Постнатальний онтогенез найбільшої залози травної системи людини, що відбувається за умов запобігання впливовим стресовим факторам різної природи, сприяє відтворенню нормофізіологічної картини репопуляційних процесів у клітинах печінки, достатньому насиченню її тканини киснем

через систему портальної вени та печінкової артерії, адекватній та своєчасній детоксикації, метаболізму. Все зазначене вище зумовлює мезоморфний тип формування печінки у постнатальний період, що унеможливорює появу патологічних змін у ній та створює безальтернативні умови для розвитку окремого клінічного сюжету.

Детальний аналіз препаратів біологічного матеріалу, що становив КГ обстеження та принципи діагностики ризику розвитку ГВІ та БІ, довели наявність виразного поліморфізму у декларованих змінах (табл. 2). Стратегія розвитку патогенетичного сценарію за умов виникнення ГІ долучала напрямки, що відповідним чином відображали характерну для цитопатогенного впливу збудника специфіку та динаміку хвороби [7, р. 1-5]. У результаті було окреслено провідний напрямок клінічної маніфестації, який відповідав морфологічним варіантам ГІ.

Макроскопічно печінка мала вигляд бруківки з помітно окресленим поверхневим малюнком добре візуалізованих, різних за глибиною борозн, що чітко відокремлювались одне від одного. Поверхня органу тверда, темно,- сіро – коричневого кольору. Просторова конфігурація змінена у бік гепатомегалії. Розмірові та вагові показники змінені у бік зростання. На дотик орган видавався непіддатливим, пружним, грубим. Печінка без характерного глянцевого блиску, із закругленими

Таблиця 2

Схема діагностики ризику розвитку ГВІ та БІ

	Наявність (+) або відсутність (-)			
	серологічних маркерів		морфологічних змін в	
	герпетичної інфекції (HSV 1/2)	бабезійної інфекції (БІ)	печінці	крові
Високий ступінь ризику захворювання	+	+	+	+
	+	+	+	—
	+	+	—	—
Середній ступінь ризику захворювання	+	—	+	—
	рецидиви ГВІ	—	—	—
Низький ступінь ризику захворювання	+ латентна ГВІ без рецидивів	—	—	—

краями, видається набряклою. За нашими даними, ушкоджень цілісності капсули встановлено не було. Явищ кальцинозу, профузних крововиливів, появи та розвитку новоутворень, пухлин, розривів механічної природи не встановлено. Аномалій розвитку печінки, жовчного міхура не спостерігалось. Зв'язки, великі судини, протоки візуально без змін та механічних ушкоджень. На поперековому розтині тканина гіпохромна, з окремими локальними вкрапеленнями жовтого кольору. Орган не змінював власне забарвлення на відкритому повітрі. Феноменів термінового згортання крові за час спостереження не відбувалось. Ознак присутності гельмінтів/найпростіших не відмічали.

Вивчення особливостей печінки у разі розвитку герпетичного гепатиту підтвердило робочу гіпотезу щодо наявності пролонгованої токсичної дії агенту у відношенні до провідної клітинної популяції органа. Великі та магістральні судини на розтинах вільні, іноді спорожнілі. Окремі порталні тракти містили ознаки малорозповсюдженого склерозу. У кровеносних судинах мікроциркуляторного русла спостерігали нечисельні тромби, що стимулювали за життя розвиток локальних стазів та розлади місцевої трофіки за рахунок приєднання ішемічного компоненту. Детальне дослідження кровеносного русла показало наявність тромбозу та емболії, що пояснювало розвиток розладів мікро циркуляції на локальному рівні. Еритроцити характеризувались зміною поверхневої цитоархітектоніки наکشталт, як і у випадках із БІ. Проте, масштаби таких ушкоджень значно поступались останнім. Еритроцитарні ушкодження більшою мірою стосувались появи сладжів («монетні стовпчики»), мікро-, макро-, сфероцитозу. Подекуди диференціювали наявність поодиноких дегматокитів. Деградовані форми клітин взагалі не спостерігались. Мікроскопічна картина зводилась до виникнення атрофії, дистрофічних змін у органі, розвитку дисконфлексії печінкових балок, у решті решт, втратою органом часточковою будови. Деструктивно- дегенеративні зміни призводили до поглиблення ушкоджень, переростання у більш продуктивну, з огляду, на декомпенсаторну складову стадію, що позначалась некрозом. Останній характеризувався появою коагуляційного або коліквацийного компонентів. Згодом некротичні вогнища набували генералізації, перетинаючи межу часточок та великих часток печінки. На периферії таких ділянок спостерігались значно збільшені у розмірах гепатоцити, що виділялись масштабами рясної цитоплазм та спів-

відношенням останньої до ядра. Ядра таких клітин характеризувались специфічними для герпетичного впливу змін: суттєво збільшені у об'ємі, ядерна речовина зосереджена маргінально щодо периферичних ділянок останнього, формувала базофільну стрічку. Звертали на себе увагу центральні зони ядер гепатоцитів, для яких властивою стало просвітлення, певна геометричність. Ще один момент, важливий для конкретизації герпетичного гепатиту, – це базофільні та еозинофільні включення у ядрах клітин, що зазнали впливу вірусного втручання. Ідентичним виявились зміни, які стосувались зірчастих ретикулоендотеліоцитів. Їхні розміри продуктивно збільшувались, співвідношення між ядром та цитоплазмою змінювалось на користь ядра, воно ставало вкрай гіперхромним. Ядро таких клітин характеризувалось марганалізацією хроматину, формуванням чисельних глибок, комплектацією останніх у великі брили. У ядрах спостерігали наявність базофільних та еозинофільних включень. Вплив вірусного агента сприяв активній проліферації зірчастих ендотеліоцитів та метаморфоз клітин «титульної популяції» печінки. Навіть на збільшенні (х 100-2000) чітко позначались гігантські гепатоцити, розмір яких суттєво перевищував власні параметри у нормі (20-25 мкм). Виразну цитомегалію іноді доповнювала поліядерна специфіка, коли у одному екземплярі спостерігалось від 5-6 ядер чи більше. Цитоплазма таких клітин, за звичай, збагачена чисельними включеннями (брили глікогену, малі зерна пігментів, жирові вкраплення). Поява таких клітин пояснювалась результатами злиття декількох окремих клітин з формуванням симпластів та їхніх комплексів, – характерних діагностичних маркерів агресивного вірусного вторгнення [8, р. 63-68]. Порушення просторової конфігурації гепатоцитів обов'язковим чином призводили до більш виразних з точки зору мікротопографії органа, змін, підтвердженнями чому ставала деструкція печінкових балок з розвитком механічних холестазів та розвитком відповідних запальних реакцій. Останнім фактом пояснювали появу вогнищ лімфогістіоцитарної інфільтрації та проліферації холангіол. На зміни, що відбувались у власній тканині печінки, реагувало судинне русло, де реєстрували інтенсивну десквамацію клітин ендотеліального шару з подальшим оголенням стінки. Ушкодження у структурі внутрішньої оболонки ініціювали реакції тромбоутворення з подальшим локальним розладом трофічних процесів, що призводило до згаданих вище ішемії, дистрофії та некрозу. Відомими фахівцями –

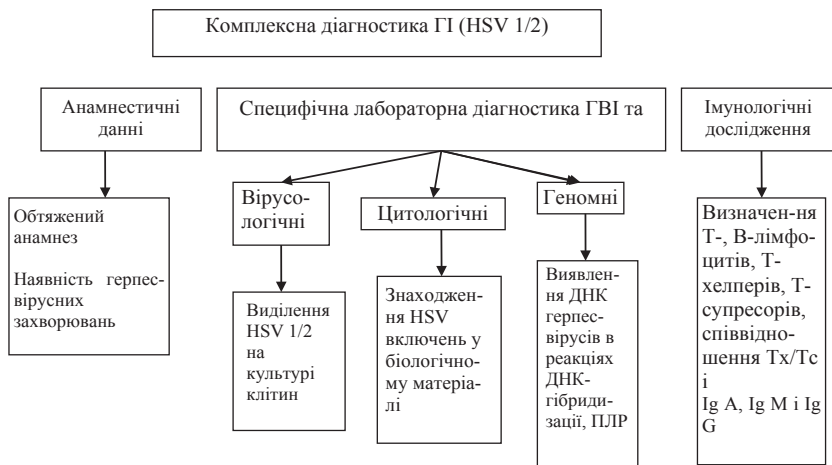
морфологами, дослідниками сучасних інфекцій неодноразово зауважувалось на те, що підґрунттям для такого чину феномену є реактивність макроорганізму, ослабленого попереднім пролонгованим періодом виниклої астенії [9, р. 1429-1433]. Водночас із цим відбувалось посилення деструктивної фази процесів, яким у великій мірі сприяв розвиток стабільної інтоксикації. З іншого боку, вагомим додатком ставали порушення імунної регуляції, яким, як доведено, належала провідна роль у появі та подальшому розвитку ознак гігантоклітинного гепатиту. Пізніше достеменно доведена участь у загальному патологічному процесі спадково-генетичних, ембріогенних (потенціал ентодермальної закладки) факторів впливу у формуванні загальної картини структурно-функціональних порушень у печінці за умов впливу на неї ВПГ [9, р. 1432-1434].

Подальша патогенетична стратегія змін печінки, спровокованої фактами втручання збудників вірусу герпеса, полягала у генералізації деструктивних процесів, що розповсюджувались на холестатичну, судинну системи органу та сприяли розладам білкового, жирового, вуглеводного обміну. Морфологічно зазначені феномени видавались такими. Запалення, що відбувались у внутрішньочасточкових жовчних капілярах призводили до позначених холестазів, які долучали у навколишньому оточенні чисельний клітинний інфільтрат із лейкоцитів, лімфоцитів та макрофагів. На цьому тлі спостерігались повнокровність, набряк, набухання слизової оболонки. Іноді у полі зору впадали невеликі за об'ємом конгломерати мутного, в'язкого слизу. Визначали факти виразної десквамації епітелію слизової оболонки, без розвитку дефектів її стінок, діapedезу еритроцитів у паравазальні простори та формування набряку. Паренхіма печінки залишалась у таких випадках з ознаками гідропічної дистрофії, що неодмінним чином сприяло процесам набухання гепатоцитів та накопичення у їхній цитоплазмі рідини (першим стикається із впливом цього фактору ендоплазматичний ретикулум). Цитоплазма гепатоцитів печінки розріджена, ядро зосереджене центрально, мембрани гіперхромно контрастовані. Частина таких структурних елементів органу, особливо у середині часток виразно піддавалась балонній дистрофії. У переважній більшості випадків ознаки дегенеративних процесів, некрозу. На великому збільшенні спостерігали каріопікноз та каріоліз. Можливе зниження рівня рибонуклеопротейдів у гепатоцитах (що вважають надійним маркером

присутності саме збудників вірусної інфекції) призводило до розвитку ацидофільної дистрофії та остаточної втрати цитоплазмової гепатоцитів характерної базофільії. У деяких випадках відбувалось поступове ущільнення цитоплазми з виразним зростанням гомогенності, у решті решт, гіалінозом (її частковою коагуляцією). Характерні для такого сценарію пікнотичні ядра, зникали, клітини вичавлювались із власних пластини у тканинні щілини та синусоїди у результаті чого з'являлись еозинофільні включення. Ацидофільна коагуляція у розрідженій цитоплазмі клітин призводила до появи гомогенних брилок.

Хронічний розвиток подій посилював розлади обміну речовин у печінці та появу стеатозу. За умов серії комплексних досліджень було встановлено, що жирова інфільтрація печінки макроскопічно відповідала одному із варіантів гепатомегалії, супроводжувалась зменшенням інтенсивності сигналу через підвищений вміст ліпідів. Горизонтальний зріз неоднорідний, нагадував зміни у разі стеатозу, що розвивався за умов алкогольної інтоксикації або неалкогольному ожирінні печінки, що розвивається при цукровому гепатиті II типу. Орган вирізнявся восковим, матовим відтінком гладкої поверхні, характерним жовто-сірим забарвленням (нативний препарат, дослідження *ad oculi*). На дотик печінка залишалась твердою, щільною. Зі слів пацієнтів, за умов пальпації вкрай болісна (з ірадіацією хвилі больового відчуття у підлопаткову область). На розтині втрат цілісності капсули, дефектів зв'язочного апарату, крововиливів у підкапсульний простір не встановлено. Наявність запальних процесів у органі підтверджувалась незначною кількістю ексудату. Макромікроскопічно печінка з ознаками жирової інфільтрації, жирової дистрофії/дегенерації, блілого, жовто-коричневого кольору. Орган з типовими ознаками гепатомегалії (у окремих випадках перевищував норму у 1,5 – 2 рази), Цитоплазма більшості гепатоцитів заповнена великими, оптично вільними вакуолями, що відповідали локалізації жирів (макровезикулярний стеатоз). Ліпідні включення мали ексцентричне положення, тяжіли до периферії клітин. Наявність фіброзу (фіброзні прошарки синього кольору у паренхімі органу) свідчили на користь хронічного ушкодження печінки. З точки зору клінічних спостережень, такі явища пролонгований період розвивались безсимптомно. Щодо їх присутності свідчили незначні зміни у показниках АЛТ та АСТ у сироватці крові та окремі нечасті скарги пацієнтів на гіркоту у роті, тяжкість в області правого підребер'я, дис-

пептичні явища. Отже, отримані у разі морфологічних досліджень результати свідчили на користь необхідності проведення комплексної діагностики хворих на ГІ, яка б залучала не лише структурно-функціональну оцінку тканинних ушкоджень, але й анамнестичні дані, серологічні, вірусологічні, імунологічні тести (рис. 2).



**Рис. 2. Алгоритм комплексної діагностики ГІ у хворих осіб**

#### **4. Висновки**

Структурно-функціональні зміни, що розвиваються у відповідь на вторгнення в організм як збудників бабезіозу, так і ГІ в цілому носять неспецифічний (у разі хронічного перебігу) генералізований характер. Їхня стратегія полягає у деструктивно-дегенеративному сценарії, якому передують та який супроводжують дистрофії, запальні реакції, згодом некроз, що визначають у здебільшому декомпенсацію органного рівня. Морфологічна сутність змін (гігантклітинний метаморфоз, гіперхроматоз, інфільтрація, проліферативні реакції, зміни у поверхневій цитоархитектоніці еритроцитів, некроз, тромбоз, емболія, трофічні розлади) цілковитим чином ілюструє клінічний перебіг (лихоманка, гепато-, гепато-спленомегалія, больовий синдром, інтоксикація) захворювань (форми та стадії) та визначає ризики розвитку ускладнень, хронізацій, решті решт, їхній фінал. Врахування заявленої стратегії структурно-функціональних змін у печінці за умов

розвитку Бі та Пі безперечним чином сприятиме підвищенню ефективності діагностики, прогнозу та застосуванню адекватної системної терапії цих емерджентних інфекцій. Подальше дослідження морфофункціональних маркерів Бі та Пі видається перспективним з огляду на остаточність з'ясування етіологічних факторів розвитку нових та маловивчених інфекцій, деталізацію їхніх патогенетичних механізмів, розв'язання питань щодо оптимальних алгоритмів терапевтичного вибору, найближчого та віддаленого прогнозу.

### **Список літератури:**

1. Babesiosis (2016). OIE Terrestrial Manual, 1-3. Available at: <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis>
2. Gelfand, J. A. & Vannier, E. G. (2015). Babesia Species. In Bennett, J. E., Dolin, R., Blaser, M. J. Mandell, Douglas and Bennett's Principals and Practice of Infectious Diseases 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 278.
3. Parija, S. C. (2015). Diagnosis and management of human babesiosis. Tropical Parasitology. 5(2) : 88–93.
4. Rozej-Bielicka, W., Stypukowska-Misiurewicz, H. & Gołąb, E. (2015). Human babesiosis [Electronic resource], 69 (3) : 489-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519>
5. Malathi Narasimhan, Mythili Sabesan & Vasanthi Hannah R. (2014). Salivary Diagnostics: A Brief Review [Electronic resource]. ISRN Dentistry, 8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/158786>
6. Solano-Gallego, L., Sainz, A. & Roura X. (2016). A review of canine babesiosis: the European perspective. Parasites Vectors, 9: 336-338.
7. Natu, A., Iuppa G. & Packer, C.D. (2017). Herpes Simplex Virus Hepatitis: A Presentation of Multi-Institutional Cases to Promote Early Diagnosis and Management of the Disease. Case Reports in Hepatology. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/cr/hep/2017/3180984>
8. Ergle, K., Caruso, L., Burt, M., Desai, B. & Patel, R. (2015). Herpes simplex virus (HSV) in the differential for fulminant hepatic failure. Case Reports in Clinical Medicine, 4(2): 63–68.
9. Norvell, John P., Blei, Andres T., Jovanovic, Borko D. & Levitsky, Josh (2007). Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. Liver transplantation, 13:1428-1434.

### **References:**

1. Babesiosis (2016). OIE Terrestrial Manual, 1-3. Available at: <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis>
2. Gelfand, J. A. & Vannier, E. G. (2015). Babesia Species. In Bennett, J. E., Dolin, R., Blaser, M. J. Mandell, Douglas and Bennett's Principals and Practice of Infectious Diseases 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 278.
3. Parija, S. C. (2015). Diagnosis and management of human babesiosis. Tropical Parasitology. 5(2) : 88–93.



4. Rożej-Bielicka, W., Stypułkowska-Misiurewicz, H. & Gołąb, E. (2015). Human babesiosis [Electronic resource], 69 (3) : 489-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519>
5. Malathi Narasimhan, Mythili Sabesan & Vasanthi Hannah R. (2014). Salivary Diagnostics: A Brief Review [Electronic resource]. ISRN Dentistry, 8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/158786>
6. Solano-Gallego, L., Sainz, Á. & Roura X. (2016). A review of canine babesiosis: the European perspective. *Parasites Vectors*, 9: 336-338.
7. Natu, A., Iuppa G. & Packer, C.D. (2017). Herpes Simplex Virus Hepatitis: A Presentation of Multi-Institutional Cases to Promote Early Diagnosis and Management of the Disease. *Case Reports in Hepatology*. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/cr/hep/2017/3180984>
8. Ergle, K., Caruso, L., Burt, M., Desai, B. & Patel, R. (2015). Herpes simplex virus (HSV) in the differential for fulminant hepatic failure. *Case Reports in Clinical Medicine*, 4(2): 63–68.
9. Norvell, John P., Blei, Andres T., Jovanovic, Borko D. & Levitsky, Josh (2007). Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver transplantation*, 13 : 1428-1434.

**PRINCIPLES OF PHARMACOTHERAPY  
OF CARDIOVASCULAR DISEASES WITH HELP  
OF MEDICINAL PRODUCTS BASED ON MEDICINAL PLANTS**

**Sakhanda Ivanna<sup>1</sup>**

**Kosyachenko Kostyantyn<sup>2</sup>**

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_9](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_9)

**Abstract.** In recent years, a fundamentally new approach to the treatment of cardiopathology is actively developing, so it consists of the combined use of traditional drugs and medicinal products of plant origin (MP PO), because herbal remedies are mostly compatible with each other and with synthetic medicines, which leads to synergy of their action. **Methodology.** Situational analysis of the target segment of finished medicinal products (MP) of plant origin for 2012-2017 was held and it indicates a significant potential for using them as a drug therapy or as a preventive measure in many diseases. The **purpose** of this work is to briefly consider, on specific examples, the main methods of treating cardiovascular diseases with medicinal plants. Some plants, used to treat cardiovascular diseases, have been considered. The list of plants, that were given, reflects the main approaches to phytotherapy of diseases of the cardiovascular system: this is the use of cardiac glycosides – the first highly effective drugs for the treatment of heart failure, P-active compounds, strengthen the blood vessels and regulate metabolism in the body, a variety of alkaloids, including stimulating the activity of the body, which is important, for example, in hypotension. A number of medicinal plants are representatives of the ruderal flora (motherwort). It causes widespread use of plants in folk medicine. Individual plants are introduced into the culture to produce medicinal products based on them (Valerian, Digitalis, Periwinkle, Astragalus).

---

<sup>1</sup> Master of Pharmacy,  
Assistant at Department of Pharmacy and Industrial Drug Technology,  
Bogomolets National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> Doctor of Pharmacy, Professor,  
Head at Department of Organization and Economy of Pharmacy,  
Bogomolets National Medical University, Ukraine

## **1. Introduction**

In developed countries, mortality from cardiovascular disease is one of the highest. This is due to a heavy load on the nervous system, which soon leads to hypertension, a sedentary lifestyle of a significant part of the population, because of which the body does not receive the necessary nutritional support for normal functioning of all the physical load systems, which leads to the deposition of atherosclerotic plaques in the vessels. The effect of these factors on the person – heart attacks and strokes.

For the treatment of cardiovascular diseases, various drugs are being developed and used. Their high therapeutic effect is due to a powerful specific effect on a certain process in the body.

Plants with healing properties are the first medicines that a person began to use. Many of the currently common pharmaceutical preparations are isolated from medicinal plants or created with their use. The peculiarity of many medicinal plants is a nonspecific effect on the body, side effects in a number of medicinal plants are not so pronounced.

Medicinal plants are an effective means of preventing many cardiovascular diseases in risk groups. They are also often used as an auxiliary therapy. The centuries-old experience of using medicinal plants in folk medicine is the result of both their rather high efficiency and their wide distribution in natural ecosystems, and sometimes near human habitation. A number of medicinal plants are grown on plantations as raw materials for the pharmaceutical industry.

The purpose of this work is to briefly consider, on specific examples, the main methods of treating cardiovascular diseases with medicinal plants.

Substances that normalize blood circulation are often used in practical medicine in violation of heart activity and pathological changes in vascular tone. Based on the clinical application of these drugs, the following groups can be distinguished.

I. Remedies for heart disorders:

- a) with heart failure;
- b) for violations of the rhythm of heartbeats;
- c) with insufficient blood supply to the myocardium.

II. Remedies used in pathological conditions accompanied by changes in blood pressure:

- a) with arterial hypertension;
- b) with hypotensive states.

For more than 200 years, cardiac glycosides have been the main drugs for the treatment of patients with heart decompensation. However, a more detailed study of the genesis of chronic heart failure and a broad comparative study of cardiac glycosides and other cardiotonics regarding their efficacy and safety over the past two-three decades has led to a revision of their significance in the treatment of chronic heart failure. It turned out that cardiotonics for some time improve the quality of life of patients, but life expectancy not only does not extend, but when using many “non-glycoside” drugs can even be shortened (partly as a result of their arrhythmogenic effect). Although cardiotonics are still being used, they are only one of the components in the complex treatment of chronic heart failure.

The main principle of pharmacotherapy of this pathology is to create the most optimal conditions for the work of the heart. It is advisable to increase the effectiveness of its work not so much through direct cardiostimulating action, as by reducing the excessive burden on the contractile myocardium and creating the most sparing mode of its operation. In a broad sense, this refers to the cardioprotective action of drugs. This can be achieved by improving the blood supply and metabolism of the myocardium, reducing preload and afterload on the heart, normalizing the rhythm of heartbeats, reducing the volume of circulating blood, normalizing the function of the blood coagulation system, etc.

Rational pharmacotherapy of chronic heart failure includes a large complex of medicines of different directionality of action. Next we will consider cardiotonic agents (cardiac glycosides).

Cardiac glycosides are substances of plant origin that have a pronounced cardiotonic effect. They increase the efficiency of the myocardium, providing the most economical and, at the same time, effective heart activity. Cardiac glycosides are used in the treatment of heart failure, which most often develops against the background of coronary heart disease, myocardial lesions of different etiology and heart rhythm disturbances.

In medical practice, cardiac glycosides preparations are used, so they are obtained from the following plants [7, p. 12-14]:

Digitalis purple (*Digitalis purpurea*) – digitoxin;

Woolly foxglove (*Digitalis lanata*) – digoxin, ceelanid (lanatoside C, isolanide);

Strophete Kombyo (*Strophanthus Kombé*) – strofantin K;

## Principles of pharmacotherapy of cardiovascular diseases with help of...

Lily of the valley (*Convallaria*) – korglikon;

Adonis (*Adonis vernalis*) – infusion of herbs of Adonis.

Sources for the production of cardiac glycosides, the drugs used and their active principles are given in Table 1. The most interesting are individual glycosides. The main property of cardiac glycosides is their selective effect on the heart. Strengthening of the systole (cardiotonic action, positive inotropic action), associated with the direct effect of drugs on the myocardium, plays a major role in the pharmacotherapeutic effect of cardiac glycosides.

Table 1

### Plants and preparations containing cardiac glycosides

Plant	Parts of the plant, used for the manufacture of drugs	Preparations		Cardiac glycosides contained in new-galenic preparations and preparations of individual glycosides
		Simple, galenic and infusions	New-galenic and individual glycosides	
Digitalis (Digitalis) purple (purpurea) rusty (ferruginea) woolly (lanata)	Leaves	Powder Extract	Digitoxin Gitoxin Cordigit Digalen-neo Lantozide Digoxin Celanide	Digitoxin Gitoxin Digitoxin and Gitoxin Digitoxin, Gitoxin  Digoxin Lantozide –C (Dihylanide-C)
Smooth strophant (Strophanthus gratus) Strophant Kombyo (Strophanthus Kombe)	Seeds		Strophanthine G (ouabain)  Strophanthine K	Strophanthine-G  K- Strophanthine K- Strobathoside
Lily of the valley (Convallaria)	Grass (leaves and inflorescences)	Tincture	Korglikon	Covallasid Convallatoxin
Adonis (Adonis vernalis)	Grass	Infusion Extract	Adonisid	Adonitoxin Tsimarin
Onions Marine (Scilla maritima)	Bulbs	Tincture	Szilaren	Szilaren

Cardiac glycosides markedly increase the stroke and minute volume of the heart with heart failure. It is important that the work of the heart is increased without increasing oxygen consumption (per unit of work).

It is important that the work of the heart rises against the background of a decrease in the heart rate (negative chronotropic action) and diastole lengthening. It creates the most economical mode of the heart: strong systolic contractions are replaced by sufficient periods of “rest” (diastole), favorable for the restoration of energy resources in the myocardium. The decrease in the rhythm of the heartbeats is largely due to the cardio-cardiac reflex. Under the influence of cardiac glycosides, the endings of the sensitive nerves of the heart are excited and, reflexively, a bradycardia arises through the system of vagus nerves. It is not excluded that a certain role is played by the intensification of heart reflexes from the mechanoreceptors of the sinoaortic zone during systole as a result of an increase in blood pressure. In addition, cardiac glycosides, having a direct inhibitory effect on the conduction system of the heart and toning the vagus nerve, reduce the rate of excitation (negative dromotropic action).

With heart failure, an increase under the influence of cardiac glycosides of its minute volume has a positive effect on blood circulation as a whole (Table 2).

The main effect of cardiac glycosides on blood circulation in decompensating the heart is to reduce venous stasis. At the same time, venous pressure decreases and edema gradually disappears. The reflex increase in the heart rate (Bainbridge reflex from the mouth of the upper hollow veins) does not occur with the elimination of venous stasis. The arterial pressure does not change or rises (if it was lowered). Total peripheral resistance of blood vessels decreases, blood supply and oxygenation of tissues improve. Disrupted functions of internal organs (liver, gastrointestinal tract, etc.) are restored. due to the normalization of the general hemodynamics, cardiac glycosides can improve the blood supply of the heart (a slight direct coronary-exerting effect is noted in the preparations of digitalis, when these drugs are administered at high doses).

Until now, it was a question of the general properties of cardiac glycosides. However, different drugs have certain differences. It concerns the activity, the rate of development of the effect, its duration, as well as the pharmacokinetics of the substances.

Table 2

**Effects of cardiac glycosides in heart failure**

<b>Parameters, function</b>	<b>Changes in the cardiovascular system with heart failure</b>	<b>Effects of cardiac glycosides in heart failure</b>
<b>Changes in the activity of the heart</b>		
Systole	Weakened	Strengthens and shortens
Diastole	Shortened	Extends
Shock volume	Increased	Approach the norm (decrease)
Minute volume (cardiac output)		Increases
Heart rate		
Carrying out pulses through the cardiac conduction system	Increased Shortened	Decreased Slows down
<b>Changes in blood circulation</b>		
Venous pressure	Increased	Approaching the norm (decreasing)
Arterial pressure	Sometimes reduced	Approaching the norm (rising)
Blood supply to the heart	Insufficient	Approaching the norm (improves)
Volume of circulating blood	Increased	Approaching the norm (decreasing)
<b>Changes in the functions of organs and tissues, associated with the state of the circulation</b>		
Extracellular fluid in tissues	Edema	Disappearance of edema
Diuresis	Reduced (oliguria)	Approaching the norm (rising)
Functions of a number of other internal organs (liver, digestive tract, etc.)	Disrupted (due to venous congestion)	Approaching the norm

By activity, cardiac glycosides differ quite significantly. biological standardization is used in determining the activity of medicinal raw materials and many drugs (galenic, new-galenic, etc.). In this case, the activity of cardiac glycosides is most often indicated by froggy units of action (ICE).

The required activity of the medicinal raw material, containing a number of cardiac glycosides, and the activity of individual glycosides are given for example.

Medicinal raw materials

- 1 g of Digitalis leaves contains 50-66 ICE
- 1 g of Adonis herb contains 50-66 ICE
- 1 g of Lily-of-the-valley grass contains 120 ICE
- 1 g of Strophant seed contains 2000 ICE

Individual glycosides

- 1 g Digitoxin contains 8000-10000 ICE
- 1 g of Celanide contains 14000-16000 ICE
- 1 g of Konvallyatoxin contains 63000-80000 ICE
- 1 g of Strophanthin K contains 44000-56000 ICE.

Thus, the biological activity of strophanthin K and konvallyatoxin (lily of the valley glycoside) is significantly higher than that of digitalis digitoxin and celoid glycosides.

In the clinic, the activity of cardiac glycosides can be judged by equi-effective doses when they are administered intravenously.

Differences in cardiac glycosides are also included in the duration of the latent period of action and the rate of increase in the effect. Thus, with intravenous administration, strophanthin and konvalyatoksin begin to act on the heart after 5-10 min, and ceulanid – after 5-30 min.

When using substances in equally effective doses and the same route of administration (intravenous), the maximum effect is particularly rapid in strophanthin and konvallyatoxin (after 30 min-1.5 h), then – Celanide and digoxin (1-5 h), and digitoxin (4-12 h). Consequently, even among the medicines of digitalis, the rate of development of the effect is not the same. By the rate of cardiotropic effect development, cardiac glycosides can be represented by the following series: strophantine > konvallyatoxin > celanide > digoxin > digitoxin.

The duration of the cardiogenic influence of cardiac glycosides is determined by the rate of their inactivation in the body, by binding to plasma proteins and the rate of excretion (see Table 3). Preparations of Strophanthus, Adonis and Lily of the valley are usually excreted within a day or several more. Glycoside Digitalis purple digitoxin causes a particularly prolonged effect (elimination lasts 2-3 weeks). Glycosides of Digitalis woolly digoxin and celanide occupy an intermediate position (the time of their elimination 3-6 days).

An important characteristic of cardiac glycosides is their ability to accumulate. The longer the cardiac glycosides act, the more they cumulate. We are talking about material cumulation (the accumulation of the substance



Table 3

**Comparative characteristics of a number  
of cardiac glycosides of digitalis and strophathy**

Preparation	Intestinal absorption, %	Latent period		Speed of maximum effect development		Rate of excretion of the substance			Cumulation
		When administered orally	When intravenously administered	When administered orally	When intravenously administered	For 24 hours, %	Decrease in plasma content by 50%	Complete excretion	
Digitoxin	90-100	2 h	30-90 min	12 h	4-12 h	7-10	8-9 days	2-3 weeks or more	++++
Digoxin	50-80	30 min – 2 h	5-30 min	6-8 h	1-5 h	20-30	34-36 h	2-7 days	+++
Strophantine	2-5	Not applicable	5-10 min	Not applicable	30-90 min	85-90	8 h	1-3 days	++

itself in the body). A particularly pronounced cumulation was noted for digitoxin. This is due to slow processes of inactivation and excretion of digitoxin from the body ( $t_{1/2} \approx 160$  h). digoxin ( $t_{1/2} \approx 34-36$  h) and celanid cumulates less.

Approximately 7/8 of the administered dose of strophanthin is excreted in the first 24 hours, so when it is used, cumulation is expressed to a small extent. By the duration of the action and the ability to accumulate glycosides, digitalis and strophanthin are arranged in the following order: Digitoxin > Digoxin > Celanide > Strophanthin. Preparations of Adonis and lily of the valley cumulate even less than strophanthin.

Preparations of cardiac glycosides are absorbed from the gastrointestinal tract unequally. More lipophilic digitoxin (90-95%) and digoxin (50-80%) are absorbed very well, – celanide (20-40%) is absorbed well. Strophanthin is very poorly absorbed (2-5%) and partially destroyed. Glycosides of the lily of the valley are largely destroyed in the digestive tract. Therefore enterally expediently to enter mainly preparations of digitalis (digoxin). Inside take also drugs of Adonis (infusion of herbs of Adonis).

Cardiac glycosides are distributed to different organs and tissues after absorption. In the heart, no more than 1% of the administered dose is detected. Thus, the main directionality of the action of cardiac gly-

cosides is explained by the high sensitivity of the heart tissues to this group of drugs.

Part of the introduced glycosides reversibly binds to plasma albumins (eg, digoxin by 30-35%, strophanthin by less than 5%).

Cardiac glycosides and the products of their transformation are mainly excreted by the kidneys, and also with bile (they are partially absorbed from the intestine). The duration of action of cardiac glycosides increases with renal pathology.

Digitoxin is excreted mainly in the form of metabolites and conjugates. Digoxin is only in a small part subjected to chemical transformations. Strophanthin is excreted unchanged.

Cardiac glycosides are mainly used for acute and chronic heart failure. In acute heart failure, cardiac glycosides with a short latent period (strophanthin, korglikon) are administered. Digoxin is the main drug for oral administration for chronic heart failure. Sometimes glycosides (mostly foxglove preparations) are prescribed for cardiac arrhythmias (with atrial fibrillation, with paroxysmal atrial and nodular tachycardia).

Cardiac glycosides are injected more often inside (preparations of foxglove, Adonis) and intravenously (strophanthin, digoxin, tselanid, korglikon), sometimes – intramuscularly and rectally. Subcutaneous injections are inexpedient, because they can cause unwanted reactions – irritation at the injection site, pain, abscesses.

Incomplete atrioventricular block, pronounced bradycardia, acute infectious myocarditis are contraindications to the use of cardiac glycosides. Gently use cardiac glycosides with calcium preparations and with hypokalemia. This is due to the fact that with an increased content of calcium ions in the blood serum, the sensitivity of the myocardium to cardiac glycosides increases and, accordingly, the possibility of toxic effects of these drugs increases. Similarly, the effect of cardiac glycosides varies with a decrease in the potassium ion content (which can occur with the use of diuretics, diarrhea, postoperative diuretics).

## **2. Effective methods of treatment and prevention of cardiovascular diseases with phytotherapy**

Diseases of the cardiovascular system firmly occupy a leading position in the list of diseases that affect the population, regardless of the age and physiological characteristics of its representatives. Various kinds of disorders of

the cardiovascular system are the main cause of development of dangerous diseases, worsening of general health, risk of severe pathology. To prevent the emergence of serious ailments, the general strengthening of the circulatory system, traditional medicine offers the use of medicinal and prophylactic purposes of plants whose medicinal properties are checked by time [2, p. 12-13].

Violations of the cardiovascular system and the appearance of characteristic diseases are caused by such factors as slugging of the body due to malnutrition, the formation of cholesterol plaques in the cavity of the vessels, decrease in their density and elasticity.

To eliminate the negative phenomena, it is recommended to use various herbs that will help cure existing diseases or prevent the occurrence of such diseases [3, p. 156].

The composition of most medicinal plants is enriched with a large number of antioxidant substances, flavonoids, essential oils, vitamin complexes and other important microelements.

Regular consumption of decoctions and infusions, prepared on the basis of medicinal herbs as a medicinal product, makes it possible to obtain the following positive results:

1. Systematically occurring stress, nervous overstrain, depressive conditions often become the causes of vascular disease. Any phytotea for vessels and myocardium, the composition of which is enriched with valerian or melissa, will help to have a soothing effect and bring the psychoemotional state of the patient into relative norm.

2. The beneficial effect of medicinal fees promotes stimulation of circulatory processes, which in turn increases the number of incoming nutrients and oxygen to organs and tissues at times.

3. Some types of plants help significantly reduce pressure and bring the patient into a relatively normal state.

4. But it should be remembered that permanent effect with the help of such remedies can only be provided by long-term use.

5. Penetrating into the tissues of vessels and veins, the active components contribute to their strengthening, increasing elasticity and preventing the fragility of the vascular walls.

The spectrum of medicinal plants, used in the treatment of vascular pathologies and diseases, is incredibly extensive. To achieve the desired result, you should choose a certain plant that has properties which help to eliminate existing pathologies.

*One-component charges*

A variety of medicinal herbs for the cardiovascular system are used primarily for the preparation of multicomponent collections, which include several species of plants that have properties that promote the strengthening and improvement of the circulatory system.

However, in order to prevent characteristic diseases, stimulate blood flow, provide soothing and relaxing action, it is better to take single-component herbal teas, the range of recipes for cooking is more than wide, which is confirmed by the instruction given below.

Valerian

Valerian belongs to the number of plants that are most often used in the treatment of vascular and cardiac muscle diseases in folk and traditional medicine. In order to obtain the desired result, it is necessary to take the remedies, prepared with this herb, for two – three months.

Herbal teas for the myocardium and vessels, which include valerian, subject to their regular use, contribute to the removal of spasms, vasodilation, stimulation of the circulatory processes.

For the prevention and treatment of diseases, you can use the following recipe:

- a teaspoon of pre-ground roots pour a glass of boiling water;
- further the infusion should be held on low heat for a minimum of five minutes;
- the product should be cooled and filtered.

Take this infusion should be small portions – not more than 1 tablespoon. It is recommended to do this three times a day, immediately after the main meals.

Motherwort

To improve the activity of the circulatory system, the tincture of the motherwort, prepared in industrial conditions, is mainly used. But for the prevention of diseases and pathologies, you can use an infusion, prepared at home.

To do this, pour 1 teaspoon of pre-crushed raw materials and a half cups of boiling water, then give the agent a little brew. Use it three times during the day, doing each time for a small gulp.

Peppermint

Effective strengthening of the heart and blood vessels with herbs can be done through a therapeutic course, including the use of medicinal tea, pre-

## Principles of pharmacotherapy of cardiovascular diseases with help of...

pared on the basis of peppermint. Take a ready-made broth in the morning, immediately after awakening. After consuming a drink, you should stop taking food for at least half an hour.

To prepare the product, you should brew 1 teaspoon dried and ground mint leaves with a glass of steep boiling water, then wrap the container with drinks and leave it for about an hour. It is permissible to prepare therapeutic tea from the evening.

Multicomponent herbal collections, which include various types of plants, are among the most effective remedies to help cope with diseases of the cardiovascular system [6, p. 96].

You can buy any collection of herbs in a pharmacy, the price of such funds is more than democratic. But independent preparation of raw materials is allowed at home.

### Infusion of clover and hawthorn

For the prevention of diseases of the cardiovascular system, as well as for the complex treatment of such diseases, a universal collection is recommended, where the main components are the inflorescences of meadow clover and hawthorn berries.

To prepare such herb collection, the following types of medicinal plants should be joined in equal parts:

- pre-milled willow bark;
- inflorescence of red clover;
- dried or fresh hawthorn berries;
- ziziphora;
- cranberry leaves;
- leaves of ginkgo biloba.

A couple of large tablespoons of the prepared mixture should be filled with half a liter of pre-heated water, and boiled for ten minutes. Use this remedy for half a glass twice a day.

### Infusion of lemon balm and yarrow

Effective herbal collection for the cardiovascular system, which includes yarrow and lemon balm, improves the processes of metabolism and circulation, strengthens the vascular walls, and also increases their elasticity several times.

In order to prepare such remedy, it is necessary to prepare a mixture comprising the following kinds of medicinal plants:

- 2 tbsp. chopped anise seeds;
- 1 tbsp. dried lemon grass;
- 1 tbsp. preliminarily ground valerian roots;
- 1 tbsp. umbrellas of the yarrow.

The resulting mixture in the amount of a dessert spoon should be steamed with a glass of boiling water, then wrap the container with the received infusion with a warm towel and let stand for several hours. Divide the finished medicine into two equal parts, then drink in two meals during the day.

#### Infusion of motherwort and hawthorn

Effective treatment of the circulatory system with herbs can be done by taking a collection of hawthorn and motherwort. This variant of the drug mix helps to strengthen and improve the functioning of the heart muscle, cleans the vessels of cholesterol, increases the elasticity of tissues and has a calming effect [5, p. 635].

For its preparation it is necessary to mix:

- one and a half tablespoons of pre-crushed rhizomes of the motherwort;
- 1 tbsp. grass of cudweed;
- a teaspoon of pre-peeled hawthorn berries;
- a teaspoon dried sage grass.

The therapeutic mixture in the amount of just one teaspoon should be brewed with 250 ml of steep boiling water, then let it stand for at least two hours. Depending on the existing diseases, drink such a drug should in the amount of one spoon to half a glass. For the prevention of ailments it is recommended to use 1 tbsp. of the prepared drink.

#### Infusion of mint and valerian

The next version of the herbal collection has a mild sedative effect, promotes the stimulation of metabolic processes and improves blood flow.

In order to prepare such a decoction, the following medicinal herbs should be prepared:

- two parts of the three-sheeted watch;
- two parts of dried leaves of peppermint;
- three parts of the grass of Angelica;
- three parts of the previously crushed rhizome of valerian.

To prepare a healing mixture, you should brew a small handful of herbal mixture of 500 ml of boiling water, and then boil the resulting infusion for

a minimum of half an hour. The finished product should be consumed in the amount of one third of the glass at least three times a day.

Regardless of which herbal preparations are used for the treatment and prevention of diseases, you should always consult with your doctor before using them. Otherwise, there is a risk of side effects and a significant deterioration in the patient's condition.

### **3. Phytotherapy for hypertension**

Hypertensive disease is a very common disease now [8, p. 17-19]. Experts note that the disease is getting younger. This disease is characterized by an increase in blood pressure, as well as a violation of the kidneys, heart, nervous system. Deeper organ changes are observed in the marked stages.

These factors contribute to the development of hypertension:

- heredity,
- functional disorders of the nervous and endocrine systems,
- malnutrition and excess weight,
- bad habits (smoking and drinking alcohol),
- decreased motor activity,
- atherosclerosis in old age,
- bad ecology,
- kidney disease.

Hypertensive disease develops due to the following reasons:

- acute and chronic psychoemotional stresses;
- permanent mental overstrain,
- brain injury and its hypoxia (oxygen starvation),
- age-related hormonal changes (climacteric period),
- salt abuse.

Hypertension can be accompanied by the following symptoms:

- pain and discomfort in the heart,
- headaches, dizziness, hearing loss, noise in the head,
- decreased visual acuity,
- flies, spots, circles before the eyes,
- shortness of breath.

Arterial pressure in hypertensive disease goes beyond the boundary of 140/90 mm Hg.Art. At the beginning of the disease, the pulse is normal, at later stages, its increase and arrhythmia are observed.

It is important to note that the disease may not manifest itself at an early stage and can be detected accidentally during routine clinical examination.

It is necessary to establish the cause of the disease to treat of hypertension, including medicinal plants.

#### **4. Plants used for hypertension**

Plants that have a calming, spasmolytic and diuretic effect are usually included in the collection of medicinal plants [4, p. 288]. During the treatment, infusions and broths should be taken for at least 21 days with a 7-day break. The course of treatment lasts at least 3 months.

A soothing effect is possessed by:

- St. John's Wort,
- Motherwort five-lobed,
- Peppermint,
- Valerian officinalis,
- Peony evading,
- Melissa officinalis, etc.

Spasms are removed by:

- Seeds and grass of dill,
- Seeds and fennel grass,
- Chamomile inflorescence,
- Seeds and grass anise ordinary,
- Cleavage grass (papaverin-like action, used in small doses because of

toxicity).

Diuretic action have:

- Cowberry ordinary,
- Kidney tea (staminate orthosiphon),
- Bearberry (bear's eye),
- Horsetail,
- Juniper fruit,
- Sporish (mountain bird bird),
- Corn silk,
- Astragalus woollyflower, etc.

In addition, the fees include plants that reduce cholesterol, prothrombin and have antioxidant effects [1, p. 403].

Based on the study of the use of medicinal plants for diseases of the cardiovascular system in Ukraine [9, p. 38-42], we proposed the compositions of some charges for the treatment of cardiovascular diseases.



*The fees № 1*

- Mistletoe white, grass – 2 tablespoons,
- Astragalus woollyflower, grass – 1 tablespoon,
- Melissa officinalis, herb – 1 tablespoon,
- Cottonweed, grass – 2 tablespoons.

1 tablespoon mixture pour 1 liter of boiling water, insist in a thermos for 8 hours, drink 30 minutes before eating in 4 divided doses.

Mistletoe and Cottonweed reduce pressure, astragalus relieves swelling, restores kidney function, balm has antispasmodic and sedative (calming) effect.

*The fees № 2*

- Valerian officinalis, rhizomes with roots – 1 tablespoon,
- Motherwort five-lobed, grass – 1 tablespoon,
- Peppermint leaves – 1 tablespoon,
- Melissa officinalis, herb – 1 tablespoon,
- Hawthorn blood-red fruits – 1 tablespoon,
- St. John's wort treetop – 1 tablespoon,
- Tavalga, grass – 1 tablespoon,
- Donnik yellow, grass – 2 teaspoons.

1 tablespoon mixture pour 1 liter of boiling water, insist in a thermos for 8 hours, drink 30 minutes before eating in 4 divided doses.

Valerian, Motherwort, Mint, Lemon balm, St. John's wort have a calming effect. Motherwort not only calms the nervous system, but also reduces pressure, mint and balm are good antispasmodics.

Hawthorn stimulates the function of the heart. Tavalga lowers cholesterol (helps reduce the production of low-density cholesterol), has antioxidant and immunomodulatory effects, reduces prothrombin. Donnik is thinning the blood.

In hypertension, accompanied by insomnia, the following elixir has proved to be well:

- Motherwort of grass 50 g,
- Peony dodging root (buy at the pharmacy) 50 g,
- Valerian rootstocks with roots of 50 g,
- St. John's wort 20 g,
- Chamomile inflorescences 50 g,
- Peppermint leaves 50 g,
- Hawthorn fruits 10 g.

Pour 0,5 liters of vodka and leave for 7 days, shaking daily. On the 8th day, it is necessary to strain, add slightly warmed honey as much by volume as the alcohol tincture turns out. Mix the whisk until it is uniform. Keep refrigerated. Take 1 teaspoonful in the evening 2 hours after eating.

Taking plant remedies for hypertension, it is important to remember that the first cause of hypertension is stress. The desire to achieve high social goals and standards of social life leads to chronic stress. The desire to surround yourself with all the benefits of modernity makes a person work harder for wear and tear. As a result, our soul and body suffer.

### **5. Conclusions**

Some plants, used to treat cardiovascular diseases, have been discussed above. The list of plants, that were given, reflects the main approaches to phytotherapy of diseases of the cardiovascular system: this is the use of cardiac glycosides – the first highly effective drugs for the treatment of heart failure, P-active compounds, strengthening blood vessels and regulating metabolism in the body, various alkaloids, stimulating the activity of the body, which is important, for example, in hypotension. A number of medicinal plants are representatives of the ruderal flora (Motherwort). It causes widespread use of plants in folk medicine. Individual plants are introduced into the culture to produce medicinal products based on them (Valerian, Digitalis, Periwinkle, Astragalus). We learned that plants are widely used in medicine. A significant part of modern pharmaceuticals, used for the treatment of cardiovascular diseases, is the continuation of those approaches that were started by the use of herbal preparations.

### **References:**

1. Barnaulov O. D. (2010) *Fitoterapiya bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami* [Phytotherapy of patients with cardiovascular diseases]. Petersburg. (in Russian)
2. Korsun V. F., Korsun E. V., Malyshko M. A. (2012) *Istoriya fitoterapii v Belarusi* [History of phytotherapy in Belarus]. Moscow – Minsk. (in Russian)
3. Korsun V. F., Roizman S. A., Chuyko T.V. (2003) *Fitoterapiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy* [Phytotherapy of cardiovascular diseases]. Minsk. (in Russian)
4. Kryvtsk A. A., Kuntceвич L. P. (2001) *Rastitel'nyy svet: tematich. slov.* [Vegetable world: thematic vocabulary]. Minsk. (in Russian)
5. Ogrenich N. A. (2014) *Metodologiya fitoterapii* [Methodology of phytotherapy]. (in Russian)

6. Sakhandia I. V., Nehoda T. S., Syatynya M. L. (2015) Ekspertna ocinka terapevtychnoji efektyvnosti likarskykh zasobiv roslynnogho pokhodzhennja, shho vykorystovujutsja pry sercevo-sudynnykh zakhvorjuvannjakh [Expert estimation of therapeutic effectiveness of medicinal herbs used in cardiovascular diseases]. *International scientific-practical conference "Modern medicine: topical issues" (Odessa, November 20-21, 2015)*, pp. 12-13.

7. Syatynya M. L., Nehoda T. S., Sakhandia I. V. (2015) Rol' rastitel'nykh lekarstvennykh sredstv v profilaktike i lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy [The role of herbal medicines in the prevention and treatment of cardiovascular diseases]. *XI International Scientific and Practical Conference "Education and Science of the XXI Century – 2015" (Sofia, Bulgaria, 15-22.10.2015)*, pp. 12-14.

8. Syatynya M. L., Nehoda T. S., Sakhandia I. V. (2015) Struktura i dinamika razvitiya serdechno-sosudistoy zabolevaemosti naseleniya [Structure and dynamics of the development of cardiovascular morbidity in the population]. *XI International Scientific and Practical Conference "Science and Innovations-2015" (Przemysl, Poland, 07-15.10.2015)*, pp. 17-19.

9. Syatynya M. L., Nehoda T. S., Sakhandia I. V. (2015) The use of medicinal plants the treatment of cardiovascular diseases. *Nauka i studia, Przemysl*, pp. 38–42.

**MORPHOLOGICAL STATE OF LOCAL IMMUNE REACTIONS  
IN THE KIDNEYS OF MATURE FETUSES AND NEWBORNS  
FROM MOTHERS, WHOSE PREGNANCY WAS COMPLICATED  
BY IRON DEFICIENCY ANEMIA**

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ  
МЕСТНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В ПОЧКАХ  
ДОНОШЕННЫХ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ  
ОТ МАТЕРЕЙ, БЕРЕМЕННОСТЬ КОТОРЫХ ОСЛОЖНИЛАСЬ  
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ**

**Sorokina Iryna<sup>1</sup>**

**Myroshnychenko Mykhailo<sup>2</sup>**

**Simachova Alla<sup>3</sup>**

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_10](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_10)

**Abstract.** The aim of the research was to reveal the peculiarities of local immune reactions in the kidneys of mature fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by iron deficiency anemia of varying degrees of severity. The material of the study was the tissue of the kidneys of mature fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy (28 cases), as well as from mothers whose pregnancy was complicated by iron deficiency anemia of varying degrees of severity (85 cases). Phenotyping of the immune cells was performed by an indirect Coons method according to M. Brosman's technique using monoclonal antibodies to CD3 and using the peroxidase reaction with monoclonal antibodies to CD4, CD8, CD20 and CD68. Maternal iron deficiency anemia of mild degree in the fetuses and newborns kidneys has no effect on T-cell and B-cell immunity and activates the macro-

---

<sup>1</sup> Doctor of Medical Sciences,  
Head of the Department of Pathological Anatomy,  
Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy,  
Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>3</sup> Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy,  
Kharkiv National Medical University, Ukraine

phage system. Maternal iron deficiency anemia of moderately severe degree and severe iron deficiency anemia in the fetuses and newborns kidneys lead to the inhibition of T-cell and B-cell immunity against the background of macrophage system activation. The kidneys of newborns from mothers with iron deficiency anemia of varying degrees of severity as compared to the fetuses kidneys are characterized by a high content of CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 cells and the immunoregulatory index value. The quantitative characteristics of the cellular composition of the immune infiltration in the fetuses and newborns kidneys are determined by the severity degrees of maternal iron deficiency anemia, while with the increase of the maternal anemia severity the quantitative changes of CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 cells increase and the immunoregulatory index does not change.

### **1. Введение**

Формирование здоровья детей находится в прямой зависимости от соматического состояния материнского организма, особенностей течения беременностей и родов, так как «качество» развивающихся органов и тканей определяется взаимосвязью плода с материнским организмом, составляющим для него особую среду обитания [1, с. 43; 2, с. 38]. Негативные антенатальные факторы могут существенно осложнить внутриутробное развитие, течение постнатальной адаптации, приводить к развитию различных морфофункциональных изменений в органах и системах плода и новорожденного, оказывать влияние на здоровье детей в последующие годы жизни [1, с. 46].

Одним из таких повреждающих факторов может выступать железодефицитная анемия матери, частота которой, по данным Всемирной организации здравоохранения, колеблется в разных странах мира от 21 % до 80 %, если учитывать уровень гемоглобина, и от 49 % до 90 %, если учитывать уровень сывороточного железа [3, с. 64].

Гестационный период и роды на фоне железодефицитных состояний характеризуются высокой частотой осложнений. Железодефицитная анемия во время беременности приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода, усугубляет течение преэклампсии, увеличивает частоту преждевременных родов, кровотечений во время родового акта и в послеродовом периоде [4, с. 50].

Железодефицитная анемия матери характеризуется долговременными последствиями для потомства. У детей, внутриутробно подвергавшихся негативному воздействию железодефицитной анемии матери, на различных этапах онтогенеза были выявлены когнитивные расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения [5, с. 46573].

Организм матери является единственным источником железа для плода [6, с. 204]. Плод, как известно, расходует железо не только для своих эритроцитов и собственного развития, а в последние два месяца беременности еще и для образования резервов в печени, селезенке и костном мозге [7, с. 58]. В ходе многочисленных исследований было показано снижение уровня железа ниже физиологической нормы в организме плодов и новорожденных от матерей с железодефицитной анемией [6, с. 205; 8, с. 148].

Железо является одним из фундаментальных элементов для развития и нормального функционирования иммунной системы плодов и новорожденных. Дефицит железа в организме приводит к развитию неадекватного иммунного ответа на действие повреждающих факторов [9, с. e5395]. У плодов и новорожденных с железодефицитной анемией отмечают снижение уровня иммуноглобулинов основных классов, абсолютного и относительного числа В- и Т-лимфоцитов [7, с. 60]. Интересно то, что гуморальный иммунитет менее подвержен дефициту железа, чем клеточный [9, с. e5395].

Анализ данных литературы [10, с. 8], систематизация результатов собственных исследований [11, с. 69] позволили выявить клетки иммунной системы в почках доношенных плодов и новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности, которые осуществляют местные защитные реакции – контроль микробиологической среды. В то же время в доступной литературе отсутствуют сведения о местных иммунных реакциях в почках плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией, что является очень важным для современной медицины, учитывая частое осложнение беременности у женщин железодефицитной анемией.

Целью исследования явилось выявление особенностей местных иммунных реакций в почках доношенных плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией различной степени тяжести.

## **2. Материалы и методы исследования**

Материалом исследования послужила ткань почек доношенных плодов и новорожденных от матерей с физиологической беременностью, а также от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией различной степени тяжести, полученная в ходе проведенных вскрытий на базе Коммунального учреждения здравоохранения «Харьковский городской перинатальный центр». Весь материал был разделен на четыре группы: группа I – плоды (n=13) и новорожденные (n=15) от матерей с физиологической беременностью; группа II – плоды (n=16) и новорожденные (n=17) от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией легкой степени тяжести; группа III – плоды (n=13) и новорожденные (n=15) от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией средней степени тяжести; группа IV – плоды (n=12) и новорожденные (n=12) от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией тяжелой степени тяжести.

Плоды групп I-IV погибли антенатально либо интранатально в результате острого нарушения маточно-плацентарного (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) и пуповинного кровообращения (обвитие пуповины вокруг тела либо шеи плода, истинные узлы пуповины, короткая пуповина) либо от родовой травмы. Новорожденные групп I-IV погибли от постнатальной асфиксии в результате ишемически-гипоксического повреждения центральной нервной системы.

Во время проведения вскрытий в каждом случае вырезали по одному фрагменту ткани из каждой почки. Полученный материал фиксировался в 10 % растворе формалина. Уплотнение тканей, фиксированных в формалине, достигалось проводкой через спирты увеличивающейся концентрации, целлоидин, хлороформ и заливкой в парафин. Из приготовленных блоков для последующего окрашивания готовились серийные срезы толщиной  $4-5 \times 10^{-6}$  м. Полученные микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали на микроскопе “Olympus BX-41”.

Фенотипирование иммунных клеток в почках плодов и новорожденных групп I-IV проводили, используя пероксидазную реакцию с моноклональными антителами к CD 4 (маркер Т-лимфоцитов хелперов) (клон 4B12), CD 8 (маркер Т-лимфоцитов супрессоров) (клон

SP16), CD 20 (маркер В-лимфоцитов) (клон L26) и CD 68 (маркер макрофагов) (клон KP1). МКА, система детекции UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto были производства Thermo Fisher Scientific (США). Изготовленные микропрепараты изучали на микроскопе "Olympus BX-41".

Для идентификации общей популяции Т-лимфоцитов проводили иммуногистохимическое исследование непрямым методом Кунса по методике М. Brosman с использованием моноклональных антител к CD 3 (Novocastra Laboratories Ltd, Великобритания). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе "Axioskop 40".

Абсолютное количество клеток, экспрессирующих вышеуказанные рецепторы, подсчитывали в каждом микропрепарате в 5 случайно выбранных полях зрения микроскопа, которые не перекрывались, при увеличении  $\times 1000$ . Проводили вычисление иммунорегуляторного индекса как отношение абсолютного количества CD 4 клеток к абсолютному количеству CD 8 клеток.

Полученные результаты в группах были обработаны с помощью статистического пакета лицензионной программы Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., лицензия № AXXR712D833214FAN5) и Microsoft Excel 2003. Различия в количественных показателях в группах оценивали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Данные представляли в виде: среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка средней величины ( $M \pm m$ ).

### **3. Результаты исследования и их обсуждение**

В группах I-IV в почках плодов и новорожденных при исследовании микропрепаратов были выявлены иммунные клетки, которые располагались как одиночно, так и группами, образуя скопления, имеющие разную плотность распределения. Иммунные клетки были отмечены в капсуле почек, в клубочках почечных телец нефронов, в соединительнотканых прослойках между клубочками, канальцами и особенно вокруг сосудов. Преимущественная локализация иммунных клеток вокруг сосудов была выявлена и другими учеными, что дало им право говорить о наличии гематоиммунного и лимфоиммунного барьеров и отнести к уже известным органам иммунной системы периваскулярные лимфоидные узелки [10, с. 9].



## Morphological state of local immune reactions in the kidneys of mature...

При иммуногистохимическом исследовании в ткани почек плодов и новорожденных всех групп среди выявленной выше инфильтрации иммунными клетками идентифицировались Т-лимфоциты, среди которых были отмечены Т-хелперы и Т-супрессоры, В-лимфоциты и макрофаги. Детальный анализ полученных результатов показал, что железодефицитная анемия матери сказывается на количественных характеристиках местных иммунных реакций в почках плодов и новорожденных, степень выраженности которых зависела от тяжести анемии (таблицы 1-2).

Таблица 1

**Средние значения абсолютного количества иммунных клеток, иммунорегуляторного индекса в почках плодов групп I-IV**

Показатель	Номер группы			
	I	II	III	IV
Абсолютное количество CD 3 клеток	10,52±0,27	10,78±0,16 $p_1>0,05$	9,37±0,21 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	8,55±0,13 $p_1<0,05$ $p_3<0,05$
Абсолютное количество CD 4 клеток	5,06±0,15	5,10±0,13 $p_1>0,05$	4,65±0,12 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$	3,98±0,08 $p_1<0,05$ $p_3<0,05$
Абсолютное количество CD 8 клеток	2,68±0,09	2,75±0,08 $p_1>0,05$	2,38±0,06 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	2,08±0,04 $p_1<0,05$ $p_3<0,05$
Абсолютное количество CD 20 клеток	3,15±0,15	3,68±0,14 $p_1>0,05$	2,80±0,13 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$	2,07±0,09 $p_1<0,05$ $p_3<0,05$
Абсолютное количество CD 68 клеток	5,20±0,19	6,61±0,16 $p_1<0,05$	7,86±0,26 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	9,70±0,21 $p_1<0,05$ $p_3<0,05$
Иммунорегуляторный индекс	1,99±0,08	1,95±0,07 $p_1>0,05$	2,03±0,07 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	1,96±0,05 $p_1>0,05$ $p_3>0,05$

$p_1$  – по отношению с показателем группы I,  $p_2$  – по отношению с показателем группы II,  $p_3$  – по отношению с показателем группы III.

При железодефицитной анемии матери легкой степени тяжести в почках плодов (таблица 1) и новорожденных (таблица 2) по сравнению с группой I было выявлено значимое ( $p<0,05$ ) увеличение абсолютного количества CD 68 клеток и отсутствие значимых ( $p>0,05$ ) изменений

абсолютного количества CD 3 и CD 20 позитивных клеток. Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса в группах I и II не выявил значимых ( $p > 0,05$ ) отличий.

Таблица 2

**Средние значения абсолютного количества иммунных клеток, иммунорегуляторного индекса в почках новорожденных групп I-IV**

Показатель	Номер группы			
	I	II	III	IV
Абсолютное количество CD 3 клеток	13,88±0,26 $p_1 < 0,05$	14,01±0,24 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	12,49±0,19 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	11,03±0,25 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Абсолютное количество CD 4 клеток	7,56±0,16 $p_1 < 0,05$	7,69±0,16 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	6,85±0,14 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	5,63±0,11 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Абсолютное количество CD 8 клеток	3,41±0,10 $p_1 < 0,05$	3,51±0,10 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,95±0,07 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	2,42±0,06 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Абсолютное количество CD 20 клеток	4,99±0,16 $p_1 < 0,05$	5,12±0,12 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,87±0,14 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	3,02±0,13 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Абсолютное количество CD 68 клеток	6,77±0,20 $p_1 < 0,05$	8,25±0,21 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	10,31±0,35 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	12,23±0,32 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Иммунорегуляторный индекс	2,30±0,08 $p_1 < 0,05$	2,28±0,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,37±0,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,40±0,06 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

$p_1$  – по отношению с показателем плода,  $p_2$  – по отношению с показателем группы I,  $p_3$  – по отношению с показателем группы II,  $p_4$  – по отношению с показателем группы III.

Полученные цифровые данные свидетельствуют о том, что железодефицитная анемия матери легкой степени тяжести в почках плодов и новорожденных активирует макрофагальную систему и не оказывает влияния на Т-клеточный и В-клеточный иммунитет.

При железодефицитной анемии матери средней степени тяжести, и особенно при железодефицитной анемии тяжелой степени тяжести (таблицы 1-2) по сравнению с группой I было выявлено в большинстве случаев значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение абсолютного количества CD 3 и CD 20 позитивных клеток (за исключение плодов группы III, где была отмечена тенденция ( $p > 0,05$ ) к уменьшению абсолютного количества CD 20 позитивных клеток) и значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение абсолютного количества CD 68 клеток. Среди субпопуляций Т-лимфоцитов в группах II и III по сравнению с группой I у плодов и новорожденных было выявлено в большинстве случаев значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение абсолютного количества CD 4 и CD 8 позитивных клеток (за исключение плодов группы III, где была отмечена тенденция ( $p > 0,05$ ) к уменьшению абсолютного количества CD 4 клеток), при этом иммунорегуляторный индекс значимо ( $p > 0,05$ ) не изменялся. Отмеченные количественные изменения основных клонов иммунных клеток в почках плодов и новорожденных свидетельствуют о том, что железодефицитная анемия средней степени тяжести, тяжелая железодефицитная анемия у матери приводят к угнетению Т-клеточного и В-клеточного иммунитета на фоне активизации макрофагальной системы.

Интересно то, что с увеличением степени тяжести железодефицитной анемии у матери выявленные выше количественные изменения основных клонов иммунных клеток в почках плодов и новорожденных нарастают, т.е. значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшается абсолютное количество CD 3, CD 4, CD 8, CD 20 клеток и увеличивается абсолютное количество CD 68 клеток, при этом иммунорегуляторный индекс значимо ( $p > 0,05$ ) не изменяется.

Анализируя абсолютное количество основных клонов иммунных клеток, иммунорегуляторный индекс в почках плодов и новорожденных групп I-IV, во всех группах были выявлены значимо ( $p < 0,05$ ) большие значения абсолютного количества CD 3, CD 4, CD 8, CD 20, CD 68 клеток, иммунорегуляторного индекса у новорожденных по сравнению с плодами, что, с нашей точки зрения, свидетельствует о возрастном росте функциональной активности системы иммунитета [11, с. 68].

В антенатальном и раннем неонатальном периодах происходит созревание клеток иммунной системы, формирование иммун-

ного ответа, иммунологической памяти. Иммунная система плода, с одной стороны, обладает автономностью функции распознавания и удаления чужеродных клеток, с другой стороны, ее развитие зависит от состояния материнского организма, наличия различных патогенов [2, с. 38]. Проведенное нами исследование показало, что одним из таких повреждающих факторов, приводящих к изменению качественного состава клеток иммунной системы в почках плодов и новорожденных, может выступать железодефицитная анемия матери, что в дальнейшем не может не отразиться на морфофункциональном состоянии почек у таких детей, так как известно, что патогенез многих заболеваний человека, в том числе и патологии почек, в значительной степени определяется нарушением функционирования иммунной системы [12, с. 85].

Угнетение Т-клеточного и В-клеточного иммунитета в почках плодов и новорожденных от матерей с железодефицитной анемией средней степени тяжести и тяжелой железодефицитной анемией свидетельствует о снижении эффективности иммунного ответа и в дальнейшем может привести, например, к развитию инфекционно-воспалительных заболеваний различного генеза.

Одним из механизмов, приводящих к угнетению Т-клеточного и В-клеточного иммунитета в почках плодов и новорожденных, может выступать негативное действие хронической внутриутробной гипоксии, развивающейся у большинства женщин, беременность которых осложняется железодефицитной анемией [13, с. S25]. Проведенные учеными исследования также показали угнетение клеточного и гуморального иммунитета у потомства, подвергнутых хронической внутриутробной гипоксии, что позволило им прийти к выводу о том, что гипоксия во время беременности является одним из главных механизмов нарушения эмбрионального формирования иммунной системы, а в послеродовом периоде это может стать одной из основных причин развития вторичных иммунодефицитов у детей [14, с. 61].

Большинство ученых развитие иммунодефицитного состояния у детей при действии гипоксического фактора связывают с акцидентальной инволюцией тимуса, характеризующейся снижением его функциональной активности [15, с. 40]. Так, например, отмечено, что хроническая внутриутробная гипоксия приводит к прекращению

выработки ферментов, ответственных за образование гормона вилочковой железы – тимозина, что вызывает гипопункцию всех звеньев иммунитета [14, с. 62]. Некоторые ученые связывают угнетение клеточного и гуморального иммунитета с дефицитом железа в организме плода и новорожденного, что очень часто отмечается при наличии железодефицитной анемии у матери, так как железо, как известно, необходимо для пролиферации иммунных клеток, особенно лимфоцитов [9, с. e5395].

Выявленное нарастание количества макрофагов в почках плодов и новорожденных с утяжелением железодефицитной анемии матери может свидетельствовать, возможно, о повышенных потребностях в данных клетках для фагоцитоза поврежденных клеточных структур. В то же время с макрофагами связывают не только функции уничтожения дефектных, поврежденных клеток, но и их участие в развитии патологического процесса [16, с. 47; 17, с. 451; 18, с. 446].

### **4. Выводы и перспектива дальнейших исследований**

1. Морфологическое состояние местных иммунных реакций в почках доношенных плодов и новорожденных определяется степенью тяжести железодефицитной анемией матери.

2. Железодефицитная анемия матери легкой степени тяжести в почках доношенных плодов и новорожденных не оказывает влияния на Т-клеточный и В-клеточный иммунитет и активизирует макрофагальную систему. Материнская железодефицитная анемия средней степени тяжести и особенно тяжелая железодефицитная анемия в почках плодов и новорожденных приводят к угнетению Т-клеточного и В-клеточного иммунитета на фоне активизации макрофагальной системы.

3. Почки новорожденных от матерей с железодефицитной анемией различной степени тяжести по сравнению с почками плодов характеризуются большим содержанием CD 3, CD 4, CD 8, CD 20, CD 68 клеток и значением иммунорегуляторного индекса.

Перспективой дальнейших научных исследований является выявление особенностей местных иммунных реакций в мочеточниках и мочевом пузыре доношенных плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией различной степени тяжести.

**Список литературы:**

1. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Ляпунов В.А., Устьянцева Л.С. (2015). Особенности иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2: 42–48.
2. Мороз В.В., Перепелица С.А., Голубев А.М, Голубев М.А. (2011). Цитокины – маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. Общая реаниматология, 7 (5): 36–41.
3. Вдовиченко Ю.П., Голчук О.М. (2016). Анемія вагітних – фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології (огляд літератури). Здоров'я жінки, 3 (109): 62–65.
4. Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А., Капитонов В.Ф., Шурова О.А., Павлов А.В. (2016). Влияние анемии беременных на раннюю адаптацию новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 61 (6): 49–53.
5. Woodman A.G., Care A.S., Mansour Y., Cherak S.J., Panahi S., Gragasin F.S., Bourque S.L. (2017). Modest and severe maternal iron deficiency in pregnancy are associated with fetal anaemia and organ-specific hypoxia in rats. Scientific Reports, 7:46573.
6. Shyamala K.V., Ravichandra V., Subbalakshmi N.K., Pai R.S., Raghuveera K. (2012). Iron status indicators of neonates of mild to moderate anaemic mothers. Research Journal of Pharmacy and Technology, 5 (2): 203–206.
7. Овчинникова О.В., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В., Антонян М.И. (2010). Железодефицитная анемия у беременных: новые подходы к лечению. Международный медицинский журнал, 3: 56–62.
8. Abu-Ouf N.M., Jan M.M. (2015). The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. Saudi Medical Journal, 36 (2): 146–149.
9. Hassan T.H., Badr M.A., Karam N.A., Zkaria M., Saadany H.F.E., Rahman D.M.A., Shahbah D.A., Morshedy S.M.A., Fathy M., Esh A.M.H., Selim A.M. (2016). Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. Medicine, 95 (47): e5395.
10. Сырцов В.К., Волошин Н.А., Алиева Е.Г. (2011). Периферические органы иммунной системы. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 24 (1): 8–11.
11. Мирошниченко М.С. (2017). Местные иммунные реакции в почках, мочеточниках, мочевом пузыре плодов и новорожденных от матерей с физиологической беременностью. Проблеми безперервної медичної освіти та науки, 4: 66–70.
12. Сокурченко С.И., Федосеев А.Н., Борисова Т.В. (2014). Иммунологические нарушения у пациентов с хронической болезнью почек. Перспективы иммунозаместительной терапии. Клиническая практика, 3: 83–88.
13. Scholl T.O. (2011). Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and the neonate's iron endowment. Nutrition reviews, 69 (1): S23–S29.
14. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. (2017). Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим

поражением центральной нервной системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 62 (3): 59–65.

15. Плитень О.Н. (2015). Влияние хронической антенатальной гипоксии и имеющихся у матери хронических инфекционных заболеваний различных органов и систем на гистологические особенности тимуса плодов и новорожденных. Експериментальна і клінічна медицина, 2 (67): 38–43.

16. Иванова Е.А. (2011). Индивидуальные особенности реакции лимфоидных образований тощей кишки у крыс при стрессорном воздействии. Морфология, 139 (2): 45–48.

17. Huen S.C., Cantley L.G. (2017). Macrophages in renal injury and repair. Annual review of physiology, 79: 449–469.

18. Оноприенко Л.В. (2011). Молекулярные механизмы регуляции активности макрофагов. Биоорганическая химия, 37 (4): 437–451.

### **References:**

1. Chistyakova, G.N., Remizova, I.I., Gazieva, I.A., Lyapunov, V.A. & Ustyantseva, L.S. (2015). Features of the immune system of children born to women with gestational diabetes mellitus. Russian herald of perinatology and pediatrics, 2: 42–48.

2. Moroz, V.V., Perepelitsa, S.A., Golubev, A.M. & Golubev, M.A. (2011). Cytokines are markers of immune responsiveness in premature neonates. General Reanimatology, 7: 5, 36–41.

3. Vdovychenko, Y.P. & Gopchuk, E.N. (2016). Anemia of pregnant women – a risk factor for obstetric and perinatal pathology development. Women's health, 3 (109): 62–65.

4. Galaktionova, M.Yu., Maisenko, D.A., Kapitonov, V.F., Shurova, O.A. & Pavlov, A.V. (2016). Impact of anemia in pregnant women on early neonatal adaptation. Russian herald of perinatology and pediatrics, 61 (6): 49–53.

5. Woodman, A.G., Care, A.S., Mansour, Y., Cherak, S.J., Panahi, S., Gragasins, F.S. & Bourque, S.L. (2017). Modest and severe maternal iron deficiency in pregnancy are associated with fetal anaemia and organ-specific hypoxia in rats. Scientific reports, 7: 46573. doi: 10.1038/srep46573.

6. Shyamala, K.V., Ravichandra, V., Subbalakshmi, N.K., Sheila, P.R. & Raghuvra, K. (2012). Iron status indicators of neonates of mild to moderate anaemic mothers. Research journal of pharmacy and technology, 5 (2): 203–206.

7. Ovchinnikova, O.V., Lazurenko, V.V., Mertsalova, O.V. & Antonian, M.I. (2010). Iron deficiency anemia in pregnant: new approaches to treatment. International Medical Journal, 3: 56–62.

8. Abu-Ouf, N. M. & Jan, M. M. (2015). The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. Saudi Medical Journal, 36 (2): 146–149.

9. Hassan, T. H., Badr, M. A., Karam, N. A., Zkaria, M., Saadany, H. F. E., Rahman, D. M. A., Shahbah, D. A., Morshedy, S. M. A., Fathy, M., Esh, A. M.H. & Selim, A. M. (2016). Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. Medicine, 95 (47): e5395. doi: 10.1097/MD.0000000000005395.

10. Syrtsov, V.K., Voloshin, N.A. & Alieva, E.G. (2011). Peripheral organs of the immune system. Current issues of pharmaceutical and medical science and practice, 24 (1): 8–11.
11. Myroshnychenko, M. S. (2017). Local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy. Problems of Continuous Medical Education and Science, 4: 66–70.
12. Sokurenko, S.I., Fedoseev, A.N. & Borisova, T.V. (2014). Immunological disorders in patients with chronic renal insufficiency and possibility of immune therapy. Clinical practice, 3: 83–88.
13. Scholl, T. O. (2011). Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and the neonate's iron endowment. Nutrition reviews, 69 (1): S23–S29.
14. Ustjanceva, L. S., Chistjakova, G. N., Remizova, I. I., Zaharova, S. Ju., Shamova, K. P. & Bychkova, S. V. (2017). Features of innate and adaptive immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. Russian herald of perinatology and pediatrics, 62 (3): 59–65.
15. Pliten, O.N. (2015). Influence of chronic antenatal hypoxia and maternal chronic infectious diseases of various organs and systems on histological features of fetus and newborn thymus. Experimental and Clinical Medicine, 2 (67): 38–43.
16. Ivanova, E.A. (2011). Individual peculiarities in the reaction of jejunum lymphoid structures in rats exposed to stress. Morphology, 139 (2): 45–48.
17. Huen, S. C. & Cantley, L. G. (2017). Macrophages in renal injury and repair. Annual review of physiology, 79: 449–469.
18. Onoprienko, L.V. (2011). Molecular mechanisms regulating the activity of macrophages. Bioorganic chemistry, 37 (4): 437–451.



**PREVALENCE, CLINICAL FEATURES AND FACTORS  
ASSOCIATED WITH TOOTH WEAR  
IN THE UKRAINIAN YOUNG ADULT POPULATION**

**Fastovets Olena<sup>1</sup>**

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_11](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_11)

**Abstract.** Tooth wear in young individuals has increased significantly in recent years. Thus, *the purpose of the present study* is to estimate the prevalence and to learn clinical features and factors associated with tooth wear in the Ukrainian adult population age to 40 years. *Methodology.* Data on clinical investigation were collected in a survey of 2053 employees of ore mining enterprise aged 18-40 years. It has been studied the prevalence and clinics of tooth wear depending on age and sex, and also taking into account influencing of the working-environment harmful and other etiological factors. The investigation involved the analysis of tooth contacts on working and balancing sides and the definition of type of intercuspitation which is described by occlusal concepts. *Results.* According to the obtained data, the prevalence of tooth wear was  $27.6 \pm 1.0 \%$ . The process was the most severe in spreading and depth of loss in the presence of working-environment harmful factors ( $32.1 \pm 1.5 \%$  vs.  $23.4 \pm 1.3 \%$ ,  $p < 0.05$ ). The absence of any strong correlation between progressive tooth wear and such etiological factors as age ( $r = 0.48$ ;  $p < 0.05$ ), work experience in harmful production ( $r = 0.61$ ;  $p < 0.05$ ), the dust content in air of the working zone ( $r = 0.63$ ;  $p < 0.05$ ), the presence of background pathology of the gastrointestinal tract ( $r = 0.42$ ;  $p < 0.05$ ) and endocrine diseases ( $r = 0.18$ ,  $p > 0.05$ ), the presence of local factors ( $r = 0.38$ ;  $p < 0.05$ ), excessive oral hygiene ( $r = 0.12$ ;  $p < 0.05$ ), use of carbonated drinks ( $r = 0.32$ ;  $p < 0.05$ ) suggested the impossibility of providing a leading trigger mechanism for the development of the tooth wear. As a result of the clinical study of dental contacts in lateral occlusion, it was found that  $30.0 \pm 3.7 \%$  persons had canines' contacts and  $70.0 \pm 3.7 \%$  had group contacts of canines, premolars and molars under physiological tooth wear. Otherwise, in the group of pathological (increased) tooth wear, canines' con-

---

<sup>1</sup> Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Head of Department of Prosthetic Dentistry,  
State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

tact on the working side was established in  $23.5 \pm 4.2$  % of cases, group contacts –  $76.5 \pm 4.2$  %. Thus, significant differences between the prevalence of occlusal concepts in the research group had not been found ( $p > 0.05$ ). Inter-cuspidation on balancing side was found in  $36.0 \pm 3.9$ % of persons who have physiological tooth wear, and  $63.3 \pm 4.8$ % – pathological one ( $p < 0.05$ ). Significant difference between the prevalence of bilateral balancing occlusion in research groups demonstrated that these occlusal contacts promoted increased wear of occlusal surfaces, especially chewing segments of dentition. Thus, dispensary observation of patients with tooth wear should take into account the clinical and pathogenetic features of the disease, comply with the principles of complexity of medical and diagnostic measures, full-time care, stage and preventive direction. *Conclusion.* Tooth wear is a prevalent condition in this population. Significantly higher prevalence and severity of tooth wear was associated with the exposure of harmful factors of dust-gas mixture from the production. In addition, other etiological factors contribute to the development of the pathological process in enamel and dentine, among which peculiarities of occlusal contacts, described as “occlusal concepts”. To reduce the prevalence and intensity of tooth wear, in particular in the adult population age to 40 years, there is a need for dispensary, which involves early diagnosis, regular examinations, prophylaxis and treatment, aimed at preventing complications.

### 1. Introduction

Tooth wear has an increasing prevalence all over the world [1, p.548; 2, p.88; 3, p. 50]. This problem is complex, because no evidence-based guidelines are available, the clinician may have difficulties deciding which treatment option to choose to resolve difficult situations [4, p. 757].

Nowadays, it's known that tooth wear can be the result of a natural ageing process and be imperceptible to the majority of the patients. However, in some young patients the pathogenesis of tooth wear is unclear. The disease has special clinical features as progressive character and tooth hypersensitivity. Severe forms of tooth wear may extend to the pulp. In the absence of adequate treatment the generalized tooth wear has been reported to decrease occlusal vertical dimension with temporomandibular disorder-associated symptoms [5, p. 2].

Clinically tooth wear is easy for diagnostics; it defined as loss of enamel and dentine by a chemical or mechanical process not involving bacteria.

## **Prevalence, clinical features and factors associated with tooth wear**

---

With this, tooth facets are characterized as flat, round or sharply angled and polished surfaces on the occlusal or incisal areas of the teeth. They preferentially affect the palatal surfaces of maxillary anterior teeth and occlusal surfaces of mandibular first molars [6, p. 20-21].

According to modern ideas, tooth wear is explained as a result of three processes: abrasion (wear produced by interaction between teeth and other materials), attrition (wear through tooth-tooth contact) and erosion (dissolution of hard tissue by acidic substances) [7, p. 33].

Erosion is associated with intrinsic or extrinsic acids, and therefore, subjects with reflux disease and eating disorders are at increased risk. Fruit juice, fruits and carbonated drink consumption, frequency of consumption and specific habits are also risk factors. Attrition is more prevalent under bruxism. Other habits need to be considered when defining the risk of tooth wear. The way of the mandibular teeth contact with the maxillary teeth may influence tooth wear. Abrasion is usually associated with tooth brushing and toothpastes, especially in an already acidic environment [8, p. 26].

Individuals have different risks for developing tooth wear depending on their environment and occupation. It is anticipated that people with regular working-environment harmful factors such as: microclimate, dust, noise, vibrations, and chemical compounds have an especially high risk of developing tooth wear and more severe pathological process [13, p.10].

Because of its multifactorial aetiology and pathogenesis, tooth wear can manifest itself in many different representations, thus, it can be difficult to diagnose and manage the condition [9, p. 78].

The dental care evaluation highlights that improvements are required in recording, risk assessing and preventive treatment planning of tooth wear. Experienced dentists were less likely to risk assess tooth wear and less likely to provide preventive treatment [10, p. 83].

Also discussed will be the administration of preventative and passive management strategies for cases displaying tooth wear [11, p. 25].

At present, investigating the prevalence of tooth wear in young people has become an interesting and feasible proposal, since this pathology requires special attention. Therefore, it is necessary to conduct studies for following up and preventing this wear, in order to collect data and monitor the condition when it is present, and thus serve as a guide to future approaches [12, p. 1011].

Moreover, there is no data on the prevalence of tooth wear in Ukraine, peculiarities of the morbidity in which are due to deterioration of the ecological situation. Besides, harmful production, where there are abrasive factors, may cause the risk of tooth wear development.

In our opinion, the study of tooth wear during a screening survey of the organized contingent of population, in our case they are the employees of ore mining enterprise, in an amount that would ensure the reliability of the results, would determine the prevalence and peculiarities of the disease in our region. This way, it helps to justify the directions of further research on improvement of diagnostic, therapy and prophylaxis of tooth wear.

Taking into consideration the foregoing discourse, the aim of the present study is to estimate the prevalence, to learn clinical features and factors associated with tooth wear in the Ukrainian adult population age to 40 years.

## **2. Sample for clinical study**

The present study was conducted with 2053 employees of ore mining enterprise aged 18-40 years. The participants signed the free and informed term of consent and subsequently participated in the present investigation.

The exclusion criteria were as follows: individuals aged less 18 years and more 40 years; those who used orthodontic appliances because they made it difficult to perform clinical evaluation of the tooth surface. Criteria for inclusion in the study were as follows: individuals who were working at ore mining enterprise and patients who agree to participate in the research.

The sample size calculation was based on a study [14, p. 228]. From this datum, a margin of error of 5 %, level of confidence of 95 %, and power of 80 % were established. Considering the adjustment for finite population, a sample “n” was obtained. To allow for possible losses, 20 % was added, leading to a final number of participants.

The participants were broken by two groups according the presence of working-environment harmful factors. In the first research group there were 997 individuals, who had harmful factors in the production, mainly dust and gaseous chemical compounds, as well as vibration and noise.

The remaining 1056 persons, who did not have any working-environment harmful factors, were included in the second research group.

The analysis was carried out in 3 age groups: up to 20 years, 20-29 years, 30-39 years. In the age group up to 20 years there were 268 male ( $68.7 \pm 2.3\%$ ) and 122 female ( $31.3 \pm 2.3\%$ ); in the group 20-29 years—512 male ( $67.6 \pm 1.7\%$ )

### **Prevalence, clinical features and factors associated with tooth wear**

---

and 122 female ( $32.4 \pm 1.7\%$ ); in the group 30-39 years – 563 male ( $62.1 \pm 1.6\%$ ) and 343 female ( $37.9 \pm 1.6\%$ ).

Thus, the total number of men, included in the survey, was 1343 ( $65.4 \pm 1.0\%$ ), women – 710 ( $34.6 \pm 1.0\%$ ). In the first research group there were 793 male ( $79.5 \pm 1.3\%$ ) and 204 female ( $20.5 \pm 1.3\%$ ); in the second one – 550 male ( $52.1 \pm 1.5\%$ ) and 506 female ( $47.9 \pm 1.5\%$ ). The majority of men in the first group is due to the specifics of the occupations of industrial workers. At the same time, the increase in the number of women in the second group is caused by the peculiarities of the professional composition of productions without harmful factors, usually management, servicing and auxiliary.

### **3. Clinical examination**

Data on tooth wear was collected during the clinical examination. First of all, tooth wear within the enamel was considered physiological [6, p. 5].

For the description of the pathological (increased) tooth wear in hard tissues, it was used Bushan A. G. classification. The degrees of severity of tooth wear were classified in depth of loss as: up to one third of the height of the crown (the first degree); from one third to two thirds of the height of the crown (the second degree); from two thirds of the height of the crown (the third degree).

On the plane of the loss it was differentiated the horizontal, vertical and mixed forms of tooth wear. In the longevity of the pathological process, it was diagnosed the generalized and localized forms. About localized tooth wear it was said in case of damage to 25% of dentitions [6, p. 21-22].

According to Trezubov V. N., Shcherbakov A. S., Mishnev L. M., depending on the severity of the compensatory and adaptive reaction of the chewing apparatus, it were three clinical forms of tooth wear such as: uncompensated (with decrease occlusal vertical dimension), compensated (without decrease occlusal vertical dimension) and subcompensated (intermediate variant) [6, p. 23-24].

Finally, diagnosis of such a complication of tooth wear, like hyperesthesia of hard tissues, was carried out by determining the reaction to temperature stimuli.

Information on caries, periodontal disease and number of missing teeth was collected during chart review. Periodontal disease was considered present if the chart had any record of bone loss in the past 12 month.

The sample of background general diseases was performed according to the “Appendix 2 to the Regulations on the Medical Examination of Certain Categories of Employees” and the “List of Preventive Examinations”. Particular attention was paid to those general diseases, which, according to the literature, are associated with the development of tooth wear [13, p. 9].

#### **4. Occlusal analysis**

In order to analyze the influence of occlusal concepts (features of closing of the teeth in lateral occlusion) on the character of tooth wear, we conducted an examination of 102 patients with pathological (increased) tooth wear and 150 individuals with a physiological form of tooth wear (as a comparison) under the age of 40 years. They were selected on the stage of clinical examination.

Participants were divided into three equal gender and age groups: 18-20, 20-29, 30-39 years, where women accounted for  $56.3 \pm 3.1$  %, men –  $43.7 \pm 3.1$  %. To verify the nature of the tooth wear (physiological or pathological), the age of the patient and the intensity of the loss were compared, using Moldovanov's A.G. classification [6, p. 5]. All participants had intact dentitions and orthognathic bite.

The study of occlusal contacts was performed on the diagnostic models casted into articulator. The occlusal surfaces of tooth were investigated. The occlusal contacts on the working and balancing sides in lateral occlusion were described by occlusion concepts [15, p. 28].

For study the localization of occlusal contacts, the occlusal method according to Milikevich V. Yu. was used. Warmed denture wax, 1.2 mm thick, was placed on the lower dentition into the oral cavity. The patient asked to close his mouth in the position of central occlusion. After cooling, wax was removed from the oral cavity and put on the plaster models. The places of perforations on the occlusiogram were transferred using a marker to plaster models [16, p. 57].

#### **5. Statistical analysis**

The obtained results involved descriptive and inferential statistics. Descriptive statistics was used to describe the sample and the prevalence of tooth wear. The chi-square test was applied to evaluate association among the independent variables and the outcome (tooth wear). To investigate the explanatory factors for tooth wear, the regression with robust variance was

## **Prevalence, clinical features and factors associated with tooth wear**

---

performed. The independent variables that presented  $p < 0.05$  in the univariate model were inserted into the multivariate regression model. The level of significance adopted was 5 %.

For the quantitative characteristics of the correlation, physiological tooth wear was conventionally considered to be 0; increased tooth wear within the enamel and partly dentin – as 1; within the base dentin – as 2; within the limits of substitute dentin – as 3. The presence of background general diseases and local factors that can cause wear of enamel and dentin, indicated as 1, absence – as 0.

In turn, the correlation coefficients ranged from -1 to +1. At  $r < 0.3$ , the correlation was considered weak, at  $r = 0.3-0.7$  – moderate, at  $r > 0.7$  – strong. At positive values of the correlation coefficient the relationship between the studied indicators was determined as direct, with negative – as inverse. For  $r$  values of 0, there was no linear relationship.

The software program MS Excel 2003 was used for the analyses.

### **6. Prevalence and clinical features of tooth wear**

It was found that the prevalence of tooth wear among the employees of ore mining enterprise aged 18-40 years was  $27.6 \pm 1.0$  %. It was established the significant difference in the prevalence of pathological process in the individuals from the first and second research groups. Thus, in employees, who have the harmful factors in working environment, the tooth wear was registered in  $32.1 \pm 1.5\%$  of cases vs.  $23.4 \pm 1.3\%$  for the second group.

There was increasing the prevalence of tooth wear according the age. So, the highest values were set for 30-39 year olds ( $41.0 \pm 1.5\%$  for the first group and  $29.2 \pm 1.4\%$  for the second one). The prevalence of the pathological process at the age of 20-29 years was detected as  $33.2 \pm 1.5\%$  for the first group and  $24.3 \pm 1.3\%$  for the second one. At last, at the age under 20 the prevalence of tooth wear was minimal ( $11.2 \pm 1.0\%$  and  $6.7 \pm 0.7\%$  for the both groups respectively,  $p < 0.05$ ).

In the first group, the prevalence of tooth wear was higher in men than in women, regardless of age, which was probably due to a higher level of harm factors in the work place ( $29.6 \pm 1.6$  % vs.  $24.0 \pm 3.0$  %,  $p < 0.05$ ). In the second group, there were no significant gender differences for people under the age of 20 ( $7.4 \pm 2.0$  % vs.  $5.9 \pm 2.0$  %,  $p > 0.05$ ) and 20-29 ( $25.6 \pm 2.9$  % vs.  $22.4 \pm 3.4$  %,  $p > 0.05$ ), while between 30-39 year-old patients with the tooth wear were dominated by men ( $34.9 \pm 3.3$  % vs.

$24.8 \pm 2.6 \%$ ,  $p < 0.05$ ), although the greater severity of damage of enamel and dentin was observed in women.

Among patients with tooth wear, it was determined some predominance of local character of the pathological process. The local tooth wear was diagnosed in  $57.8 \pm 2.1 \%$  of patients. Local tooth wear most often occurred in a horizontal plane, while the occlusion surfaces of molars and premolars were struck. The prevalence of this form was  $57.3 \pm 2.1 \%$ . Vertical form of tooth wear occurred in the area of the maxilla and mandible under deep bite ( $0.5 \pm 0.3 \%$ ). For generalized tooth wear the mixed form was more characteristic, which was observed under orthognathic bite in  $35.4 \pm 2.0 \%$  of cases and under deep incisal overlap – in  $1.4 \pm 0.5 \%$ . In  $5.3 \pm 0.9 \%$  of the persons, the generalized horizontal form of the disease was registered under direct bite.

The first degree of tooth wear was the most often; its prevalence was  $80.6 \pm 1.7 \%$ . The second degree was detected in  $17.1 \pm 1.6 \%$  of cases of tooth wear, the third one – in  $2.3 \pm 0.6 \%$ . The most severe tooth wear in the spread and depth of the lesion was observed in the patients from the first group. But subjective symptomatology was recognized as more pronounced in the second research group, where the number of cases of hyperesthesia was significantly higher ( $40.9 \pm 3.1 \%$  vs.  $30.3 \pm 2.6 \%$ ,  $p < 0.05$ ), which was probably related to other mechanisms of the disease. Most likely, this contingent of patients was dominated by the erosive component of tooth wear, mainly related to changes in contemporary lifestyle (dietary habits, ingestion of beverages, drugs, oral hygiene measures, eating disorders), biological (general health, biofilm, saliva), chemical factors (buffer capacity of saliva, pH, type of acid, presence of calcium, fluoride and phosphorous), capable of interfering in the frequency and severity of erosive wear characterized hyperesthesia of hard tissues [2, p. 85].

According to anamnestic data, the lion's share accounted for the generalized form of hypersensitivity of hard tissues ( $71.2 \pm 3.2 \%$ ). In the other cases, patients had hyperesthesia in the area of frontal teeth. The complaints of temporary pain response from temperature stimuli were provided in  $90.9 \pm 2.0 \%$  of patients with hypersensitivity of enamel and dentin.

Decrease occlusal vertical dimension with temporomandibular disorder-associated symptoms was established in  $66.4 \pm 4.5 \%$  of patients with tooth wear of the second and third degrees. The average increase in the inter-occlusal gap was  $2.7 \pm 0.6$  mm, the facial features were poorly expressed.



## **Prevalence, clinical features and factors associated with tooth wear**

---

Concomitant chronic angulous heilitis was diagnosed only in one case, in patient with deep traumatic occlusion ( $0.2 \pm 0.1 \%$ ).

It was established, that  $15.4 \pm 3.4 \%$  of patients with tooth wear had compensated form of the disease with the development of dental-alveolar elongation. In  $18.2 \pm 3.7 \%$  of cases the subcompensated form of tooth wear was diagnosed. In the remaining patients tooth wear was combined with a slight decrease in the height of the lower third of the face.

Taking into account the role of local factors, that cause decrease in occlusal vertical dimension, we found that in  $9.7 \pm 1.2 \%$  of patients with tooth wear there were defects of dentition. Among them, deformations of dentitions were defined in  $3.7 \pm 0.8 \%$  of the total number of patients with tooth wear. They were mainly mesial and distal movements of teeth. The part of persons with intact dentitions was  $70.9 \pm 1.9 \%$ . In  $33.9 \pm 2.0 \%$  of cases, defects of the crown parts of teeth, mainly molars, were detected. According to the preliminary examination, in  $2.1 \pm 0.6 \%$  of patients with tooth wear, the development of the process could be caused by irrational prosthetics.

On the contrary, tooth wear in the vast majority of cases was diagnosed in patients with healthy periodontal tissues. However, in  $7.6 \pm 1.1 \%$  of patients with tooth wear, the state of decompensation from periodontal tissues was diagnosed, which was characterized by the development of destructive changes and the appearance of pathological mobility of teeth. Caries combined with tooth wear in  $34.9 \pm 2.0\%$  of cases. Non-carious cervical lesions (abfraction) were found in  $14.4 \pm 1.5\%$  of patients with tooth wear, enamel hypoplasia – in  $1.1 \pm 0.4 \%$ . Then how, the other non-carious lesions were not diagnosed.

It should be noted, that only  $6.5 \pm 1.0 \%$  of patients with tooth wear applied for a dentist about the disease, although  $12.9 \pm 1.4 \%$  of them needed already prosthetic treatment which includes increase occlusal vertical dimension in the complex of tertiary prophylaxis, aimed at the prevention of temporomandibular and chewing muscles disorders.  $34.9 \pm 2.0 \%$  of patients needed conservative treatment of hyperesthesia. Accordingly, in the rest of the patients there was a need for prevention of further progressive tooth wear.

### **7. Occlusal concepts**

Taking into account the fact that the occlusal disorders are the recognized prerequisite for the tooth wear [15, p. 8], it was analyzed the effect of

occlusive concepts (closing the teeth in lateral occlusion) to the tooth wear character.

In this work it was analyzed 273 occlusiograms. In particular, it was carried out a detailed analysis of the number and location of dental contacts and facets of wear on the teeth of the mandible and maxilla in order to determine the nature of tooth wear – physiological or increased (pathological).

According the results of the study of occlusal surfaces of teeth of patients of the age group up to 20 years, facets of wear were not detected. Contact areas were formed only. On chewing surfaces of the upper premolars there were diagnosed 2-3 such contact areas, which on occlusiograms had the appearance of areas of maximum thinning of the wax plate. In  $41.3 \pm 6.2\%$  of cases, there were 2 occlusal contacts, located on the medial and distal inner surfaces of the buccal cusps. Occlusion areas at the tops of the palatal cusps of the upper premolars were determined in  $25.4 \pm 5.5\%$  of cases. On the lower premolars, 2 occlusal contacts were located on the outer surface of the buccal cusps. The third contact area was found on medial slopes of lingual cusps only in  $76.9 \pm 11.7\%$  of patients with tooth wear. The upper molars had one less contact than the lower molars.

At the same time, if at the age of 20 years the contact areas on the chewing teeth were located on the medial surfaces of the occlusive slopes of the cusps, then at the age of 20-29 years, they were mainly in the middle of occlusal surfaces. In this age group, under the physiological tooth wear, there were both contact areas and facets of wear. On the chewing teeth of the upper and lower jaws, as well as on the lower canines and incisors, their localization was the same, but on the canines and incisors of the maxilla was different. The facets of wear on the upper canines, which appeared again, were located on the tearing cusp.

Under increased tooth wear in the age group of 20-29 years, on the lower incisors appeared contact areas, localized along the cutting edge. On the upper ones they were located on the medial and distal palatine rollers. There was a tendency to increase the area, described for the physiological tooth wear, and the creation of new ones on the distal-occlusal slopes of the palatine cusps of premolars and molars of the maxilla, as well as on the distal-occlusal slopes of the buccal cusps of the lower molars.

At the age of 30-39 years, physiological tooth wear were characterized by a shift of facets of wear from the tops of the buccal cusps to their outer slopes on the lower chewing teeth and from the tops of the palatine

cusps to the inner slopes on the upper molars. New wear areas appeared on the so-called retrusive and protrusive surfaces of the upper and lower chewing teeth.

In the patients of the third age group there were significant differences for the pathological form of tooth wear in comparison with physiological one, the main of which was the presence of almost complete plane of contact between occlusal surfaces. On the upper incisors facets were located in a horizontal plane along the entire palatine surface, on the lower ones they were in a horizontal plane with a vestibular inclination. The horizontal facet of wear on tearing humps of upper canines merged with the vertical, which formed on a distal palatine surface. On the lower canines, tearing cusp flashed in a horizontal plane with a vestibule-distal inclination.

It should be noted that the generalized horizontal form of pathological tooth wear under orthognathic bite was characterized by a shallow incisor overlap, to 1/3 of the length of the crowns of the lower anterior teeth, that was, on average 1-2 mm. In this case, on the palatine surface of the upper incisors, and sometimes and the canines, facets of wear were formed, directed at different angles to the horizontal plane. With a deeper incisor overlap, a mixed form of tooth wear was diagnosed, which was manifested by more intensive wear of the chewing teeth in the horizontal plane, and less than the depth of loss of the anterior teeth in the vertical plane.

The occlusal surfaces of premolars and molars were characterized by the merger of separate areas of wear between themselves and the disappearance of second-order fissures with the preservation of the central fissures in the area of their transition to the buccal and lingual surfaces. The obtained data of character of tooth wear on the chewing surface allowed to determine the most widespread localization of the faces of wear, namely the lingual surface of the lower molars.

According to our observations, in the tooth wear of the first degree under orthognathic bite, the first molars and incisors on both jaws were the most often worn ( $68.4 \pm 2.0$  % and  $61.0 \pm 2.1$  % of cases respectively). The next ones were the premolars ( $56.5 \pm 2.2$  %), finally they were the second molars ( $51.3 \pm 2.2$  %) and canines ( $44.7 \pm 2.2$  %). The third molars ( $19.0 \pm 1.7$  %) are the least frequently worn. In direct bite, first of all, the frontal group of teeth was damaged ( $60.0 \pm 7.7$  %). Under deep incision and deep bite tooth wear were formed in the first turn on the vestibular surfaces of the lower anterior teeth ( $72.7 \pm 13.4$  %).

In turn, according to the results of the study of occlusal contacts in the lateral occlusion, it was found that in  $30.0 \pm 3.7\%$  of patients with physiological tooth wear it were canine guidance, and in  $70.0 \pm 3.7\%$  it was diagnosed group contacts of canines, premolars and molars. In the group of pathological tooth wear, the part of contact of canines on the working side, respectively, was  $23.5 \pm 4.2\%$ , group contacts –  $76.5 \pm 4.2\%$ . As shown, the reliable differences between the prevalence of any occlusal concept in experimental groups are not established ( $p > 0.05$ ).

Intercusping on the balancing side was detected in  $36.0 \pm 3.9\%$  of individuals who had physiological tooth wear and in  $63.3 \pm 4.8\%$  of cases – pathological ( $p < 0.05$ ). The reliable difference between the prevalence of bilateral balancing occlusion in patients with physiological and pathological tooth wear indicated that this occlusive contact contributed to the development of increased wear of chewing surfaces, first of all, lateral segments of dentitions.

Hyperbalancing contacts had not been established both under physiological and pathological tooth wear, which was probably due to intact dentitions and orthognathic bite.

Consequently, according to the obtained data, the features of closing the teeth in lateral occlusion can contribute to pathological (increased) tooth wear at young age. Proceeding from this, the diagnostic examination of interdental contacts, which involves the determination of indications for optimization of occlusion, will prevent the development or progression of the pathological process. Accordingly, the obligatory condition for the reproduction of optimal functional occlusion in the pathological tooth wear should be the study of its previous simulation in the articulators, necessary to achieve occlusal harmony, which involves the creation of not only stable multiple center contacts of the lateral teeth, but also protrusion and lateral guiding functions.

### **8. Factors associated with tooth wear**

Using correlation-regression analysis, we evaluated the influence of different etiological factors in the pathogenesis of tooth wear.

As for the age aspect, as mentioned earlier, the highest frequency of the disease was found in persons aged 30-39. However, a significant jump in the prevalence of pathological process was found at the age of 20-29 years, while then there was not so much increase in the number of cases, but the deteriora-

## **Prevalence, clinical features and factors associated with tooth wear**

---

tion of the course of the tooth wear. Correlation between age and tooth wear was described as direct and moderate in strength ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.05$ ).

The predominance of tooth wear in employees with harmful industry factors indicated an unquestionable abrasive dust action. The mathematical estimation of this dependence proved the direct, close to strong, correlation between tooth wear and dust content in the air of the working zone ( $r = 0.63$ ,  $p < 0.05$ ). With the help of regression analysis, we calculated the threshold concentrations in relation to the threat of tooth wear. We calculated, that  $4.7 \text{ mg / m}^3$  is a critical concentration, under which, even in the absence of other etiological factors, tooth wear occurs. In turn, the dust content in the air of the working area is more than  $1.1 \text{ mg / m}^3$  increases the probability of tooth wear.

To increase the probability of tooth wear could be with work experience in harmful production. In the course of statistical processing between the tooth wear and the experience of harmful production, the direct, moderate correlation (close to strong) was established ( $r = 0.61$ ;  $p < 0.05$ ).

Otherwise, in the second group, where the direct impact of damaging dust was almost eliminated, the prevalence of tooth wear was quite high, which indicated other causes of the pathological process. For their establishment, we conducted the analysis of data on general diseases in patients with tooth wear in the both groups. It was found that  $39.5 \pm 2.7 \%$  of patients from the first research group and  $47.8 \pm 3.2 \%$  of the second one had one or another background disease, indicating the possible overall progress of the loss of enamel and dentin.

According to our observations, the large part of background disease was associated with gastrointestinal tract disorders. Among them chronic gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer were prevalent. Their frequency among patients with tooth wear was  $15.0 \pm 1.5 \%$  and  $13.8 \pm 1.4 \%$  respectively. In the course of statistical processing, we have established a direct, moderate correlation between the degree of tooth wear and the presence of diseases of gastrointestinal tract ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.05$ ).

In assessing the influence of local pathogenetic factors, it was found that among patients with tooth wear, orthognathic bite was in  $92.8 \pm 1.1 \%$ , direct – in  $5.3 \pm 0.9 \%$ , deep – in  $0.5 \pm 0.3 \%$ , deep cutter overlap – in  $1.4 \pm 0.5 \%$ . In  $9.7 \pm 1.2 \%$  of patients, defects of dental arteries were detected. The percentage of persons with intact dentitions was  $70.9 \pm 1.9 \%$ . In  $33.9 \pm 2.0 \%$  of cases there wear defects of the crown parts of tooth.

According to the preliminary examination, in  $2.1 \pm 0.6$  % of patients with tooth wear, the development of the pathological process could be caused by irrational dental prosthetics.

Localized form of increased tooth wear may be due to the presence of fillings on the chewing teeth. Wearing of filling material caused increase the chewing load on the intact teeth. In this case, there was loss of occlusal surfaces, interdental contacts, especially the support cusps. The connection of local factors and processes of tooth wear was moderate ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.05$ ).

Lastly, we conducted the analysis on the use of carbonated drinks, whose role in the development of erosive tooth wear, according literature, is considerable important. Emphasizing the subjectivity of received information, this factor associated with tooth wear took place only in  $19.8 \pm 1.7$  % of patients ( $r = 0.32$ ,  $p < 0.05$ ). Excessive oral hygiene, which would cause so-called “oral-hygiene-related abrasion lesions”, was recorded in  $12.9 \pm 1.4$  % of cases ( $r = 0.12$ ,  $p < 0.05$ ).

The presence in the anamnesis and in the results of a clinical study of several etiological factors was found in  $31.9 \pm 2.0$  % of cases of tooth wear.

To sum up, according to our observations, dust and gaseous chemical compounds, as harmful production factors, can provoke the appearance and worsen the course of tooth wear. Their presence increased the probability of tooth wear in  $8.7 \pm 0.6$  %. Along with that, in their absence, the frequency of progressive form of tooth wear was also significant.

So, according to the results of the study, it has not been established the strong correlation between the tooth wear and any one associative factor, which indicates that it is impossible to isolate the leading trigger mechanism of the disease. Direct, moderate for strength of correlation, connections with a number of factors, indicate the polyetiological character of tooth wear.

In our opinion, it is expedient to differentiate the investigated etiological factors, not as exo- and endogenous, but by linking them with pathogenetic mechanisms, respectively, as those causing attrition, erosion and abrasion.

### **9. Dispensary of patients with tooth wear**

The reduction of the frequency and severity of tooth wear, in particular among young people, can be achieved by means of dispensary – systematic medical surveillance for the purpose of early diagnostics, as well as timely treatment and prevention. In this regard, based on our research, we have

developed organizational forms and methods of dispensary for patients with tooth wear.

First of all, the peculiarities of medical care of this contingent should be such as, firstly, the progressive nature of the loss of enamel and dentin, which leads to the inability to cure as a result of one-time and even multiple visits to the dentist; and secondly, the complexity of the early diagnosis of disease in the absence of quantitative criteria; thirdly, the severity of complications and the need for tertiary prophylaxis; fourthly, the high probability of background general diseases or factors that affect the clinic of tooth wear.

The formation of groups of “dynamic observation” occurs during preventive stomatological examinations.

Group D I includes healthy persons with physiological tooth wear and a favorable anamnesis. At the age of 25-40 years, wear of teeth of incisors and smooth out cusps of premolars and molars are normal.

Individuals under 40 years of age, who have signs of significant tooth wear, are recommended to hold up advanced clinical and laboratory research and dynamic follow up for three years in the group D II (practically healthy). This dispensary group is an intermediate link between healthy and sick. It includes persons with background diseases, which can affect tooth wear (diseases of the digestive tract, endocrine pathology, etc.). Individuals with working-environment harmful factors, such as abrasive (dust) and erosive (acids), should also be included into group D II.

Undoubtedly a significant role in the pathogenesis of tooth wear, bruxism and bruxomania plays. In the absence of clinical symptoms of tooth wear, patients with this pathology belong to group D II.

The anatomical and physiological preconditions that, under certain circumstances, can determine the pathogenetic links of progressive loss of enamel and dentin, in particular certain types of bite, also determine compliance with the second dispensary group.

The same should be attributed to patients with diagnosed tooth wear, but in the stage of long remission, that is, the stabilization of the process for three years and more. The purpose of observation of the dispensary group D II is the supportive treatment, aimed at preventing the progression of tooth wear.

Patients of the group D III are diagnosed with compensated form of tooth wear – loss of enamel and dentine that does not meet the age. Clinical

signs of decrease of occlusal vertical dimension are not expressed (distance between the frontal teeth does not exceed 6-8 mm). In such cases, it is indicated appropriate conservative treatment, restoration of lost hard tissues and remineralization. But the main thing in this group is the systematic observation of occlusal vertical dimension. So, the purpose of dispensary is preventing disease transition to more severe form, and the task is to conduct adequate treatment and rehabilitation.

Group D IV is patients who require special medical supervision and prosthetic treatment and have a subcompensated and decompensated course of tooth wear. The purpose of the medical examination in them is the elimination of complications and the restoration of the lost tissues of the tooth. The task is the maintenance of treatment and rehabilitation measures. For this group, in checking examinations, the assessment of the state of dentures is of four integral criteria: aesthetics, functionality, restoration of the anatomical form of teeth, and the quality of the prosthetics. The favorable results of treatment of these patients should be considered not only a complete recovery, which is recorded in an average of 65 % of cases, but also improving the condition, characterized by the restoration of the height of the lower face, chewing function and aesthetics.

Thus, each patient, at taking him to the dispensary register, needs a general stomatological examination and necessary for clarification of the diagnosis of laboratory and instrumental research. Then the plan of medical and recreational activities, which determines the frequency of observations and visits, terms of consultation, is drawn up.

Medical examinations, primary and regular (in-depth and control), allow to determine the diagnosis, recommend therapeutic and preventive measures, determine the effectiveness of past recommendations. In the framework of the dispensary, the diet is recommended for the patient, optimization of working conditions for harmful production, etc.

In general, in the diagnosis of patients with tooth wear, it is necessary to observe the general types of prophylaxis, formulated by WHO. Particular importance in preventing progressive tooth wear is given to oral hygiene. In turn, diet therapy should be considered not only as primary prophylaxis, but also as a measure of pathogenetic therapy.

In our opinion, the etiological and pathogenetic orientation of dispensary is a key to the success of prevention, detection of predisposition to the tooth wear, early diagnosis, which is a prerequisite for successful treatment.



### 10. Conclusions

In summary, the conducted study has proven significant prevalence, as well as the tendency for “rejuvenation” of tooth wear among the young population of Ukraine. The prevalence of tooth wear was  $27.6 \pm 1.0$  %. It has been confirmed that dust and gaseous chemical compounds, as harmful production factors at ore mining enterprise, can provoke the appearance and worsen the course of tooth wear. The process was the most severe in spreading and depth of loss in the presence of working-environment harmful factors ( $32.1 \pm 1.5$  % vs.  $23.4 \pm 1.3$  % in their absence,  $p < 0.05$ ). Thus, their presence increases the prevalence of tooth wear on  $8.7 \pm 0.6$  %. Along with that, in the absence of working-environment harmful factors, the prevalence of tooth wear is also significant. More pronounced hyperesthesia pointed on probably erosive mechanisms of the disease.

The absence of any strong correlation between progressive tooth wear and such etiological factors as age ( $r = 0.48$ ;  $p < 0.05$ ), work experience in harmful production ( $r = 0.61$ ;  $p < 0.05$ ), the dust content in air of the working zone ( $r = 0.63$ ;  $p < 0.05$ ), the presence of background disease of the gastrointestinal tract ( $r = 0.42$ ;  $p < 0.05$ ) and endocrine diseases ( $r = 0.18$ ,  $p > 0.05$ ), the presence of local factors ( $r = 0.38$ ;  $p < 0.05$ ), excessive oral hygiene ( $r = 0.12$ ;  $p < 0.05$ ), use of carbonated drinks ( $r = 0.32$ ;  $p < 0.05$ ) suggests the impossibility of providing a leading trigger mechanism for the development of the disease.

It was found,  $30.0 \pm 3.7$  % of individuals with physiological tooth wear had canines' contacts and  $70.0 \pm 3.7$  % had group contacts of canines, premolars and molars. Otherwise, in the group of pathological (increased) tooth wear, canines' contact on the working side was established in  $23.5 \pm 4.2$  % of cases, group contacts –  $76.5 \pm 4.2$  %. Intercuspidation on balancing side was found in  $36.0 \pm 3.9$  % of persons who have physiological tooth wear, and  $63.3 \pm 4.8$  % – pathological one ( $p < 0.05$ ). So, bilateral balancing occlusion promoted increased wear of occlusal surfaces, especially chewing segments of dentition.

As a conclusion, the mandatory annual prophylactic examination should provide for the detection of tooth wear, in addition to caries and periodontal diseases. It requires providing appropriate methodological support, in particular the establishment of clear differential clinical criteria for initial forms of tooth wear, and therefore indications for treatment. In addition, the need to develop and implement measures for primary prevention of the disease should be pointed out.

### References:

1. Wetselaar P., Vermaire J. H., Visscher C.M., Lobbezoo F., & Schuller A.A. (2016). The Prevalence of Tooth Wear in the Dutch Adult Population. *Caries research*, 50 (6): 543-550.
2. Luciano L.C.O., Ferreira M.C., & Paschoal M.A. (2017). Prevalence and factors associated with dental erosion in individuals aged 12-30 years in a northeastern Brazilian city. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 9: 85-91.
3. Li M. H., & Bernabé E. (2016). Tooth wear and quality of life among adults in the United Kingdom. *Journal of Dentistry*, 55: 48-53.
4. Muts E. J., van Pelt H., Edelhoff D., Krejci I., & Cune M. (2014). Tooth wear: a systematic review of treatment options. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 112 (4): 752-759.
5. Abduo J., & Lyons K. (2012). Clinical considerations for increasing occlusal vertical dimension: a review. *Australian dental Journal*, 57 (1): 2-10.
6. Bida V. I. (2002). *Patolohichne styrannya tverdykh tkanyn zubiv ta osnovni pryntsyipy yoho likuvannya* [Pathological tooth wear and general principles of its treatment]. Kyiv: 96.
7. Shellis R. P., & Addy M. P. (2014). The interactions between attrition, abrasion and erosion in tooth wear. *Monographs in Oral Science*, 25: 32-45.
8. Kontaxopoulou I., & Alam S. (2015). Risk assessment for tooth wear. *Primary dental journal*, 4 (3): 25-29.
9. Wetselaar P., & Lobbezoo F. (2016). The tooth wear evaluation system: a modular clinical guideline for the diagnosis and management planning of worn dentitions. *Journal of Oral Rehabilitation*, 43 (1): 69-80.
10. O'Toole S., Khan M., Patel A., Patel N. J., Shah N., Bartlett D., & Movahedi S. (2018). Tooth wear risk assessment and care-planning in general dental practice. *British Dental Journal*, 224 (5): 73-85.
11. Mehta S.B., Banerji S., Millar B.J., & Suarez-Feito J. M. (2012). Current concepts on the management of tooth wear: part 1. Assessment, treatment planning and strategies for the prevention and the passive management of tooth wear. *British Dental Journal*, 212 (1): 17-27.
12. Bartlett D. W., Lussi A., West N. X., Bouchard P., Sanz M., & Bourgeois D. (2013). Prevalence of tooth wear on buccal and lingual surfaces and possible risk factors in young European adults. *Journal of Dentistry*, 41: 1007-1013.
13. Kazeko L. A., & Kruglik O. A. (2009). *Povyshennoye stiraniye zubov* [Increased tooth wear]. Minsk: BSMU: 48.
14. Cunha-Cruz J., Pashova H., Packard J.D., Zhou L., & Hilton T.J. (2010). Tooth wear: prevalence and associated factors in general practice patients. *Community Dental Oral Epidemiology*, 38 (3): 228-234.
15. Hvatova V. A. (2005). *Klinicheskaya gnatologiya* [Clinical gnathology]. Moscow, Meditsina, 2005: 296.
16. Klyomin V. A., Borisenko A. V., & Ischenko P. V. (2004). *Morfofunktsionalnaya i klinicheskaya otsenka zubov s defektami tverdykh tkaney* [Morphofunctional and clinical estimation of teeth with defects of hard tissues]. Moscow: MEDpress-inform: 112.

**ANTIMICROBIAL PROPERTY ANALYSIS  
OF STOMATOLOGICAL IMPLANT'S NANOCOMPOSITE TUNICS**

**АНАЛІЗ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
НАНОКОМПОЗИТНИХ ПОКРИТТІВ  
СТОМАТОЛОГІЧНИХ ІМПЛАНТІВ**

**Khrystian Gennadiy<sup>1</sup>**

**Toranyk Inna<sup>2</sup>**

**Kazmirschuk Viktor<sup>3</sup>**

DOI: [http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2\\_12](http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_12)

**Abstract.** Development of nanocomposite coatings for dental implants is one of the most up-to-date and promising scientific and practical areas of focus. Numerous studies on modification problems of surfaces of implants in order to accelerate their osteointegration and achieve a high long-lasting clinical result are conducted in the world. As they remain foreign in the living body, implants should be made of special classes of materials with a high level of biocompatibility. It is these requirements that are satisfied by hydroxylapatite (HA)  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , the main inorganic component of the osseous tissue. HA-based coatings are effective for providing osteointegration of metal implants. But it is known that about 2 % of implants do not facilitate early osteointegration, the total level of their survival failures averages 7.7 % during five years. The key role in cases of such failures is played by diseases with a microbial genesis (known as peri-implant diseases), they eventually resulting in a loss of the implant. In view of the above facts, the urgency of development of HA coatings for dental nanocomposite implants, which are functionalized with biologically activated molecules having an antimicrobial effect, does not cause

---

<sup>1</sup> Postgraduate Student at Laboratory of Antimicrobial Agent's  
State Institution "I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology  
National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Ukraine

<sup>2</sup> PhD, Leader Research Scientists at Laboratory of Viral Infection  
State Institution "I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology  
National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Ukraine

<sup>3</sup> PhD, Head of Laboratory Antimicrobial, Laboratory of Antimicrobial Agent's  
State Institution "I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology  
National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Ukraine

any doubts. The purpose of the planned study consisted in microbiological substantiation for development of new composite coatings for dental implants in order to improve the efficacy of prevention of peri-implant diseases. The research methodology was based on a unified algorithm of a complex of physicochemical (thermodeposition with a cooling system for maintaining a constant temperature gradient) and ultramicroscopic (scanning electron microscopy in study of morphological peculiarities of coating surfaces) methods, X-ray diffraction (for revealing the level of crystallinity/roughness of coating surfaces), microbiological (diffusion into agar) methods of serial dilutions, study of microorganism adhesion to formalinized blood erythrocytes, passages of bacterial test strains on culture media and mathematic-statistical (dispersion analysis) methods. The scientific novelty of the obtained results consists in the use of the technique of thermodeposition in conditions of a constant temperature gradient that resulted in development of specimens of new nanocomposite coatings for dental implants on the basis of HA and components with antimicrobial (chitosan, ions of silver, decamethoxine) and osteointegrating (chitosan, collagen) properties. As a result of the study a high antimicrobial activity of HA-based specimens (chitosan 0.050 g/l, decamethoxine 0.025 g/l, chitosan 0.100 g/l, decamethoxine 0.025 g/l, collagen 0.300 g/l) to both reference test strains of microorganisms and clinical isolates of peri-implant diseases was proved. The highest effect of inhibition of strains of *E. coli* ATCC 25922 and *S. aureus* ATCC 25923 was found out. The phenomenon of the slowest formation of resistance in clinical strains of *E. coli* and *S. aureus* due to the use of effective nanocoatings was revealed. The promising outlook of using specimens of the new coating for dental implants was objectively substantiated with obtained results.

### **1. Вступ**

Розробка нанокомпозитних покриттів для стоматологічних імплантів є одним із надсучасних та перспективних науково-практичних напрямків. У світі проводяться численні дослідження з проблем модифікації поверхонь імплантів з метою прискорення їх остеointegraції та досягнення високого довгострокового клінічного результату [1, р. 88-100].

Залишаючись чужорідними в живому організмі, імпланти повинні бути виготовленими зі спеціальних класів матеріалів з високим рів-

нем біосумісності. Саме таким вимогам відповідає гідроксилапатит (ГА)  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , що є основним неорганічним компонентом кісткової тканини. Покриття на основі ГА є ефективними для забезпечення остеointegraції металевих імплантів. Однак відомо, що близько 2% імплантів не в змозі досягти ранньої остеointegraції, а загальний рівень відмов їх приживлення становить у середньому 7,7 % за п'ять, років [2, р. 158-174]. Ключова роль у випадках невдач приживлення імплантів належить захворюванням мікробного генезу, визначених як періімплантні захворювання, які у підсумку призводять до втрати імпланту.

З огляду на зазначене вище, актуальність розробки гідроксилапатитних покриттів для стоматологічних імплантів нанокомпозитного складу, функціоналізованих біологічно активованими молекулами з протимікробною дією не викликає жодного сумніву.

Метою запланованого дослідження стало мікробіологічне обґрунтування розробки нових композитних покриттів стоматологічних імплантів для підвищення ефективності профілактики періімплантних захворювань. Орієнтуючись на заявлену мету роботи та враховуючи виключну гостроту її проблематику для сучасної стоматологічної імплантології, було окреслене коло головних завдань дослідження. Серед останніх розробка серії нових нанокомпозитних покриттів стоматологічних імплантів на основі гідроксилапатиту і допоміжних компонентів із протимікробними та остеointегруючими властивостями, вивчення їх фізико-хімічних характеристик; визначення протимікробної активності експериментальних зразків композитних покриттів щодо референтних тест-штамів мікроорганізмів; дослідження спектру та рівня антибактеріальної та протигрибкової дії експериментальних зразків композитних покриттів щодо клінічних ізолятів збудників періімплантних захворювань; вивчення впливу нових композитних покриттів на адгезію мікроорганізмів, дослідження швидкості формування резистентності мікроорганізмів до найбільш перспективних зразків розроблених композитних покриттів. Об'єктом започаткованого дослідження стали нанокомпозитні покриття для стоматологічних імплантів, збудники періімплантних захворювань. Предметом – склад, протимікробна та антиадгезивна активність зразків нових нанокомпозитних покриттів стоматологічних імплантів на основі гідроксилапатиту (ГА) і компонентів із протимікробними та остеointегруючими

властивостями (хітозан, декаметоксин, іони срібла, колаген), швидкість формування резистентності до них у штамів збудників періімплантних захворювань.

Методологію дослідження базувалась на уніфікованому алгоритмі комплексу фізико-хімічних (метод термодепозиції з системою охолодження для утримання стабільного градієнту температури для створення експериментальних зразків нових нанокompозитних покриттів; ультрамікроскопічних (скануюча електронна мікроскопія при дослідженні особливостей морфології поверхні покриттів та встановлення їх молярного стехіометричного співвідношення Ca/P) методів; рентгенівської дифракції (для визначення рівня кристалічності/шорсткості поверхні покриттів), мікробіологічних (метод дифузії в агар для вивчення протимікробної дії створених зразків покриттів щодо референтних тест-штамів та клінічних ізолятів збудників періімплантних захворювань; методів серійних розведень у рідких поживних середовищах з подальшим дозованим висівом на відповідні тверді поживні середовища для визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактеріцидної концентрації (МБК) зразків покриттів щодо типових штамів мікроорганізмів; методів дослідження прояву адгезії мікроорганізмів до формалінізованих еритроцитів крові людини для оцінки антиадгезивної дії покриттів; багаторазових послідовних пасажів тест-штамів бактерій на живильні середовища із зростаючим градієнтом суббактеріостатичних концентрацій суспензій матеріалу покриттів для вивчення швидкості формування резистентності у мікроорганізмів до перспективних зразків покриттів), математико-статистичних (методи дисперсійного аналізу для обробки результатів експериментальних досліджень).

Наукова новизна одержаних результатів полягає у використанні технології термодепозиції в умовах утримання стабільного градієнту температури, за рахунок чого було розроблено зразки нових нанокompозитних покриттів для стоматологічних імплантів на основі ГА та компонентів із протимікробними (хітозан, іони срібла, декаметоксин) та остеointегруючими (хітозан, колаген) властивостями. Експериментальним шляхом вперше доведено високу протимікробну активність зразків на основі ГА (хітозан 0,050 г/л, декаметоксин 0,025 г/л, хітозан 0,100 г/л, декаметоксин 0,025 г/л, декаметоксин 0,025 г/л, колаген

0,300 г/л) як до референтних тест-штамів мікроорганізмів, так і до клінічних ізолятів збудників периімплантних захворювань. У роботі встановлено найвищий ефект пригнічення адгезії штамів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923. За рахунок застосування ефективних нанопокриттів визначено феномен найбільш повільного формування резистентності у клінічних штамів *E. coli* КЛПЗ-22 та *S. aureus* КЛПЗ-3. Отриманими результатами об'єктивно обґрунтована перспективність застосування зразків нового покриття для стоматологічних імплантів з метою підвищення ефективності профілактики периімплантних захворювань.

Науково-практичне значення започаткованого дослідження полягає у створенні нового способу отримання модифікованого протимікробним засобом кальцій-фосфатного покриття для стоматологічних імплантів, розробці нового протимікробного засобу місцевої дії для застосування в медичних закладах стоматологічного профілю з метою підвищення ефективності профілактики і лікування запальних захворювань пародонту. Отримані результати наукових досліджень щодо антимікробних властивостей (відносно домінуючих різновидів збудників для підвищення ефективності профілактики периімплантних захворювань) нових зразків нанокомпозитних покриттів на основі ГА із декаметоксином є перспективними для використання у навчальних програмах вищих медичних закладів та закладів післядипломної освіти МОЗ України.

## **2. Фізико-хімічна характеристика зразків нанокомпозитних покриттів імплантів**

На сьогодні найбільш затребуваними у стоматології залишаються нанокомпозитні покриття стоматологічних імплантів не лише із протимікробними, але й остеointегруючими властивостями (табл. 1). Зазначений факт об'єктивно вимагав від дослідників дотримання певних умов для робочого алгоритму (подібність мінеральному складу кістки, формування надійного безпосереднього зв'язку з її живою тканиною, певна механічна стійкість, високодоступна технологічність нанесення на імплант, задовільна резорбційна активність для включення додаткових компонентів (рис. 1; рис. 2) з протимікробною дією тощо). Останнє сприяло активному застосуванню сучасних покриттів дентальних імплантів [4, р. 2-6].

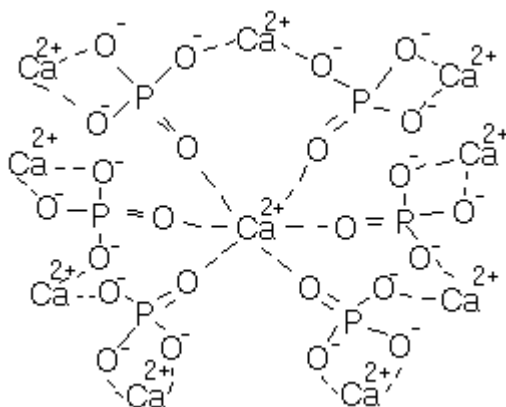


Рис. 1. Структурна формула гідроксиапатиту  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

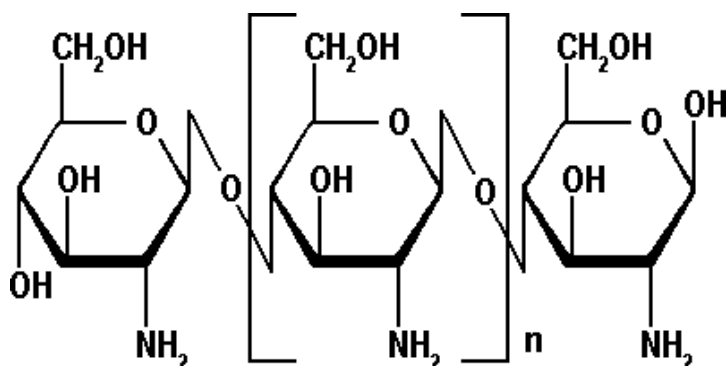


Рис. 2. Структурна формула хітозану

В якості компонентів із протимікробними та остеointегруючими властивостями (таблиця 1), доданих до ГА-покриттів, використовувались хітозан (у концентраціях від 0,025 до 0,100 г/л), іони срібла (у концентраціях 0,025, 0,050 і 0,100 г/л), декаметоксин (у концентраціях 0,013 і 0,025 г/л), колаген (у концентрації 0,300 г/л). Протимікробні властивості зазначених речовин зрозумілі, однак їх цільове використання у створенні нових вітчизняних покриттів дентальних імплантів залишається пріоритетним [4, р. 4-7]. У разі конструювання



аналогічних покриттів, як правило, рекомендують застосовувати хітозан, іони срібла, у меншій мірі – колаген [3, р. 51-54].

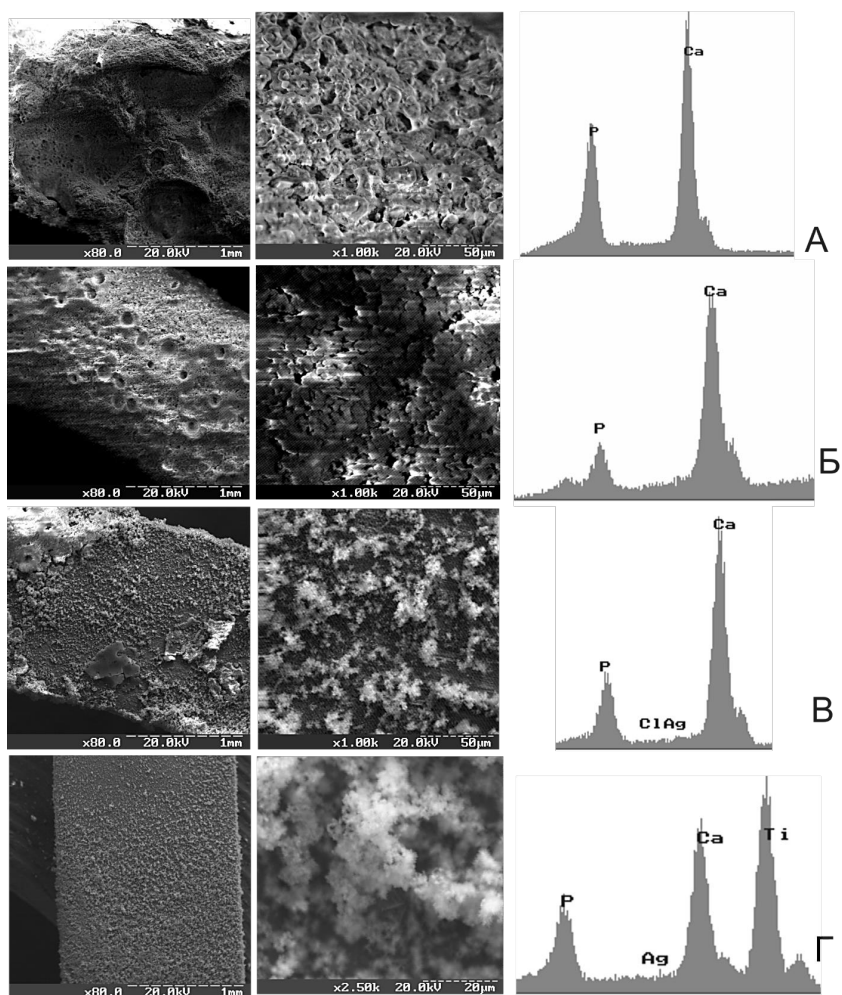
Таблиця 1

**Склад зразків нових нанокомпозитних покриттів  
для стоматологічних імплантів, розроблених на основі ГА  
тахкомпонентів із протимікробними  
та остеointегруючими властивостями**

Зразок №	Компоненти із протимікробними та остеointегруючими властивостями, концентрація у зразку покриття			
	хітозан, г/л	іони срібла, г/л	декаметоксин, г/л	колаген, г/л
1	-	-	-	-
2	0,025	-	-	-
3	0,050	-	-	-
4	0,100	-	-	-
5	-	0,100	-	-
6	-	-	0,013	-
7	-	-	0,025	-
8	-	-	-	0,300
9	0,050	0,100	-	-
10	0,100	0,100	-	-
11	0,050	-	0,025	-
12	0,100	-	0,025	-
13	0,050	-	0,013	-
14	0,100	-	0,013	-
15	-	0,050	0,013	-
16	-	0,025	0,025	-
17	-	-	0,025	0,300
18	-	-	0,013	0,300

Зразки створених нанокомпозитних покриттів характеризуються перспективними фізико-хімічними властивостями, їхньою визначальною специфічною рисою є морфологія поверхні покриттів (пориста структура покриттів з виразною рельєфністю поверхні, достатня здатність імібілізувати/ утримувати компоненти з протимікробною та біологічною активністю), рис. 3.

Додавання до покриттів органічного компоненту – хітозану (А, Б) підвищує пористість, порівняно із зразком з чистого ГА (Г). Відносно



**Рис. 3. Морфологія покриттів на основі ГА з додаванням хітозану та срібла, отриманих методом термодепозиції**

збільшення частки хітозану в покритті до 0,100 г/л (Б) порівняно з 0,025 г/л (А) призводить до зменшенню вмісту фосфору та порушенню оптимального молярного стехіометричного співвідношення Ca/P (1, 67). Введення іонів срібла (0,100 г/л) до складу ГА-покриття не

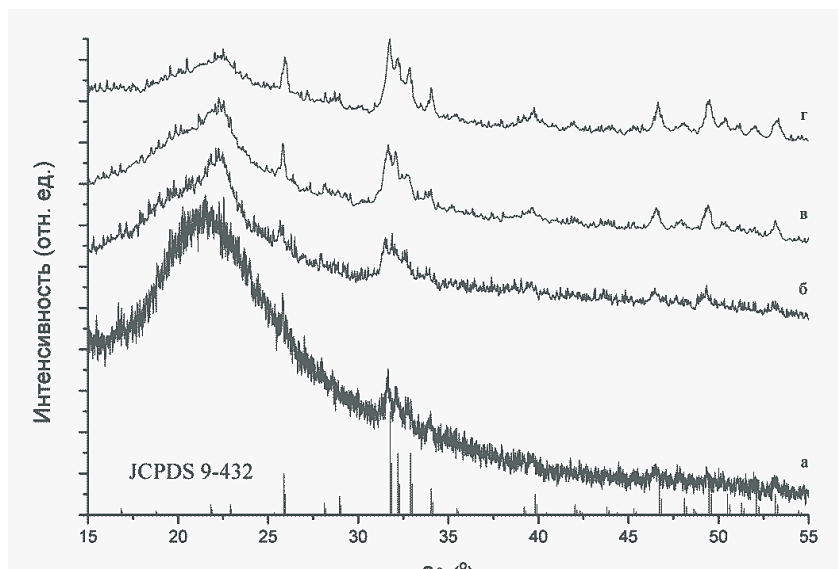
погіршувало пористість його поверхні (В). Результати рентгенографічних досліджень показали, що підвищення вмісту хітозану в покритті зменшує кристалічність структури ГА і викликає появу додаткових фаз (рис. 2).

А – ГА + хітозан, 0,025 г/л;

Б – ГА + хітозан, 0,100 г/л;

В – ГА +  $\text{Ag}^+$ , 0,100 г/л;

Г – ГА.



**Рис. 4. Дифрактограми покриттів,  
отриманих методом термодепозиції**

а – ГА +  $\text{Ag}^+$ , 0,100 г/л;

б – ГА + хітозан, 0,100 г/л;

в – ГА + хітозан, 0,025 г/л,

г – ГА.

Крім того, зменшення кристалічності ГА спостерігається також і при додаванні іонів срібла. Параметри розширення середньої лінії піків на дифрактограмі (рис. 4), довжина хвилі випромінювання та кут

дифракції дозволили встановити, що наближений розмір кристалітів ГА нових зразків покриттів складає за взаємоперпендикулярними напрямками 10-15 нм і 3-5 нм. Ці параметри підтверджують правомірність віднесення створених покриттів до групи наноматеріалів. Достатньо виражений рівень кристалічності (шорсткість) поверхні покриттів забезпечує ефективний контакт, остеointegraцію та довготривале функціонування дентальних імплантів.

Властивості інтеграції та утримання компонентів з протимікробною активністю, що притаманні ГА і хітозану, має також і колаген. Крім того, ця речовина надає імплантам пружність і еластичність, а також відіграє певну роль в стимуляції періімплантних клітин. Для створення протимікробного ефекту нових покриттів нами були використані іони срібла ( $\text{Ag}^+$ ) та антисептик декаметоксин. Срібло успішно застосовується в якості протимікробного компонента покриттів імплантів і має багато переваг: широкий протимікробний спектр дії, тривалий антибактеріальний ефект, відсутність місцевих і системних побічних ефектів. Таким чином, з використанням методу термодепозиції створено серію зразків нових покриттів для стоматологічних імплантів на основі ГА та різних компонентів із протимікробними та остеointегруючими властивостями: хітозан (у концентраціях від 0,025 до 0,100 г/л), іони срібла (у концентрації 0,100 г/л), декаметоксин (у концентраціях 0,013 і 0,025 г/л), колаген (у концентрації 0,300 г/л). За характеристиками пористості структури з виразною кристалічною рельєфністю поверхні (10-15 x 3-5 нм) та молярним стехіометричним співвідношенням Ca/P нові покриття відносяться до групи нанокомпозитних із потенційно високими остеointегруючими властивостями.

### **3. Вплив нанопокриттів на референтні тест-штами мікроорганізмів**

Виникнення постімплантаційних ускладнень мікробного генезу залишається нагальною загрозою до теперішнього часу. Одним із пріоритетних напрямків запобігання виникненню таких ускладнень є розробка нових типів покриттів імплантів, до складу яких включають компоненти із вираженими протимікробними властивостями (антибіотики, антисептики, біоактивні пептиди тощо) [5, р. 2423].

У експериментах з вивчення протимікробної активності на референтних тест-штамах було використано нові нанокомпозитні покриття,

що вирізнялись за якісним та кількісним складом. Дослідження складалось із декількох етапів. До ГА-покриттів додавали активні компоненти у різних концентраціях: хітозан (у концентраціях від 0,025 до 0,100 г/л), іони срібла (у концентрації 0,100 г/л), декаметоксин (у концентраціях 0,025 і 1,000 г/л), колаген (у концентрації 0,300 г/л). На першому етапі методом дифузії в агар визначали протимікробну активність зразків щодо референтних тест-штамів та клінічних ізолятів мікроорганізмів – збудників періімплантних захворювань. На другому етапі для найбільш перспективних зразків нових покриттів (відібраних за результатами попередніх експериментів) визначено МІК – методом серійних розведень у рідких поживних середовищах та МБК – шляхом дозованого висіву на певні тверді поживні середовища із серії суспензій без ознак видимого росту для контролю виживання мікроорганізмів. З метою дослідження протимікробної дії створених зразків покриттів (№№ 1-18) використовували еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*, що належать до групи клінічно значущих збудників періімплантних захворювань: *S. aureus* ATCC 25923, *S. haemolyticus* ATCC 29970, *E. coli* ATCC 25922, *P. gingivalis* ATCC 33277 та *C. albicans* ATCC 885-653.

За даними проведених аналізів контрольний зразок (№ 1) покриття, що містив лише ГА проявив низьку протимікробну активність із зоною затримки росту усіх взятих в експеримент тест-штамів мікроорганізмів у межах від 10,0 до 13,0 мм. У порівнянні із даним зразком достовірно вищу протимікробну дію ( $p < 0,05$ ) продемонстрували зразки покриттів № 6 (відносно штаму *P. gingivalis* ATCC 33277), № 7 (відносно штамів *S. haemolyticus* ATCC 29970, *E. coli* ATCC 25922, *P. gingivalis* ATCC 33277 і *C. albicans* ATCC 885-653), № 10 (відносно штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. gingivalis* ATCC 33277 та *C. albicans* ATCC 885-653), а №№ 11 – 18 щодо усіх різновидів тест-штамів мікроорганізмів. За цим цим, вищим рівнем протимікробної активності (за діаметром зон затримки росту зазначених мікроорганізмів від 23,0 до 28,0 мм) характеризувались зразки покриттів №№ 11, 12 та 17, до складу яких крім ГА входять у певній концентрації додаткові компоненти із протимікробними (хітозан і декаметоксин) та остеointегруючими (хітозан та колаген) властивостями. Тому, ці зразки покриттів було відібрано для проведення поглибленого

дослідження їх протимікробної активності стосовно клінічних штамів збудників періімплантних захворювань.

З іншого боку, результати визначення протимікробної дії на референтних тест-штамах мікроорганізмів для подальших експериментів було відібрано три найбільш перспективні зразки покриттів №№ 11, 12 та 17. Вивчення протимікробної активності відібраних зразків покриттів щодо клінічних ізолятів збудників періімплантних захворювань виконували традиційно методом дифузії в агар з порівнянням ступеню антибактерійної та протигрибової дії та відповідними показниками контрольного зразку № 1 (ГА без антимікробних компонентів). Результатами експериментальних досліджень протимікробної дії відібраних зразків покриттів на клінічні штами збудників періімплантних захворювань було підтверджено висновок щодо високого рівня протимікробної активності зразків покриттів №№ 11, 12 та 17 зі вмістом додаткових компонентів із протимікробними (хітозан і декаметоксин) та остеοінтегруючими (хітозан та колаген) властивостями. Так, протимікробна дія вказаних зразків покриттів проявлялась діаметрами зон затримки росту для клінічних штамів: *S. aureus* від 25,2 до 27,2 мм; *S. haemolyticus* від 25,8 до 28,1 мм; *S. mutans* від 26,2 до 28,1 мм; *Acinetobacter* spp. від 25,8 до 27,3 мм; *E. coli* від 24,1 до 27,2 мм; *E. faecalis* від 24,2 до 27,8 мм; *P. gingivalis* від 25,0 до 27,0 мм; *P. intermedia* від 23,5 до 26,0 мм; *A. actinomycetemcomitans* від 24,0 до 28,0 мм; *C. perfringens* від 24,2 до 27,3 мм, а для грибів *C. albicans* від 23,0 до 28,2 мм. Таким чином, нові зразки покриттів №№ 11, 12 та 17 характеризуються широким спектром і достатньо високим рівнем протимікробної активності щодо різновидів грампозитивних і грамнегативних, аеробних та анаеробних бактерій, а також грибів роду *Candida*, які є найбільш клінічно значущими збудниками періімплантних захворювань.

Згідно рекомендацій «Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості» (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) більш точно протимікробну активність необхідно визначати за показниками МІК та МБК. Відповідно до зазначених рекомендацій було визначено МІК (методом серійних розведень у рідких поживних середовищах) та МБК (дозованим висівом на певні тверді поживні середовища із серії суспензій без ознак видимого росту для контролю виживання мікроорганізмів) зразків покриттів №№ 11, 12 і 17.

Як свідчили дані серед групи досліджених покриттів зразку № 12 була властивою відносно вища ( $p < 0,05$ ) протимікробна активність за показниками МІК з нижньою межею ( $4,2 \pm 0,2$ ) мкг/мл для *P. gingivalis* ATCC 33277 та верхнім рівнем ( $25,0 \pm 0,0$ ) мкг/мл для *C. albicans* ATCC 885-653. Значення МІК зразка № 11 були дещо вищими для всіх референтних тест-штамів мікроорганізмів, у тому числі для *P. gingivalis* ATCC 33277 та *C. albicans* ATCC 885-653, відповідно ( $6,3 \pm 0,0$ ) та ( $33,3 \pm 0,3$ ) мкг/мл. Зразок № 17 у порівнянні із вищезазначеними варіантами композитних покриттів характеризується істотно вищими ( $p < 0,05$ ) рівнями МІК для всіх взятих в експеримент тест-штамів мікроорганізмів від ( $11,1 \pm 0,2$ ) мкг/мл для *S. haemolyticus* ATCC 29970 до ( $66,7 \pm 0,1$ ) мкг/мл для *C. albicans* ATCC 885-653.

Показники МБК відібраних зразків покриттів для досліджених тест-штамів перевищували відповідні значення МІК від 1,2 рази у *C. albicans* ATCC 885-653 (зразок № 17) до 3,9 разів у *P. gingivalis* ATCC 33277 (зразок № 12). При цьому, для всіх референтних тест-штамів мікроорганізмів рівень МБК зразку № 12 був достовірно нижчим у порівнянні із зразками № 11 і 17 із значенням нижньої межі ( $12,5 \pm 0,0$ ) мкг/мл для *S. haemolyticus* ATCC 29970 та верхньої – ( $41,7 \pm 0,2$ ) мкг/мл МФК для *C. albicans* ATCC 885-653. Антибактерійна та протигрибкова активності експериментальних зразків покриттів для стоматологічних імплантів обумовлена комбінованим ефектом їх компонентів, що характеризуються безпосередньою протимікробною дією (хітозан, декаметоксин) та пролонгуючим ефектом (колаген). Встановлено, що рівень фунгіцидної дії хітозану зростає при більш низьких значеннях рН середовища. Важливим фактором прояву протимікробної активності хітозану є його здатність депонувати і поступово вивільняти інші речовини із протимікробними властивостями, що є компонентами композитних матеріалів.

Протимікробну активність лікарської композиції для місцевого лікування гінгівіту, яка містить декаметоксин визначена методом двократних серійних розведень на клінічних штаммах *S. aureus*, *E. coli* та *C. albicans*, виділених від хворих із запальними захворюваннями ротової порожнини. За цим, МІК для *S. aureus* та *E. coli* була на рівні 0,55 та 2,32 мкг/мл відповідно, а для *C. albicans* – 7,41 мкг/мл. За даними цього ж дослідження МБК для *S. aureus* та *E. coli* була на рівні



1,09 та 4,49 мкг/мл відповідно, а МФК для *C. albicans* – 8,19 мкг/мл. За результатами проведених досліджень встановлено переваги протимікробної дії лікарської композиції із декаметоксином у порівнянні з хлоргексидином. Встановлено, що у порівнянні із фурациліном усі досліджені збудники до декаметоксину мали вищий рівень чутливості. Зокрема, у *S. aureus* і *S. epidermidis* виявляли вищий рівень чутливості у 4 – 5 разів, а у *S. pneumoniae* – у 43 рази, з показниками МБК ( $1,56 \pm 0,79$ ) та ( $67,14 \pm 21,07$ ) мкг/мл, відповідно. Бактерицидний ефект досягався швидко – вже через 5 хв. не виявлялося життєздатних клітин *S. epidermidis*. У цьому дослідженні відмічено, що клінічні штами *K. pneumoniae* були більш стійкими до впливу декаметоксину: лише впродовж 1 години кількість КУО зменшувалася більш ніж у 4 рази, а за 2 години досягалось повне припинення життєздатності збудників. Автори довели ефективність композиції із декаметоксином для місцевого використання з метою лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями бронхіальної астми.

Отже, зразки нанокомпозитних покриттів на основі ГА № 11 (хітозан 0,050 г/л, декаметоксин 0,025 г/л), № 12 (хітозану 0,100 г/л, декаметоксин 0,025 г/л), № 17 (декаметоксин 0,025 г/л, колаген 0,300 г/л) за показником діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів на щільних поживних середовищах характеризуються найвищою антимікробною дією ( $p < 0,05$ ) як до референтних тест-штамів мікроорганізмів, так і до клінічних ізолятів збудників періімплантних захворювань, що належать до різних таксономічних груп – грампозитивних і грамнегативних, аеробних та анаеробних бактерій, а також грибів роду *Candida*. У серії дослідів, виконаних методом серійних розведень у рідких поживних середовищах та дозованого висіву на певні тверді поживні середовища із зразків суспензій без ознак видимого росту (контроль виживання мікроорганізмів), для тест-штамів мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 25923, *S. haemolyticus* ATCC 29970, *E. coli* ATCC 25922, *P. gingivalis* ATCC 33277, *C. albicans* ATCC 885-653 значення МІК, МБК та МФК були відносно вищими ( $p < 0,05$ ) у зразків покриттів №№ 11 і 12. МІК цих покриттів для бактерій становив від ( $8,3 \pm 0,3$ ) до ( $25,0 \pm 0,0$ ) та від ( $4,2 \pm 0,2$ ) до ( $16,7 \pm 0,1$ ), а для грибів – ( $33,3 \pm 0,3$ ) і ( $25,0 \pm 0,0$ ) мкг/мл, відповідно. МБК зазначених зразків покриттів визначено у межах від ( $16,7 \pm 0,3$ ) до ( $66,7 \pm 0,1$ ) та від ( $12,5 \pm 0,0$ ) до ( $33,3 \pm 0,1$ ), а МФК – ( $50,0 \pm 0,0$ ) і ( $41,7 \pm 0,2$ ) мкг/мл, відповідно.



Антибактерійна та протигрибкова активність зразків нових композитних покриттів для стоматологічних імплантів №№ 11, 12 і 17 обумовлено комбінованим ефектом їх компонентів, що володіють безпосередньою протимікробною дією (хітозан, декаметоксин) та пролонгуючим її ефектом (хітозан та колаген).

#### **4. Нанокompозитні покриття та адгезія мікроорганізмів**

У процесі виникнення післяопераційних ускладнень, зумовлених мікробними агентами значну роль відіграє адгезивна активність мікроорганізмів як первинного фактору у патогенезі периімплантних інфекцій. Адгезія залежить, з одного боку, від особливостей наявних на поверхні клітин патогенів певних структур з адгезивними властивостями, з іншого – відповідних рецепторів для їх прикріплення (клітин-мішеней) [1, р. 95-99]. Відомо, що мікроби тримаються на поверхні епітеліальних клітин за допомогою особливих білково-полісахаридних макромолекул – адгезинів. У зв'язку зі значним ростом кількості імплантацій у хірургічній ортопедії та стоматології, в останні десятиліття зусилля вчених зосереджені на вивченні взаємодії патогенів із поверхнями імплантів і розробці сучасних матеріалів, які запобігали б їх адгезії та розвитку гнійнозапальних периімплантних ускладнень [2, р. 157-159].

За результатами проведених досліджень встановлено, що використані тест-штами мікроорганізмів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923 виявились високоадгезивними (ІАМ – 4,64 та 4,47, відповідно). При дослідженні зразку покриття № 1, який не містить протимікробних, чи інших біологічних компонентів, і був обраний в якості контролю для порівняння із іншими досліджуваними покриттями, спостерігалось часткове зменшення вихідних значень ІАМ у обох мікроорганізмів (3,48 та 3,50, відповідно). Зразок зі вмістом хітозану (0,050 г/л) і декаметоксину (0,025 г/л) забезпечував зниження ІАМ *E. coli* та *S. aureus* на 38,3 і 22,6 % у порівнянні з контролем. Дія зразку двічі вищою дозою хітозану (0,100 г/л) та аналогічною дозою декаметоксину (0,025 г/л) знижувала ІАМ обох зазначених штамів мікроорганізмів на 39,9 та 27,4 %, відповідно. Зниження рівня адгезії тест-штамів мікроорганізмів демонструвало ефективність протиадгезивної дії хітозану. Менш ефективною на адгезію тест-штамів мікроорганізмів виявилась дія зразку зі вмістом декаметоксину (0,025 г/л) та колагену

у концентрації 0,300 г/л. При цьому, значення ІАМ знижувалось для *E. coli* ATCC 25922 на 22,2 %, а для *S. aureus* ATCC 25923 – на 27,1 %.

Результати дослідження свідчать на користь того, що ГА, який є морфологічно-структурною основою розроблених покриттів характеризується низким рівнем протиадгезивної дії. Уведення до складу покриттів певних доз компонентів із протимікробною та остеointегруючою дією (хітозану, декаметоксину і колагену) забезпечило помірний рівень їх протиадгезивної активності.

Проводячи узагальнення та об'єктивізацію отриманих результатів, стає зрозумілим, що нанесення хітозану на поверхню катетерів сприяє інгібіції утворення біоплівки культурами грибів *C. albicans* та *C. parapsilosis* і може бути пов'язаним із здатністю катіонного хітозану руйнувати негативно заряджені мембрани клітин грибів після їх осадження на щільній поверхні. За цим відбувається вихід білкових та інших внутрішньоклітинних молекул, які спричиняють загибель мікроорганізмів. Окремими дослідниками акцентується увага на пригнічення адгезії грамнегативних і грампозитивних бактерій (у тому числі ешеріхій та стафілококів) антисептичними препаратами, до складу яких входить декаметоксин: септефрил®, себедін®, аджисепт®, декасан®, горостен® [4, р. 6-7]. Навпаки, вплив колагену на адгезію мікроорганізмів у поширених теоретичних джерелах із цього питання не встановлено. Чисельна перевага у зазначеному сенсі відводиться тематичним дослідженням зарубіжних авторів щодо вивчення впливу хітозану і колагену на адгезію мікроорганізмів. Особливе значення фахівці надають вивченню феноменів плівкоутворення мікобактеріями, коли хітозан, крім пригнічення адгезії бактеріальних клітин у планктонній фазі, запобігає утворенню біоплівок. Останнє дослідження наголошує щодо висновків на користь електростатичних взаємодій та домінуючий ролі хітозану за умов індукованої флокуляції грамнегативних бактерій. Слід відмітити добру поінформованість дослідників щодо здатності модифікованого хітозану (6-О-карбоксиметилхітозан) пригнічувати адгезію *Escherichia coli* до поверхні мембран тромбоцитів. Спеціалістами також доведений факт (у дослідях на дорослих респондентах-добровольцях) можливість суттєвого зниження ( $p \leq 0,05$ ) водними розчинами хітозану процесів утворення біоплівок та відповідно тривалість життєздатності *S. mutans*, іншої мікрофлори дентальних бляшок. За цим інгибування *S. mutans* у порівнянні із іншими мікроорганізмами

потребувало відповідно вищої концентрації хітозану та більшої його експозиції. В останні роки значно удосконалено отримання наночастинок хітозану, які характеризувались як високим антиадгезивним, так і антимікробним потенціалом у цілому. Показано ефективний вплив наночастинок хітозану на запобігання адгезії метицилінрезистентних штамів епідермального стафілококу (MRSE) та високу протидію утворення біоплівки штамів золотистого стафілококу резистентних і чутливих до метициліну (MRSA та MSSA, відповідно). При вивченні впливу колагену на процес адгезії мікроорганізмів у багатьох джерелах описано два відмінні його ефекти. З одного боку, у переважній більшості тематичних робіт вказується на здатність мікроорганізмів до адгезії на структурах колагену. З іншого боку, колаген у композиціях із іншими сполуками активно використовується для створення виробів медичного призначення з антиадгезивними властивостями. Відомо, що густий (15 %) колагеновий гідрогель у поєднанні із протимікробним засобом (ванкоміцин) був використаний для створення штучної роговиці та запобігав адгезії мікроорганізмів з подальшим розвитком постімплантаційних інфекційних ускладнень. У разі створення імплантаційних композитних сіток для хірургічного лікування гриж колаген використовувався у якості їх полімерних компонентів, здатних утримувати інші додані антимікробні препарати. Відмічено значне пригнічення бактеріального росту MRSA матеріалом таких композитних сіток. Пояснення встановленого ефекту ґрунтується на концепції колагену не лише як вираженого антиадгезивного бар'єру, але й акцептора антибіотиків пролонгованої дії та фактора – запобіжника бактеріальної колонізації [5, р. 2423].

Отже, як результати власних досліджень, так і наведений науково-теоретичний аналіз відомих джерел вітчизняних і зарубіжних літератури виявились цілком релевантними та підтвердили остаточно здатність матеріалу нових нанокомпозитних покриттів, створених на основі ГА та компонентів із протимікробними та остеоінтегруючими властивостями (хітозану, декаметоксину та колагену) суттєво впливати на процес адгезії штамів мікроорганізмів різних таксономічних груп. Наведені вище результати сприяють формулюванню деяких положень, що висвітлюють сутність започаткованих досліджень, їхнього ідеологічного базису. Нові нанокомпозитні покриття здатні до антиадгезивної дії відносно мікроорганізмів різних таксономічних груп (*E. coli*

ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923). Рівень антиадгезивного впливу залежить від складу покриття, атомарної маси хімічних компонентів, їхніх властивостей, тощо. Зразки із моно компонентним покриттям (ГА) мінімально пригнічують адгезію мікроорганізмів (із зменшенням ІАМ на 25,0 та 21,7 %, відповідно). Найбільш виразним ефектом пригнічення адгезії характеризуються зразки покриття, що мають полі компонентний склад (крім ГА, входять хітозан: концентрація 0,100 г/л та декаметоксин: концентрації 0,025 г/л). Відповідні факти підтверджуються зменшенням заявлених величин у порівнянні з контролем на 39,9 і 27,4 %.

### **5. Висновки**

1. Розробка нових типів покриттів для імплантів із протимікробними/ остеointегруючими властивостями є пріоритетним напрямком попередження та усунення постімплантаційних ускладнень мікробного генезу.

2. Метод термодепозиції об'єктивно сприяє створенню зразків нових нанопокриттів стоматологічних імплантів на основі ГА та компонентів із протимікробними та остеointегруючими властивостями: хітозан, іони срібла, декаметоксин, колаген.

3. Зразки композитних нанопокриттів на основі ГА, хітозану, домішок декаметоксину, колагену характеризуються найвищою протимікробною активністю ( $p < 0,05$ ) як до референтних тест-штамів мікроорганізмів, так і до клінічних ізолятів збудників періімплантних захворювань різних таксономічних груп (грам позитивних/грамнегативних, аеробних/анаеробних бактерій, тест-штамів мікроорганізмів).

4. Композитні покриття здатні до антиадгезивної дії щодо мікроорганізмів різних таксономічних груп (*E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923). Рівень антиадгезивного впливу залежить від складу покриття та молярного співвідношення його хімічних компонентів.

5. Найбільш повільне формування резистентності у клінічних штамів *E. coli* КЛПЗ-22 та *S. aureus* КЛПЗ-3 встановлено до зразків покриттів №№ 11 і 12. Динаміка поступового зростання резистентності, як у ешеріхій, так і у стафілококів, спостерігалася з 5 до 25 пасажу із лінійно-подібним збільшенням МІК від 4 до 22 разів та подальшим більш інтенсивним її формуванням до 30 пасажу. Кінцевий рівень набутої ешеріхіями та стафілококами резистентності відзначався збільшен-

ням вихідного значення МІК зразку покриття № 11 у 28 і 32 рази, а № 12 – у 26-28 разів, відповідно.

**References:**

1. Tobin, E. J. (2017). Recent coating developments for combination devices in rthopedic and dental applications: A literature review. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol 112:88-100. doi: 10.1016/j.addr.2017.01.007
2. Romanos G. E. (2015) Peri-implant Diseases. *Dental Clinics*, 59 (1), 157–178.
3. Abraham, C. M. (2014). Suppl 1: A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Surface Coatings and Treatments. *The open dentistry journal*, 8, 50-55.
4. Jemat, A., Ghazali, M. J., Razali, M., & Otsuka, Y. (2015). Surface modifications and their effects on titanium dental implants. *BioMed research international*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/791725>
5. Tu, J., Yu, M., Lu, Y., Cheng, K., Weng, W., Lin, J., ... & Han, G. (2012). Preparation and antibiotic drug release of mineralized collagen coatings on titanium. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23(10), 2413.

Izdevniecība “Baltija Publishing”  
Valdeķu iela 62 - 156, Rīga, LV-1058

---

Iespiests tipogrāfijā SIA “Izdevniecība “Baltija Publishing”  
Parakstīts iespiešanai: 2018. gada 29. Aprīlis  
Tirāža 300 eks.