
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 261 (додаток 12) від 06.03.2015 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 2 (83)
(квітень - червень)

Одеса 2019

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Є. П. Белобров, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, В. М. Євстаф'єв, О. М. Левченко, Т. П. Опаріна, Б. В. Панов, Н. Ф. Петренко, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран, К. А. Ярмула

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), В. М. Запорожан (Одеса), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), О. М. Кочет (Київ), Т. Л. Лебедева (Одеса), С. М. Мороз (Дніпро), Н. Ніколіч (Хорватія), В. В. Поворознюк (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 25.06.2019 р.. Підписано до друку 26.06.2019 р Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

ПРО ЗАСІДАННЯ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Чергове засідання Всеукраїнської асоціації морської медицини (ВАММ) відбулося 20 червня поточного року на базі санаторію «Біла акація» (м. Одеса) і було присвячене новим вимогам судновласників що до плавскладу. У засіданні брали участь головуючий Голубятников М. І. і секретаріат ВАММ, керівники медичних комісій-членів ВАММ, представники кафедр професійної патології, лікарі, які надають медичну допомогу морякам, інші зацікавлені особи.

Під час засідання було визначено актуальні виклики службі медичної допомоги морякам. Учасники засідання мали змогу запропонувати свої способи вирішення існуючих і перспективних проблем, поділитись опитом щодо розв'язання окремих випадків та визначити, які проблеми і за яких обставин лишаються нездоланими.

Найбільші складнощі при наданні медичної допомоги морякам пов'язані з постійними змінами (частіше, підвищенням) вимог до стану здоров'я моряків з боку судновласника або його представника у вигляді кріюingu. Подібні вимоги включають такі пункти, як:

- збільшення кількості/частоти щеплень за рахунок нетипових для дорослих щеплень від корі і дифтерії або вимог щодо повторного щеплення від жовтої лихоманки;
- впровадження додаткових обстежень, таких як обстеження на наявність РСА, або вимоги застосування неефективних для мешканців України blood-тестів на туберкульоз;
- вимоги окремих компаній до визначення носійства вірусів гепатитів і ВІЛ;
- вимоги до поглибленого обстеження ендокринної системи, яке не може бути виконано на базі медичної комісії;
- вимоги до визначення індексу маси тіла і ознак синдрому апное уві сні та ін.

Для вирішення зазначених питань на засіданні ВАММ було запропоновано наступні заходи:

- існує нормативно-правова база, яка дозволяє звертатись по типові щеплення (кір, дифтерія) до сімейного лікаря у будь-якому віці. Комісії, які співпрацюють з судновласниками, що вимагають на додаткові щеплення, можуть рекомендувати кандидатам у моряки пройти таке щеплення безкоштовно і позачергово завдяки сімейної медицини. Окремі лікарі поділились успішним опитом подібних рекомендацій.

- значний сумнів викликає якість обстеження на віруси гепатитів, ВІЛ, туберкульоз і інші збудники. Сучасна антивірусна терапія суттєво знижує показники вірусного навантаження у крові, що може призводити до недостовірних відповідей під час проведення медичних оглядів. Для стандартизації цього питання під час засідання була винесена пропозиція кафедрі професійної патології підготувати інформаційне повідомлення (інформаційний лист, методичні рекомендації, галузеві впровадження або ін.) щодо ефективності сучасної діагностики вірусних інфекцій у моряків.

- підвищення вимог щодо ІМТ викликало непорозуміння у окремих представників медичних комісій. Тому було вирішено провести конференцію/круглий стіл щодо питань підвищення ІМТ, обструктивних порушень дихання під час сну, імперативної сонливості на вахті та ін. і призначити її на кінець 3го кварталу 2019 року.

Окремі питання не знайшли відповідного рішення. А саме:

- Україною не проводиться централізована закупівля вакцини жовтої лихоманки. Вакцина, яка пропонується морякам, може мати сумнівне походження. Для вирішення цього питання керівництву ВАММ було доручено звернутись до МОЗ з ініціативою закупівлі вакцини.

- окремі пункти обстеження, на яких наполягають судновласники, суперечать чинним нормативним актам України, що пов'язано з їх застарілістю і неадекватністю сучасним умовам. Керівництву ВАММ було доручено звернутись до МОЗ з ініціативою щодо зміни наказів з медичних оглядів моряків.

- була розглянута пропозиція щодо стандартизації після рейсових оглядів моряків. Учасникам засідання було запропоновано сформулювати свої пропозиції і висловити їх на

наступному засіданні.

Також під час засідання були обговорені результати 15 міжнародного конгресу по морській медицині, якій відбувся 12-15.06.2019 у місті Гамбург (Німеччина) та інші поточні питання.

УДК 616-036.12/-058 : 614.2(477)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3266994>

*О. М. Ігнат'єв, М. І. Турчін, Т. П. Опаріна, К. А. Ярмула, О. І. Панюта,
О. О. Добровольська*

СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ПІДГОТОВЦІ ФАХІВЦІВ З КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Одеський національний медичний університет

Summary. Ignatyev A. M., Turchin N. I., Oparina T. P., Yarmula K. A., Panuta A. I., Dobrovolskaya E. A. **MODERN TECHNOLOGIES AND TRAINING OF EXPERTS IN CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS IN ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY.** – *Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: profpat@ukr.net.* Training specialists in clinical laboratory diagnostics at the present stage involves the introduction of new technologies in the practical component of training at the pre- and postgraduate stages. This is facilitated by the new interdisciplinary clinical laboratory of ONMedU, which gives the opportunity to study the programme on modern equipment and allows students and interns to master the latest technologies, increases interest in specialization and advanced training in ONMED among laboratory doctors.

Key words: clinical laboratory diagnostics, modern technologies, training of experts.

Реферат. Игнат'єв А. М., Турчин Н. И., Опарина Т. П., Ярмула К. А., Панюта А. И., Добровольская Е. А. **СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ В ОДЕССКОМ НАЦИОНАЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ.** Подготовка специалистов по клинической лабораторной диагностике на современном этапе предполагает внедрение новейших технологий в практическую составляющую обучения на до- и последипломном этапах. Этому способствует новая межкафедральная клиническая лаборатория ОНМедУ, дающая возможность обучения на современном оборудовании и позволяющая усвоить новейшие технологии студентам, врачам - интернам, повышает интерес к прохождению специализации и повышения квалификации в ОНМедУ у врачей-лаборантов.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика, современные технологии, обучение специалистов.

Реферат. Ігнат'єв О. М., Турчін М. І., Опаріна Т. П., Ярмула К. А., Панюта О. І., Добровольська О. О. **СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ПІДГОТОВЦІ ФАХІВЦІВ З КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ.** Підготовка фахівців з клінічної лабораторної діагностики на сучасному рівні потребує втілення новітніх технологій у практичну складову навчання, як на до-, так і післядипломному етапах. Цьому сприяє нова міжкафедральна клінічна лабораторія ОНМедУ, яка надає можливість навчання на

сучасному обладнанні та дозволяє засвоїти сучасні технології лікарям-інтернам, підвищує інтерес до проходження спеціалізації і підвищення кваліфікації на базі ОНМедУ слухачів-лаборантів циклів підвищення кваліфікації.

Ключові слова: клінічна лабораторна діагностика, сучасні технології, підготовка фахівців.

Особливе місце серед діагностичних служб, в умовах доказової медицини, займає лабораторна діагностика, яка надає практичній охороні здоров'я значну частину об'єктивної діагностичної інформації, необхідної для своєчасного прийняття правильного клінічного рішення і контролю за ефективністю терапії, що проводиться.

Лабораторні дослідження становлять приблизно 75–90% усіх діагностичних процедур, що проводяться та займають перше місце серед діагностичних обстежень у світовій практиці (Гузовский А.Л., 2007).

Сучасний етап реформування медичної служби в Україні потребує суттєвих змін як у клінічній практиці, так і при навчанні студентів, інтернів і курсантів. Досягнення клінічної лабораторної діагностики мають застосовуватись при виконанні науково-дослідницьких робіт, для чого аспіранти, докторанти, здобувачі повинні бути обізнані щодо фактичних можливостей проведення досліджень.

Існує певний розрив між сучасним загально визнаним рівнем теоретичних знань, лабораторних технологій, вимог щодо організації діагностичного процесу і контролю якості клінічних досліджень та станом і можливостями типової клініко-діагностичної лабораторії.

Такі обмеження пов'язані із здебільше застарілими методиками, обмеженнями обладнання, окремі зразки якого використовується ще з радянських часів.

Проведений аналіз якості підготовки фахівців з лабораторної діагностики за існуючими навчальними програмами виявив, що здійснення педагогічного процесу на застарілих мануальних методиках не відповідає міжнародним стандартам викладання лабораторної діагностики, не дозволяє впроваджувати сучасні стандарти управління і контролю якості досліджень, наприклад, ISO 15189.

Кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики Одеського національного медичного університету має багаторічний досвід з підготовки фахівців з клінічної лабораторної діагностики та клінічної біохімії як на до дипломному, так і післядипломному етапах, починаючи з 1999 року до цього часу. Так, на до дипломному етапі це підготовка вітчизняних та іноземних студентів 4 курсу фармацевтичного факультету (90 навчальних годин – 3 кредити) очного та заочного навчання російською та українською мовами, а з цього навчального року ще й англійською. Щорічно навчаються понад 130 студентів цього факультету.

Післядипломний етап навчання це підготовка фахівців інтернатурі, на циклах спеціалізації, стажування, тематичного удосконалення та передатестаційних, як лікарів, так і випускників біологічних факультетів університетів України, яким, по завершенню навчання на циклі спеціалізації з клінічної лабораторної діагностики, дозволяється за наказами МОЗ України працювати в клінічних лабораторіях практичної охорони здоров'я. Щорічно післядипломну підготовку на кафедрі з клінічної лабораторної діагностики та клінічної біохімії проходять понад 200 осіб.

Протягом 2012-2017 років співробітники кафедри брали участь у проведенні круглих столів, семінарів, конференцій з Американським товариством клінічних патологів, які були присвячені проблемам навчання клінічній лабораторній діагностиці в Україні і шляхам підвищення якості її викладання у вищих медичних навчальних закладах.

За участю співробітників кафедри, професорів Ігнат'єва О. М. та Мацегори Н. А. у 2013 році видано національний підручник «Клінічна біохімія» (за ред.проф. Луцьової Г. Г.), який затверджено МОЗ України як підручник для лікарів-інтернів та слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти – 1155с. з контрольними та тестовими завданнями по кожному розділу.

Головним заходом, який сприяє підвищенню якості навчання, визнається відповідність теоретичної і практичної частини навчальної програми сучасним вимогам охорони здоров'я. Значна кількість сучасних досліджень спрямована на вивчення впливу спадковості в розвитку соматичних захворювань, злоякісних новоутворень, перебігу

вагітності, дослідженні спадкових аномалій, виникнення остеопорозу, серцево-судинних захворювань тощо. Виконувати дослідження геному не дозволяє оснащення загальноклінічних лабораторій, тому більшість лікарів-лаборантів та біологів не проводять ці дослідження та не вміють оцінити результати досліджень. Все частіше трапляються випадки, коли курсанти кафедри просять пояснити значення окремих результатів генетичних досліджень, отриманих в приватних та закордонних лабораторіях.

Вимоги до викладання лабораторної діагностики передбачають, що студенти, лікарі - інтерни та слухачі циклів підвищення кваліфікації повинні володіти методами медико-генетичних досліджень, які до останнього часу не викладались в Україні. Неможливо без додаткового навчання залучати не підготовлених належним чином лікарів-лаборантів до проведення наукових досліджень, які будуть відповідати вимогам доказової медицини.

З метою реалізації цього заходу у 2017 році в Одеському національному медичному університеті створена нова міжкафедральна клінічна лабораторія університетської клініки, яка оснащена єдиним, автоматизованим, комп'ютеризованим обладнанням, на якому можливо виконувати всі типи досліджень – гематологічні, загальноклінічні, широкий спектр біохімічних досліджень, медико-генетичні дослідження, основні показники гемостазу, електролітів, газів крові, активність ферментів і гормонів, показники обміну білків, жирів, вуглеводів, дослідження SNP і геному та ін..

Протягом 2017 - 2018 р.р. у створенні та організації роботи цієї лабораторії активну участь приймали співробітники кафедри професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики. Сьогодні це навчальна база кафедри з підготовки студентів, лікарів-інтернів та слухачів циклів підвищення кваліфікації з клінічної лабораторної діагностики та клінічної біохімії.

Для здійснення навчального процесу на її базі, наступного застосування можливостей лабораторії для проведення науково-дослідницьких робіт і участі у виконанні міжнародних програм проводиться робота по розробці та затвердженню компетенцій щодо роботи на автоматичному лабораторному обладнанні; створюється навчальна стратегія у формі курсів TU/workshop, яка формує/фіксує компетенції лікарів-лаборантів (біологів та ін.) з видачею відповідних сертифікатів національного зразку. Наприклад, сертифікату про проходження TU, присвяченого відпрацюванню роботи на автоматичних аналізаторах, компетенції з цитологічних/токсикологічних/імунологічних, генетичних досліджень, тощо. Все це дозволить досягти відповідної компетенції лікарям-лаборантам.

Стандартизація роботи лабораторії для відповідності ISO потребує на впровадження принципово нового документального забезпечення лабораторії. Зокрема, питання troubleshooting у лабораторній діяльності залишається досить екзотичним для більшості лабораторій і лікарів-лаборантів, тому існує запит на формування типової схеми/формуляра troubleshooting як менеджменту помилок, з розбором і обґрунтуванням типових рішень, реалізованого на національному рівні.

Література:

1. Національний стандарт України. Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності (EN ISO 15189: 2012, IDT). DSTU EN ISO 15189 2015. Київ, ДП «УкрНДНЦ» 2015. - 52 с.

2. Минцер О. П., Лунёва А. Г., Бабинцева Л. Ю., Ватлицов Д. В., Сергиенко Л. И., Шевченко Я. А., Завадецкая Е. П. Логические предпосылки и опыт применения системы индивидуального аналитического мониторинга знаний в процессе подготовки врачей-интернов на кафедре клинической лабораторной диагностики // Лабораторная диагностика Восточная Европа, 2017. - №1 . - С. 58 - 66.

3. Камышкинов В.С. Новые ориентиры в реализации направлений исследований при подготовке кадров высшей научной квалификации по специальности 14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика// Лабораторная диагностика Восточная Европа. - 2017. - №1 . - С. 67-71.

References:

1. National standard of Ukraine. Medical laboratories. Requirements for quality and competence (EN ISO 15189: 2012, IDT). DSTU EN ISO 15189 2015. Kyiv, State Enterprise "UkrNDNC" 2015 - 52 p.

2. Mintzer O. P., Lunyova A. G., Babintseva L. Yu., Vatlitsov D. V., Sergienko L. I., Shevchenko Ya. A., Zavadetskaya E. P. analytical monitoring of knowledge in the process of

training interns at the department of clinical laboratory diagnostics // Laboratory Diagnostics Eastern Europe, 2017. - №1. - P. 58 - 66.

3. Kamyshnikov V.S. New benchmarks in the implementation of research directions in the training of higher scientific qualifications in the specialty 14.03.10 - Clinical laboratory diagnostics // Laboratory diagnostics Eastern Europe. - 2017. - №1. - p. 67-71.

Робота надійшла в редакцію 11.04.2019 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 614.449

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267013>

М. І. Голубятников, О. Ю. Бахмуцан, О. І. Борисенко, Н. О. Омаїдзе

ПРАКТИЧНИЙ АСПЕКТ ЗДІЙСНЕННЯ ЕПІДНАГЛЯДУ ЗА ПЕРЕНОСНИКАМИ ХВОРОБ В ЗОНАХ РИЗИКУ

ДУ «Лабораторний центр МОЗ України на водному транспорті», м. Одеса.

Summary. Golubyatnikov N. I., Bakhmutzan O. Yu., Borisenko O. I., Omaidze N. O. **PRACTICAL ASPECTS OF THE IMPLEMENTATION OF THE EPIDEMIOLOGICAL SUPERVISION OF TRANSMITTED DISEASES IN AREAS OF RISK.** – *State Enterprise "Laboratory centre of Ministry of Health Care of Ukraine on the water transport"; - e-mail: nymba.od@gmail.com.* Considering that at the interstate borders of Ukraine, maritime entry points cooperate with subjects of different jurisdictions, shipping links cover epidemic dangerous countries of the world, the decision on disease vector surveillance and control in ports, airports and land transport hubs is seen in the proper implementation of the recommendations of the International Health Regulations (2005). In Ukrainian legislation, it is necessary urgently to develop guidelines and make them obligatory in the fight against dangerous infectious diseases that are transmitted by rodents.

Key words: International Health Regulations (2005), Guidelines for Surveillance of Disease Vector Control and Fight at Ports, Airports and Ground Transportation Hubs, dangerous infectious diseases that are transmitted by rodents.

Реферат. Голубятников Н. І., Бахмуцан О. Ю., Борисенко О. І., Омаїдзе Н. О. **ПРАКТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ЭПИДКОНТРОЛЯ ЗА ПЕРЕНОСЧИКАМИ БОЛЕЗНЕЙ В ЗОНАХ РИСКА.** Учитывая, что на межгосударственных границах Украины, морских пунктах въезда сотрудничают субъекты различных юрисдикций, а судоходные связи охватывают эпидемические опасные страны мира, решение об эпиднадзоре за переносчиками болезней и борьба с ними в портах, аэропортах и наземных транспортных узлах, усматривается в надлежащей имплементации рекомендательных положений Международных медико-санитарных правил (2005). В украинское законодательство необходимо срочно разработать и добавить руководящие, обязательные для выполнения, документы по борьбе с опасными инфекционными болезнями, которые переносятся грызунами.

Ключевые слова: Международные медико-санитарные правила (2005), руководство «Эпиднадзор за переносчиками болезней и борьба с ними в портах, аэропортах и наземных транспортных узлах», опасные инфекционные болезни, которые переносятся грызунами.

Реферат. Голубятников М. І., Бахмуцан О. Ю., Борисенко О. І., Омідзе Н. О. **ПРАКТИЧНИЙ АСПЕКТ ЗДІЙСНЕННЯ ЕПІДНАГЛЯДУ ЗА ПЕРЕНОСНИКАМИ ХВОРОБ В ЗОНАХ РИЗИКУ.** Значним кроком щодо виконання керівних принципів положень Міжнародних медико-санітарних правил (2005), було розроблення та запровадження експертами ВОЗ керівництва «Епіднагляд за переносниками хвороб та боротьба з ними в портах, аеропортах і наземних транспортних вузлах», яке адресовано, в першу чергу, органам національного рівня, оскільки вони відповідають за дотримання вимог ММСП (2005) в пунктах в'їзду, а також керують, спрямовують і всіляко сприяють процесу розробки повноцінних планів дій на випадок надзвичайних ситуацій в призначених пунктах в'їзду. **Мета:** проаналізувати основні положення ММСП (2005) та їх виконання в Україні. **Висновок:** Враховуючи, що судноплавні зв'язки України охоплюють епідемічні небезпечні країни світу, епіднагляд за переносниками хвороб та боротьба з ними в портах, аеропортах і наземних транспортних вузлах, вбачається в належній імplementації рекомендаційних положень Міжнародних медико-санітарних правил (2005). В Українське законодавство необхідно терміново розробити керівні документи для надання їм праві у боротьби з небезпечними інфекційними хворобами, які переносяться гризунами.

Ключові слова: Міжнародні медико-санітарні правила (2005), керівництво «Епіднагляд за переносниками хвороб та боротьба з ними в портах, аеропортах і наземних транспортних вузлах», небезпечні інфекційні хвороби, які переносяться гризунами.

Вступ. Значним кроком щодо виконання керівних принципів положень Міжнародних медико-санітарних правил (2005), було розроблення та запровадження експертами ВОЗ керівництва «Епіднагляд за переносниками хвороб та боротьба з ними в портах, аеропортах і наземних транспортних вузлах», яке адресовано, в першу чергу, органам національного рівня, оскільки вони відповідають за дотримання вимог ММСП (2005) в пунктах в'їзду, а також керують, спрямовують і всіляко сприяють процесу розробки повноцінних планів дій на випадок надзвичайних ситуацій в призначених пунктах в'їзду.

Мета: проаналізувати основні положення ММСП (2005) та їх виконання в Україні.

Головне завдання керівництва полягає в тому, щоб допомогти органам охорони здоров'я в пунктах в'їзду в зміцненні основних можливостей, в управлінні програмами епіднагляду за переносниками та боротьби з ними за рахунок надання їм технічних рекомендацій щодо оптимального використання ресурсів, планування, моніторингу та прийняття рішень.

Додаток 5 Міжнародних медико-санітарних правил (2005) рекомендує державам - учасникам розробляти програми боротьби з переносниками інфекційних агентів, які можуть являти собою загрозу для здоров'я населення, на відстані не менше 400 метрів від тих частин споруд пункту в'їзду (ПВ), які використовуються для операцій, що стосуються пасажирів, перевізних засобів, контейнерів, вантажів і поштових посилок, або на відстані, що перевищує мінімальний, в разі більшого радіусу поширення переносників.

Крім цього, ММСП (2005) передбачають, відповідно до статей 22, 24, 27 і Додатка 4, що компетентні органи повинні забезпечити підтримку всіх споруд і об'єктів на міждержавних кордонах, в пунктах в'їзду в належному санітарному стані та відсутність в них джерел інфекції і зараження, включаючи переносників і резервуари збудників інфекції. Аналогічні завдання встановлені перед операторами перевізних засобів.

За останні роки значно зріс обсяг вантажообігу морських портів України, в першу чергу за рахунок експорту товарів рослинного походження (зернові культури). У зоні портів активно будуються нові зернові, олійні комплекси. Це впливає на ріст економіки країни, кількість робочих місць, але з другого боку, в зоні портів створюються сприятливі умови для зростання кількості переносників або резервуарів збудників інфекції - мишоподібних гризунів, наявність яких може свідчити при недотриманні санітарно-гігієнічних норм, про санітарно-епідеміологічне неблагополуччя даної припортової зони.

Гризуни можуть переносити близько 200 збудників різних інфекційних та інвазійних хвороб людини, домашніх тварин. Економічний збиток, що заподіюється гризунами, великий і різноманітний. Вони знищують і псують продукти харчування (один сірий шур за рік з'їдає 20-24 кг продуктів в перерахунку на зерно і в 10 разів більшу кількість продуктів забруднює), псують споруди (пошкоджують стіни, підлоги, перекриття, перегородки і т. д.),

гідротехнічні споруди, порушують ізоляцію електричних, телефонних кабелів і різного електрообладнання.

В минулому столітті, більше десяти мільйонів людей померли через хвороби, що передаються за допомогою гризунів. Вони переносять такі небезпечні хвороби, як чума, червний тиф, паратифи, енцефаліт, сказ, туберкульоз, туляремія, глисти та ін. Спосіб переміщення збудника інфекційної або паразитарної хвороби з зараженого організму щура в сприйнятливий може відбуватися через паразитуючих на ньому блох та кліщів, пил, їжу, рани, подряпини на шкірі [1]

Зростання кількості гризунів в портах може відбуватися на тлі відсутності або при недостатньому фінансуванні дератизаційних та дезінсекційних робіт, що є передумовами для масового поширення інфекційних хвороб в разі занесення їх на кордон. На даний час, відсутня правдива інформація про фактичну кількість та види популяцій мишоподібних гризунів, які знаходяться в межах портів на 1 м². Тільки на підставі фактичного знання про справжній стан території портів, розташованих в межах міста або за містом на відкритій території, ми можемо судити про санітарно-епідеміологічне благополуччя зони, але, якщо провести рейтинг серед джерел інфекційних захворювань, то перше місце займуть мишоподібні гризуни (щури).

Судноплавні зв'язки портів України охоплюють всі країни світу, з яких 29 є епідеміологічно небезпечними. Питання санітарної охорони території України від занесення та поширення інфекційних захворювань є одним з пріоритетних напрямків протиепідемічного забезпечення населення. Забруднені щурами міжнародні судна або забруднені їх сечею і фекаліями вантажі, можуть перевозити інфекційні захворювання через кордони, та при сприятливих для них на новій території умовах, сприяти поширенню захворювань, в тому числі не характерних для даної зони. Гризуни отримують доступ до суден безпосередньо через швартові канати, корпуси і сіддці, можуть бути приховані у вантажному відсіку, суднових і в інших матеріалах, прийнятих на судно. Профілактика інфекційних хвороб полягає в запобіганні міграції щурів з судна на берег і назад, а велика плодючість щурів і здатність їх до швидкого пересування ускладнюють боротьбу з їх винищуванням. Виконання цих умов досягається шляхом створення щуронепроникності на стадії проектування суден і портових споруд і при їх експлуатації [2].

Згідно з інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я з 1989 по 2004 рік зафіксовано близько сорока тисяч випадків хвороби на чуму в 24 країнах, причому летальність склала близько 7% від числа захворілих. Щорічно число хворих на чуму становить близько 2,5 тисячі чоловік, причому без тенденції до зниження. Наприклад, з серпня 2017 р. на Мадагаскарі відбувається серйозна епідемія чуми.

Боротьба з переносниками на міждержавних кордонах і в пунктах в'їзду має велике значення для запобігання приживлюваності інвазивних особ в місцевому середовищі, а також для попередження експорту місцевих видів переносників в інші країни. Відповідно до ММСП (2005), компетентні органи країн повинні підготувати або переглянути відповідне національне законодавство та норми, забезпечити їх ефективне виконання та застосування. Країна повинна розробити програми моніторингу, плани регулярного епіднагляду пунктів в'їзду та стратегію комплексної боротьби з переносниками хвороб для раціонального процесу прийняття рішень з метою оптимального використання ресурсів для боротьби з переносниками, що складається з п'яти ключових елементів:

- 1) прийняття рішень, заснованих на фактичних даних;
- 2) всебічні підходи;
- 3) співробітництво в рамках сектора охорони здоров'я та співробітництво з іншими секторами (між державним і приватним сектором);
- 4) інформаційно-пропагандистська робота, соціальна мобілізація та вдосконалення законодавства;
- 5) зміцнення кадрового потенціалу (Beier та ін., 2008).

Можливо, на даний час гризуни, як переносники хвороб, становлять незначну реальну загрозу для громадського здоров'я, але всесвітній досвід свідчить, що в довгостроковій перспективі з одного випадку місцевого або завізного випадку може розвинути спалах або епідемія. Тому мета програм моніторингу, регулярного епіднагляду та боротьби з переносниками хвороб полягає в тому, щоб вийти на нульовий рівень популяції гризунів за рахунок здійснення всіх можливих заходів щодо недопущення їх розмноження

на території державного кордону. У кожному ПВ необхідно домогтися ефективного моніторингу переносників при наявності необхідної інфраструктури і професійно підготовленої програми епідагляду за переносниками та боротьби з ними.

Для порту, припортових об'єктів, які мають особливе епідеміологічне значення (об'єкти високого ступеня ризику) в зв'язку з ризиками зумовленими переносниками, важливо розробити відповідні заходи моніторингу та боротьби з гризунами, враховуючи місцеву специфіку, екологічний стан території, маршрути суден.

З метою ліквідації або зниження чисельності гризунів, зменшення їх шкідливого впливу на людину і навколишнє середовище, необхідно проводити дератизаційні заходи, які включають в себе комплекс профілактичних, організаційних, інженерно-технічних, санітарно-гігієнічних, винищувальних мер.

За дератизаційні питання на території порту, припортових об'єктах відповідають адміністрації, юридичні особи та індивідуальні підприємці, які організують і проводять дератизаційні заходи силами спеціалізованих організацій, що займаються дезінфекційною діяльністю на підставі договору. В зв'язку відсутності державного нагляду у даному питанні, показник ефективності дератизаційних робіт (об'єм вільної від гризунів площі в даному місяці) приватних організацій дуже низький або сумнівний. В їх роботі відсутній системний підхід, який необхідно враховувати, коли приймається рішення щодо здійснення заходів боротьби з популяціями гризунів. Необхідно враховувати такі епідеміологічні чинники: сезонність, обстеження та встановлення кількості та видів гризунів, план місцевості із зазначенням меж закритої зони, будівель, під'їзних шляхів, зон завантаження / розвантаження, вантажних приміщень, складських відсіків, місць, де ведуться вантажно - розвантажувальні роботи і технічне обслуговування, опис видів і кількості вантажів, загальна площа. При вирахуванні площі всіх будівель, організаціями, як правило, не враховується відкриті території, які являються місцями проживання гризунів, у тому числі, території на відстані не менше 400 метрів від споруд пункту в'їзду. Важливо, щоб боротьба з гризунами велась регулярно та методично на всій площі, а не час від часу.

На даний час в країні відсутні регламентуючі державні нормативно - правові документи, не розроблені інструктивно - методичні санітарні вказівки щодо боротьби з гризунами, відсутня відповідальність за забезпечення санітарно - гігієнічних норм на окремій підконтрольній території. В минулому за контроль організацій та проведення дератизаційних заходів з обстеженням об'єкту з метою обліку чисельності та визначенням заселеності об'єктів і території видами переносників, їх технічного та гігієнічного стану, відповідала нині зруйнована система Державної санітарно-епідеміологічної служби України (що існувала з 1933 року). Підставами для цього були ЗУ № 4004-ХІІ від 24 лютого 1994 року «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», стаття 7 «Обов'язки підприємств, установ і організацій», які зобов'язувала за пропозиціями посадових осіб державної санітарно-епідеміологічної служби «розробляти і здійснювати санітарні та протиепідемічні заходи»; ЗУ № 1645-ІІІ від 06 квітня 2000 р. «Про захист населення від інфекційних хвороб», стаття 16 «Захист населення від інфекційних хвороб, спільних для тварин і людей (зооантропонозних інфекцій). Ці документи забезпечують систематичне проведення дератизації на територіях населених пунктів, у місцях масового відпочинку населення та рекреаційних зонах», а також на підставі ДСанПіІН 7.7.4.-046-99 «Державні санітарні правила і норми для морських та річкових портів», розділ 3.3. «Об'єкти громадського харчування».

Висновок: Враховуючи, що на міждержавних кордонах України, морських пунктах в'їзду співпрацюють суб'єкти різних юрисдикцій, судноплавні зв'язки охоплюють епідемічні небезпечні країни світу, рішення щодо епідагляду за переносниками хвороб та боротьба з ними в портах, аеропортах і наземних транспортних вузлах, вбачається в належній імплементації рекомендаційних положень Міжнародних медико-санітарних правил (2005) в Українське законодавство необхідно терміново розробити керівні документи для надання їм обов'язковості у боротьби з небезпечними інфекційними хворобами, які переносяться гризунами.

References:

1. World Health Organization, "International Health Regulations and Emergency Committees," June 2016. [Online]. Available: <http://www.who.int/features/qa/emergency-committees/en/>. [Accessed 2019].

2. B. Bennett, et al. Public Health Emergencies of International Concern: Global, Regional, and Local Responses to Risk, *Medical Law Review*, Vol. 25, no. 2, pp. 223–239, 2017.
3. B. Bennett et al. Public Health Emergencies of International Concern: Global, Regional, and Local Responses to Risk. *Medical Law Review*, vol. 25, no. 2, pp. 223–239, 2017.
4. S. Moon et al. Post-Ebola reforms: ample analysis, inadequate action. *BMJ*, vol. 356, 2017
5. K. Stowman. International Sanitary Regulations // Public health Reports.- 1952.- Vol.67, N 10 (oct.).- P. 972-6
6. Методические указания 3.5.3. Дератизация. Борьба с грызунами в населенных пунктах, на железнодорожном, водном, воздушном транспорте. Методические указания 3.5.3. - Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Утв. 27 июня 2011 г.
7. Адамовский Э. В. Организация сохранной перевозки продовольственных грузов на морском транспорте: Дис. ... канд. технич. наук; спец. 05.22. 19.- М., 1983. – 258 с.

Робота надійшла в редакцію 22.04.2019 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 661.16.032.3:658.61

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267045>

^{1,2}Е. П. Белобров ¹Н. С. Бадюк, ³А. А. Рангаева

УСЛОВИЯ ТРУДА И РИСКИ МОРСКИХ ФУМИГАТОРОВ И ЧЛЕНОВ ЭКИПАЖЕЙ ПРИ ФУМИГАЦИИ ГРУЗОВ В ТРЮМАХ СУДОВ

¹Центр «Медицинская и эколого-гигиеническая безопасность технологий морской фумигации и перевозки опасных грузов» ГП «УкрНИИ медицины транспорта МЗ Украины», Одесса;

²Морской Институт Украины (Nautical Institute of Great Britain, London), Одесса;

³Морская фумигационная компания «Скаллопс-Украины», Черноморск

Summary. Belobrov E. P., Badiuk N. S., Rangaeva A. A. **LABOR CONDITIONS AND RISKS OF SEA FUMIGATORS AND CREW MEMBERS UNDER CARGO FUMIGATION IN VESSELS' HOLDS.** – SE "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport", Odessa; e-mail: nymba.od@gmail.com. The work is devoted to a problem that is practically not solved in Ukraine, namely, the study of working conditions, occupationally dangerous and harmful factors affecting fumigators of marine cargoes and crew members of grain-carrier vessels during fumigation and transportation of dangerous quarantine cargo fumigated with phosphine in ships' holds during the voyage. A detailed description of the extended set of life-threatening and unhealthy risks when working with toxic fumigants on board a ship is given. Recommended effective measures to prevent the risk of accidents and occupational diseases during transportation of fumigated goods.

Key words: fumigated goods, transportation in flight, working conditions, risks, dangerous and harmful factors, preventive measures, preservation of life and health of fumigators and seamen.

Реферат. Белобров Е. П., Бадюк Н. С., Рангаева А. А. **УСЛОВИЯ ТРУДА И РИСКИ МОРСКИХ ФУМИГАТОРОВ И ЧЛЕНОВ ЭКИПАЖЕЙ ПРИ ФУМИГАЦИИ ГРУЗОВ В ТРЮМАХ СУДОВ.** Работа посвящена проблеме, которая практически не решается в Украине, а именно, изучению условий труда, профессионально опасных и вредных факторов, воздействию которых подвергаются фумигаторы морских грузов и члены экипажей судов-зерновозов при фумигации и перевозке опасных подкарантинных грузов, фумигированных фосфином в трюмах судов в течении рейса. Дана подробная характеристика расширенного набора опасных для жизни и вредных для здоровья рисков при работе с ядохимикатами на борту судна. Рекомендованы эффективные меры профилактики и предупреждения рисков несчастных случаев и профессиональных заболеваний при перевозках фумигированных грузов.

Ключевые слова: фумигированные грузы, перевозка в рейсе, условия труда, риски, опасные и вредные факторы, меры профилактики, сохранения жизни и здоровья фумигаторов и моряков.

Реферат. Белобров Е. П., Бадюк Н. С., Рангаева Г. О. **УМОВИ ПРАЦІ ТА РИЗИКИ МОРСЬКИХ ФУМІГАТОРІВ І ЧЛЕНІВ ЕКІПАЖУ ПРИ ФУМІГАЦІЇ ВАНТАЖІВ У ТРЮМАХ СУДНІВ.** Науково-дослідна робота присвячена проблемі, яка практично не вирішується вирішується у морської медицині в Україні по вивченню умов праці, професійної небезпечних та шкідливих факторів морських фумігаторів вантажів та членів екіпажів судів-зерновозів при виконанні фумігації та перевезенні небезпечних підкарантинних вантажів фумігованих фосфіном у трюмах судів протягом рейсу. Надана докладна характеристика поширеного складу небезпечних для здоров'я та шкідливих ризиків праці з отрутофумігантами на борту судна. Показані ефективні міри профілактики та попередження ризиків нещасливих випадків та професійних захворювань при фумігації та перевезенні фумігованих вантажів.

Ключові слова: фуміговані вантажі, перевезення у рейсі, умови праці, ризики, небезпечні та шкідливі фактори праці, міри профілактики, збереження життя та здоров'я фумігаторів та моряків.

Актуальность. Медико-социальная и эколого-гигиеническая проблема оздоровления условий труда, сохранения профессионального здоровья и трудового потенциала, промышленных предприятиях, сельском хозяйстве и транспорте, как показатель безопасности жизнедеятельности, остается быть одной из важных общественных проблем Украины [1]. Поступательное развитие сельскохозяйственной отрасли страны обеспечивает не только сбор зерновых культур в объеме десятков миллионов тонн в год, но и является основным видом сохранения хлебных запасов, экспорта зерновых грузов, вывозимых через морские порты. В 2018-2019 маркетинговом году экспорт зерна превысил 50 млн. тонн и вывел Украину на 2 место среди мировых экспортеров зерновых грузов [2]. В соответствии с требованиями отечественных и международных документов хранение товаров зерновых, масличных культур и хлебных запасов в сельском хозяйстве (Закон Украины «О карантине растений»), как и экспортная транспортировка на морских судах всех видов подкарантинных грузов требуют (Закон Украины «О карантине растений» UN FAO, IMO MSC 1/ Circ. 1264, 2008) обязательного обезвреживания от вредителей, фумигации, чрезвычайно опасными ядовитыми фумигантами на основе фосфина (4.3 и 6.1 класса опасности по IMSBC Code – пожароопасные и ядовитые вещества), что сопровождалось острыми отравлениями со смертельным исходом членов экипажей [3]. Научные исследования по данной проблеме были направлены, в основном, на изучении причин несчастных случаев и улучшения технологий фумигации на судах в рейсе. В Украине плохо урегулированы вопросы безопасности фумигации на борту, а вопросам изучения условий, охраны труда и рисков фумигаторов и моряков при фумигации зерновых и других подкарантинных грузов на судах в морских грузов и при перевозках фумигированных грузов в рейсах, в нашей стране, за редким исключением, не уделяется должного внимания [4, 5, 6, 7].

Цель исследования: провести комплексные медико-социальные и эколого-гигиенические исследования по изучению условий труда и рисков здоровью при

проведении работ по фумигации работниками морских фумигационных отрядов и моряков судов-зерновозов при перевозке фумигированных грузов в трюмах судов в плавании; обосновать и разработать профилактические мероприятия по защите от рисков работающего персонала морских фумигаторов на судах в портах и моряков в плавании.

Материалы и методы исследований Комплексные гигиенические, медико-социальные и эколого-гигиенические исследования проводились на базах морских фумигационных отрядов в портах Керчь, Ильичевск, Одесса, Южный, Николаев. Оценку условий труда, охраны здоровья, обеспечение безопасности и предупреждение рисков несчастных случаев моряков проводили с учетом рекомендаций Стандарта А 4.3, Руководящего принципа В 4.3.1. Конвенции 2006 года о охране труда в морском судоходстве (MCL-2006). Гигиеническая оценка вредных факторов условий труда на рабочих местах проводилась в круглосуточном и сменном режимах по общепринятым методикам [8] с изучением состояния погоды (штиль, ветер, солнечная инсоляция, осадки), микроклимата (температура и скорость движения воздуха, влажность), степени загрязнения зерновой и масличных культур пылью (весовым методом и способом лазерных счетчиков аэрозольных частиц), а также загазованность воздуха ядовитыми компонентами фумигационных препаратов (с применением индикаторных трубок, переносных приборов электрохимического (Тоху-Про, США). Анкетирование по самооценке условий труда проводилось по разработанному вопроснику среди работников фумигационных отрядов. Анкетируемые оценивали по рискам воздействия основных опасных и вредных факторов производственной среды на рабочих местах фумигаторов морских грузов и моряков. (зерновая пыль, ядовитые фумигационные газы фосфина, повышенная температура, высокая солнечная иррадиация, повышенная скорость движения воздуха, повышенная влажность, волнение моря, укачивание, низкая освещенность амбаров зернохранилищ и силосов, недостаток освещения в грузовых трюмах в ночное время, тяжелый физический труд, нервно-напряженный труд, зерновые вредители и микроорганизмы). Исследования состояния здоровья работников фумигационных отрядов проводили по разработанной нами Анкете самооценки состояния здоровья всех опрошенных. Полученные результаты исследования анкетирования обрабатывались методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета программ РС [9].

Результаты работы и их обсуждение. Как показали материалы исследований, понятие риска применительно практики морской фумигации грузов заключается в установлении предельно допустимых величин, обусловленных необходимостью внедрения современных технологий фумигации зерновых и других карантинных грузов на судах, применения средств индивидуальной защиты от воздействия опасных и вредных факторов риска, разработки требований безопасности к применяемым технологиям, ядохимикатам и оборудованию, а также ограничений, связанных с условиями труда, сохранением жизни, здоровья фумигаторов, моряков и состоянием морской и окружающей среды. .

В журнале «Sea Review» Морского института Украины в статье «Зоны риска на борту судов определены» представлены подробные данные Департамента Британского Клуба взаимного страхования (P&I Clab) и Департамента медицинского страхования с описанием наиболее вероятных рисков для моряков и изложенных в изданной ими брошюре. К ним относятся: опасность поскользнуться, упасть и получить тяжелые травмы, работа моряков в закрытых пространствах судна, швартовые операции с лоцманом, потеря электроснабжения («обесточивание») судна, нарушение психологического здоровья. Например, при падении на судне, каждый третий случай, который приводит к получению травм среди плавсостава, происходит из-за падения. За последние 10 лет падения стоили Клубу \$ 155 миллионов. Несчастные случаи со швартовым оборудованием за последние 20 лет нанесли травмы многим морякам и стоили Британскому Клубу 34 миллиона [10].

Практика проведения фумигационных работ на судне по обеззараживанию от вредителей зерновых грузов в рейсе, показала, что на судах в обычных эксплуатационных условиях фумигации как для морских фумигаторов, так и для членов экипажей характерен **предельно-допустимый риск** – т.е. максимальный риск вероятности воздействия опасности, который не должен превышать, за последние, несмотря на ожидаемый результат. При аварийных утечках ядовитого газа фосфина из трюмов только для экипажей морских судов, занятых перевозкой опасных фумигированных в рейсе подкарантинных грузов свойственен **чрезмерный риск** – характеризующийся исключительно высоким

уровнем возможной реализации опасности, который в большинстве случаев приводит к аварийным и негативным последствиям. Например, массовые отравления моряков фумигационным газом фосфином на борту судов «Shachtar», «Roksolana-1», «St. Stephan», «Trady Unity» в портах Украины, «Nefrit» в портах Кот Д'Вуар, «Ulus Sky» в России, привели к госпитализации около 20 иностранных моряков со смертельным исходом и большими необоснованными финансовыми потерями, исчисляемым сотнями тысяч долларов.

Результаты проведенных многолетних наблюдений, научно исследовательских работ и данные расследований несчастных случаев при перевозках фумигированных подкарантинных грузов на судах балкерного флота позволяют не только систематизировать и описать следующие, наиболее вероятные, риски для работников фумигационных отрядов при проведении фумигационных работ на борту судна, но и предложить конкретные рекомендации по устранению или минимизации следующих рисков.

Риск падения за борт и утопления

Среди опасных многофакторных (более 20 факторов) специфических и вредных условий труда морских фумигаторов при проведении работ по обеззараживанию (фумигации) подкарантинных грузов на судах, риск падения за борт и утопления занимает одно из ведущих мест при работе на грузовой палубе и в трюмах, особенно на малотоннажных судах типа «река-море». Риск падения за борт, вне зависимости от величины судна, значительно возрастает при мокрой палубе, большого количества россыпи зерна, зернобобовых грузов, зерновой (мучной) пыли на мокрой палубе, а главное, при несоблюдении требований по охране труда и отсутствию специальной обуви у фумигаторов, особенно у лиц не обученных правилам морской фумигации грузов (IMO MSC, MLC-2006) на суда и в портах в осенней - зимний и весенний период года. В последние годы кривая роста опасности риска падения за борт и утопления среди морских фумигаторов связана с рейдовой доставкой фумигаторов и перевозкой ядохимиатов на маломерных судах портофлота для проведения фумигации грузов на судах-зерновозах балкерного флота на глубоководных открытых рейдах портов Южный, Черноморск, Николаев, Очаков. Для снижения риска падений за борт и утоплений фумигаторов Центром «Морская фумигация грузов Морского института Украины разработаны программы обучения безопасности рейдовых перевозок ядохимиатов на судах портофлота в сопровождении в фумигаторов, по безопасности фумигации на большегрузных судах-зерновозах на открытых рейдах и определены дополнительно СИЗ с включением в снабжение фумигационного отряда спасательных жилетов, сигнальных свистков, аварийно-защитных сеток.

Риск утопления в зерне трюмов

Сопровождает каждую фумигацию зерна со свойствами повышенной текучести и слабого сцепления зерне в трюме на судах, имеющих после загрузки карманы «под мурадами» в непосредственной близости от комингса трюма, где возникает опасность полного погружения фумигатора в зерновую массу с последующим наступлением асфиксии и смерти. К мерам по предупреждению следует отнести. Технологические требования проведения закладки фумигационных препаратов в толщу зерна на расстоянии не ближе 1,5 метра от комингса трюма, а главное постоянный контроль со стороны самого фумигатора, а также между собой надежная профилактика риска несчастных случаев.

Риск опасности закрытых пространств

При осмотре фумигаторами готовности судна к перевозке опасных фумигированных грузов, в частности, судовых помещений граничащими с грузовыми трюмами (коффердамы, длительно невентилируемые отсеки и помещения, подтрюмный коридор систем и др.) всегда сопряжено с риском несчастного случая, тяжелых травм, опасностью удушья (асфиксии) и смерти пострадавшего. Если не контролировать работу фумигаторов в закрытом помещении можно получить серьезную или смертельную травму.

К превентивным способам контроля относится обязательная проверка атмосферы перед входом в помещение на содержание кислорода. Снабжение фумигатора свистком. Запрещение посещения фумигаторами помещений без сопровождения члена экипажа, надзор за работой руководителя фумигационных работ.

Риск падения на грузовой палубе

Отличительной характеристикой условий труда фумигаторов морских грузов и моряков является работа на практически гладких металлических поверхностях грузовой

палубы, палуб межтрюмных пространств и на крышках грузовых трюмов, покрытых слоем россыпи зерна, зернобобовых, гороха, семян, пыли. Отсутствие у персонала специальной обуви с глубоким протектором на подошве при передвижении по палубе значительно увеличивает риск скольжения, потери устойчивости, падения и серьезных травм. Ухудшения условий труда и увеличение риска опасности падения, особенно фумигаторов, значительно возрастает при переноске тяжелых ящиков с ядохимикатами и отходами тары на влажной палубе, крышках трюмов, засорения остатками зерна и пылью перевозимых грузов.

Самым эффективным профилактическим средством риска падения на грузовой палубе является применение сапог с глубоким более 1,5 см протектором на подошве.

Риск падения с вертикальных трапов в трюмах и за бортом судна

Основной риск падения морских фумигаторов с вертикальных трапов при подготовке зерновых грузов к фумигации и перевозке их в трюмах судна, в среде ядовитого фумигационного газа фосфина, связан с производственной необходимостью частых спусков и подъемов в полу/частично загруженные трюма. Однако, наиболее вероятный риск падения фумигаторов с вертикальных трапов, связан с рабочими операциями при установке оборудования системы рециркуляции в пустых трюмах судна: спуск фумигаторов в трюм и подъем из трюма, размещение и крепление вертикальных рециркуляционных труб к вертикальным трапам, включая «австралийские трапы», размещение и крепление к вертикальному трапу схода людей в трюм электровентиляторов. Работа на вертикальных трапах относится к подготовительным фумигационным работам, к которым предъявляются дополнительные (повышенные) требования безопасности труда. К работам на вертикальных трапах также относятся подъем и спуск фумигаторов по шторм-трапу для подъема/спуска персонала на палубу крупнотоннажных судов, стоящих на портовых рейдах. Работы в трюмах на вертикальных трапах проводятся морским фумигаторам только с разрешения капитана судна, ответственность за безопасное их выполнение возлагается на руководителя фумигационных работ, обученным на курсах правилам морской фумигации грузов.

Риск отравления фосфином фумигаторов грузов. Наиболее часто опасностью риска острого отравления фосфином фумигаторов связана при заправке таблетками фосфида алюминия «Фостоксин» фумисливов на грузовой палубе перед размещением их в зерне трюма судна. Так, в 2016 году при проведении работ по приготовлению фумисливов на одном из балкеров «панамакс» в порту Черноморск морской фумигатор, работая на грузовой палубе между трюмами, пренебрегая требованиями безопасности, пользуясь нештатным противогазом (без соответствующего фильтра), не имея газоанализатора, халатно, одновременно вскрыл большое количество банок с ядохимикатами, подвергся «газовой атаке», получив острое отравление фосфином. В этом же порту на другом судне при фумигации кукурузы фумигаторы получили отравления фосфином при использовании запрещенных методов распределения таблеток ядохимикатов в зерне, вскрывая банки с ядохимикатами, пересыпая в открытые ведра и опуская фумиганты в трюма судна с использованием лифта. Трагедии удалось избежать благодаря своевременной и квалифицированной домедицинской помощи одного из руководителей фумотряда с использованием специальных аптечек при отравлении фосфином на борту судна.

Риск отравления фосфином членов экипажа

Случаи аварийных морских происшествий на судах по вине фумигаторов, сопровождаемые массовыми отравлениями со смертельным исходом членов экипажей фумигационным газом фосфином не только на судах типа «река-море», но и современных судах балкерного флота типа «панамакс», «кейпсайз» напрямую связаны с отсутствием обучения и компетентности персонала фумигационных отрядов, а также низкой профессиональной подготовкой командного и рядового состава судов, недостаточной подготовкой инспекторов служб капитанов портов, PSC, по международным правилам морской фумигации грузов в пути следования. Подобные инциденты всегда сопровождаются трагическими последствиями отравлений, часто со смертельным исходом, длительным и дорогим лечением пострадавших моряков, выводом судна из эксплуатации, непроизводительными финансовыми убытками.

Для сведения подобных рисков к минимуму необходимо выполнить ряд следующих рекомендаций:

- согласно требованиям ИМО капитану судна, его помощникам и боцману пройти

обучение на курсах по морской фумигации грузов;

- запретить вход на судно для фумигации грузов работникам фумотрядов, не прошедших обучение по правилам морской фумигации грузов на режимных территориях портов и морских судов и не имеющих соответствующих сертификатов на украинском и английском языках;

- перед выполнением рейса по перевозке фумигированных в транзите грузов иметь на судне штатное оборудование средств газоанализа, газозащиты от фосфина и аптечку при отравлении фосфином на борту судна;

- выделенным капитаном членов экипажа, ответственных за проведение фумигации груза в рейсе, пройти инструктаж у компетентных фумигаторов морских грузов морского фумотряда по правилам замеров фосфина в воздухе (газоанализатор с набором индикаторных трубок), использования средств защиты органов дыхания (панорамные газ-маски с фильтром) и оказания домедицинской помощи при отравлении фосфином на борту судна;

Риск ожогов при возгорании фумигационных препаратов

Самовозгорание, самопроизвольное возникновение горения свободных таблеток и/или в фумисливах (мешочках) фумигационных препаратов (фосфида алюминия и фосфида магния) 4, 3 класса опасности по (IMDG CODE) в толще подкарантинного груза в результате постепенного накопления тепловыделения, достигающих критического состояния - самовоспламенения. Часто встречающиеся случаи возгорания и пожаров фумигационных препаратов в фумисливах происходят как в период фумигации толщи зерна в трюмах судов, так и при извлечении горящих фумисливов из трюма и размещения их на грузовой палубе. Горение фумисливов сопровождается риском термического (ожоги кожных покровов кистей рук, предплечий) и токсического (угарный газ, фосфористый водород, сажа) воздействия на организм моряков: сильная боль, гиперемия (воспаление), отек кожи, возникновение пузырей, ожоговый шок (ступор, потеря сознания).

Риск биологического действия опасных факторов при фумигации зерновых грузов

Пылевые частицы зерновых грузов, попадая на слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей, вызывают раздражение и развитие воспалительных процессов (конъюнктивиты, трахсорбронхиты). Наряду с механическим воздействием на кожу, которое проявляется в пузырьковых высыпаниях, напоминающих крапивницу и сопровождающихся нестерпимым зудом - «зерновая чесотка», может иметь место биологическое действие: бактериологическое и микотическое поражение с ознобом, сердцебиением, сильной головной болью, головокружением и тошнотой – «зерновая лихорадка». Длительный контакт с зерновой пылью приводит к риску развития легочного заболевания – пневмоконоиоза. У отдельного персонала с повышенной чувствительностью могут развиваться биологически обусловленные аллергические поражения по типу приступов бронхиальной астмы и дерматозов.

Кроме риска биологического воздействия на моряков и морских фумигаторов зерновых грузов, подготовка к перевозке и транспортировка фумигированных кормовых грузов (жмых семян подсолнечника, рапса, кукурузы, хлопчатника) связана с опасным риском поражения организма возбудителями инфекционных болезней группы кишечных патогенных бактерий, вызывающих колибактериоз и сальмонеллез: высокая температура, головная боль, слабость, боли в животе, рвота, понос.

Биологическое действие фумигационного газа фосфористого водорода (фосфина) являющимся преимущественно нервным ядом, поражающим также органы дыхания, печень, почки, желудочно-кишечный тракт.

Поражающее биологическое действие препаратов углекислоты, бромистого метила, четыреххлористого углерода и сероуглерода не рассматривается, так как они практически утратили значение как фумиганты для обеззараживания зерновых грузов на флоте.

Риск нарушения психического здоровья

Круглосуточная работа, ненормированный рабочий день, частые рейдовые поездки на судах портофлота для доставки ядохлоридов на крупнотоннажные суда- зерновозы и проведение фумигации в трюмах на открытом рейде. Вредные и экстремальные условия труда, в которых зачастую работают фумигаторы, морских грузов, а особенно моряков в дальнем плавании, вызывают напряженность, усталость, частые отрывы от семьи и друзей,

снижения работоспособности, ухудшение психофизиологического состояния и, как результат, появление признаков ухудшения психического здоровья фумигаторов морских грузов и моряков при перевозке фумигированных фосфином подкарантинных насыпных грузов.

Риск воздействия на фумигаторов грузов волнения моря и «морской болезни»

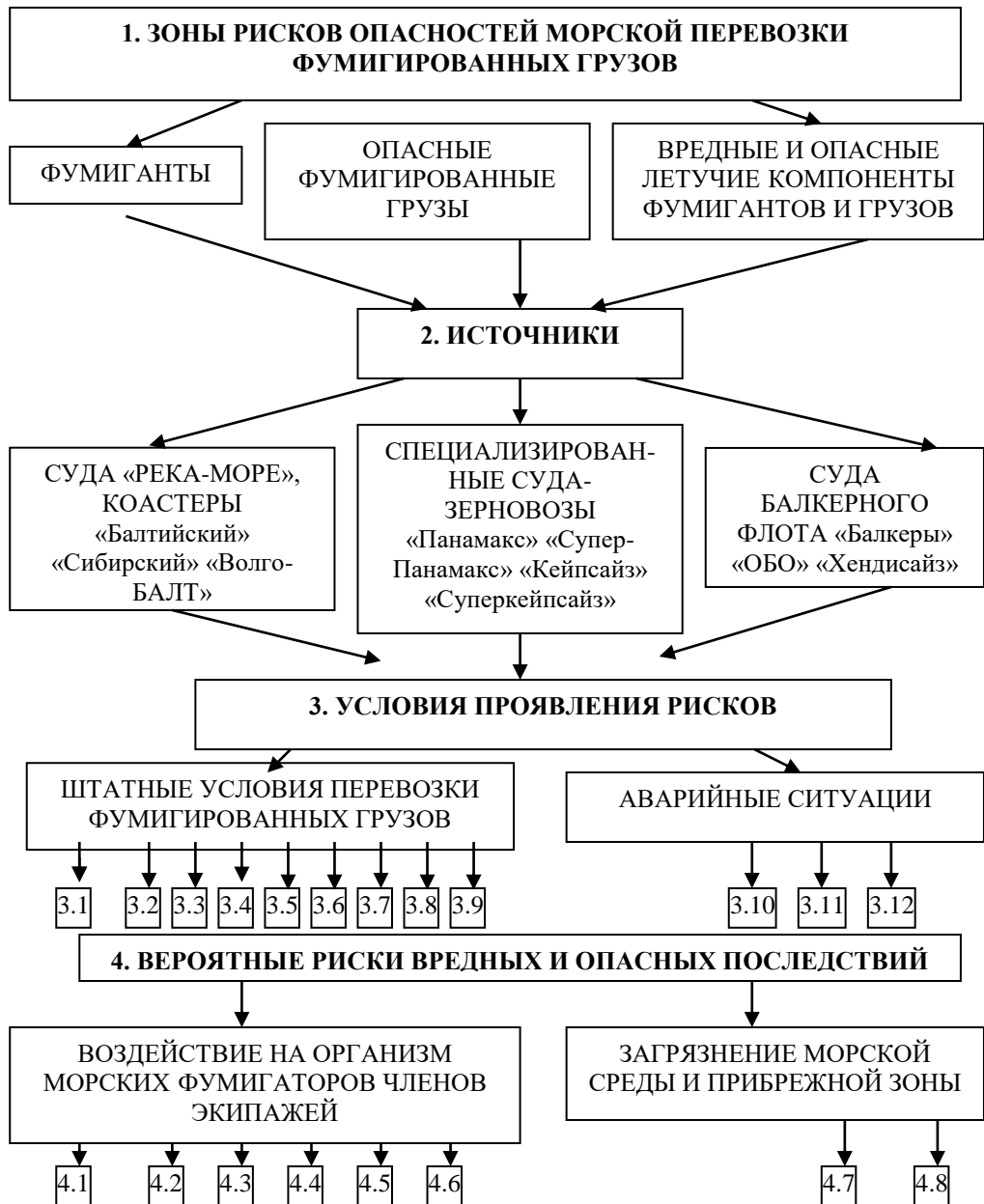
Выраженное увеличение грузопотока экспортного зерна, исчисляемого более 44 млн. тонн в год, проходящего через порты Украины потребовало не только привлечение крупнотоннажных (120-180 тысяч тонн грузоемкости) с большой проходной осадкой судов-зерновозов балкерного флота, в корне изменить инфраструктуру и логистику загрузки /догрузки их на открытом рейде, но и применить новые технологии фумигации зерна на судах, стоящих на рейде в ожидании обработки грузов ядохимикатами перед рейсом. Это в свою очередь заставило морские фумигационные отряды внести новый, необычный для них, этап технологии – рейдовую доставку ядохимикатов на рейдовых судах портофлота.

В период рейдовой перевозки ядохимикатов фумигаторы, как береговых работников, подвергаются на протяжении 2-8 часов перехода воздействию ветра, волн, бортовой и килевой качки судна, которые сопровождаются всеми признаками «морской болезни»: состояние торможения, урчается пульс, изменяется АД, появляется вялость, апатия, тошнота, рвота, холодный пот, головная боль, головокружение, потеря трудоспособности. В общем все симптомы запрещающие проведение работ по фумигации с применением чрезвычайно опасных фумигационных газов. Все признаки болезни быстро исчезают после прекращения качки судна.

Результаты проведенных исследований условий труда фумигаторов и моряков позволили систематизировать перечисленные опасные и вредные для здоровья факторы и дать подробную оценку зон рисков морских фумигаторов и членов экипажей судов в период подготовки (фумигации) к перевозке и фумигации в трюмах судна зерновых, кормовых, масличных и лесных грузов в транзите и разработать подробную схему условий труда и зон рисков опасного и вредного воздействия при морской фумигации грузов в штатных условиях и при аварийных ситуациях, которая представлена на рисунке 1.

Один из самых эффективных путей уменьшения зон рисков – предотвращение потерь. Из имеющихся альтернативных путей (обучение, повышение квалификации фумигаторов, технико-технологические и организационные нововведения, усиление контроля над условиями труда) выбирают те, что обещают максимум результатов по предупреждению производственного травматизма, острых отравлений, сохранения жизни и здоровья. Следовательно, для снижения рисков при проведении фумигационных работ на борту судна необходимо выполнение комплекса мероприятий «Руководства по управлению рисками», охватывающих все стороны технологического процесса морской фумигации при подготовке подкарантинных зерновых, кормовых, сельскохозяйственных и лесных грузов к перевозке их в трюмах в среде чрезвычайно опасного ядовитого газа фосфина в пути следования.

Выводы. Учитывая вышеизложенное, а также рекомендаций Стандарта А4.3, Руководящего принципа В 4.3.1. MCL-2006, оценка охраны, условий труда и рисков морских фумигаторов и членов экипажей судов и снижение воздействия опасных внешних факторов при фумигации в порту и перевозках фумигированных фосфином грузов в рейсе, должны осуществляться с учетом разработанной схемы рисков и последствий физического характера, в том числе связанных с ручной обработкой грузов чрезвычайно опасными таблетированными ядохимикатами в трюмах 4.3, 6.1 класса опасности по IMSBC CODE, а также воздействия химических (фумигационный ядовитый газ фосфин) и биологических (бактерии, грибки, вирусы, кишечные палочки) веществ, последствий психологического характера для гигиены труда, последствий напряженности и усталости для физического и психологического состояния здоровья, а также риска несчастных случаев (отравлений) в судовых условиях рейса.



- 3.1 Падения за борт и утопления
 3.2 Утопление в зерне
 3.3 Опасность закрытых помещений
 3.4 Падения и серьезных травм на грузовой палубе
 3.5 Падение с вертикальных трапов в трюме за бортом судна
 3.6 Отравление фосфином морских фумигаторов
 3.7 Биологического действия зерновых грузов
 3.8 Морская болезнь фумигаторов
 3.9 Нарушение психического состояния
 3.10 Отравления моряков при утечках фосфина из трюмов
 3.11 Травмы и отравления при взрывах фосфина
 3.12 Ожоги при пожарах фумигантов в трюмах

- 4.1 Острые отравления фосфином
 4.2 Массовые отравления и смерть
 4.3 Тяжелые травмы головы и тела
 4.4 Заболевания
 4.5 Снижение адаптационных и иммунных сил организма
 4.6 Предпатология
 4.7 Опасное попадание ядохимикатов и отходов тары в море
 4.8 Опасные последствия действия тары и отходов препаратов

Рисунок. Схема рисков опасности фумигации грузов и морской перевозки их на судах в рейсе в штатных условиях и при аварийных ситуациях

Литература

1. Кундієв Ю.І. Професійне здоров'я в Україні його роль у збереженні трудового потенціалу / Ю.І.Кундієв, І.М. Транхтенберг, В.І. Чернюк, А.М.Нагорна // Гігієнічна наука та практика сучасної реалії: Матеріали XV з їзду гігієністів України. 20-21 вересня 2012 року (Львів). – Львів: Друк. ЛМНУ ім. Д. Галіцького, 2012. С. 8-13.
2. Белобров Е.П. Эффективность и безопасность перспективных технологий газобаллонной фумигации фосфином зерновых, масличных, кормовых и лесных грузов на судах / Е.П. Белобров, А.А. Голиков, А.В. Рангаев, В.М. Курбанов, П.Е. Колычев // Транспортні технології (морський та річковий флот) інфраструктура, судноплавство, перевезення, автоматизація: Наукове видання. Матеріали науково-технічної конференції. 15-16 листопада 2018 року (Одеса). – Одеса; НУ «Одеська морська академія», 2018. С. 32-35.
3. Белобров Е.П., Цвигун Е.М. Вместо вредителей – отравили экипаж // “Охрана труда. Медицина труда”, № 5 (191), 2010, С.49-50.
4. Скоробогатов А., Перепелица А. В Украине плохо урегулированы вопросы фумигации на борту// Порты Украины , № 4 (156), май 2016. с. 60-62.
5. Shafran L.M., Sidorenko S.G., Golikova V.V., Zukov W. Role of fumigation in labour conditions characteristic of the grain transport conveyor workers// Journal of Education, Health and Sport. Formerly Journal of Health Sciences/ Vol 5 No 10 2015. P 373-385.
6. Белобров Е.П., Сидоренко С.Г. Гігієнічні особливості умов праці робітників морських та сільгосподарських фумігаційних загонів. Вісник морської медицини, № 4 (69), жовтень-грудень, 2015. С.101-111.
7. Белобров Е.П. Сравнительная оценка показателей здоровья работников сельскохозяйственных, береговых и морских фумигационных отрядов в зависимости от условий труда / Белобров Е.П., Подберезняк Т.В., Рангаев А.В., Курбанов В.М., Сидоренко С.Г. и др. // Бюллетень XIII чтений им. В.В. Подвысоцкого. – Одесса, 2014. – С. 48-50.
8. Гігієна праці (методи досліджень та санітарно епідеміологічного нагляду) / За ред. А.М. Шевченко, О.П. Яворівського. – Вінниця: Нова книга. – 2005. – 526 с.
9. Лапач С.Н. Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К. МОРИОН, 2000. – 320 с.
10. Белобров Е.П. Зоны риска фумигаторов и моряков при проведении обеззараживания грузов на борту судна/ Международный морской журнал «Sea Review the Nautical Institute », № 4 (72) 2018. С.8-10.

References:

1. Kundiev Yu.I. Professional Health in Ukraine Its Role in Preserving Labor Potential / Yu.I.Kundiev, I.M. Tranchtenberg, B.I. Chernyuk, AMNagorna // Hygienic science and practice of modern realities: Materials XV on the ride of hygienists of Ukraine. September 20-21, 2012 (Lviv). - Lviv: Print. Lviv State University D. Galitsky, 2012. p. 8-13.
2. Belobrov E.P. Efficiency and safety of promising technologies of gas balloon fumigation with phosphine of grain, oilseeds, fodder and timber cargo on ships / E.P. Belobrov, A.A. Golikov, A.V. Rangayev, V.M. Kurbanov, P.E. Kolychev // Transport technologies (sea and a riot fleet) infrastructure, ship navigation, transport, automation: Naukova vidannya. Materials of science and technology conferences. 15-16 leaf fall 2018 rock (Odessa). - Odes; The National University “Odeska Morskaya Academy”, 2018. p. 32-35.
3. Belobrov, E.P., Tsvigun, E.M. Instead of pests - the crew was poisoned // “Labor protection. Occupational Medicine”, No. 5 (191), 2010, P.49-50.
4. Skorobogatov A., Perepelitsa A. In Ukraine, the issues of fumigation on board are poorly regulated // Ports of Ukraine, № 4 (156), May 2016. p
5. Shafran L.M., Sidorenko S.G., Golikova V.V., Zukov W. Role of fumigation in labour conditions characteristic of the grain transport conveyor workers// Journal of Education, Health and Sport. Formerly Journal of Health Sciences. - 2015. - Vol 5, No 10. - P 373-385.
6. Belobrov Ye.P., Sidorenko S.G. Hygienic features of working conditions of workers of marine and agricultural fumigation units. Journal of Marine Medicine, No. 4 (69), October-December, 2015. P.101-111.
7. Belobrov E.P. Comparative assessment of the health indicators of workers in agricultural, coastal and marine fumigation units depending on working conditions / Belobrov EP, Podberезnyak TV, Rangayev AV, Kurbanov V.M. , Sidorenko S.G. et al. // Bulletin XIII of the

Readings. V.V. Podvysotskogo. - Odessa, 2014. - P. 48-50.

8. Hygiene of Labor (Methods of Research and Sanitary Epidemiological Surveillance) / Ed. AM Shevchenko, O.P., Yavorivsky. - Vinnitsa: New book. - 2005 - 526 p.

9. Lapach S.N. Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. - K. MORION, 2000. - 320 p.

10. Belobrov E.P. Risk areas of fumigators and seafarers during the disinfection of cargo on board a vessel / International Sea Journal Sea Review the Nautical Institute, No. 4 (72) 2018. P.8-10.

Робота надійшла в редакцію 04.04.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616 – 089.5 – 031.81/037

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267063>

I. С. Полінчук, Є. Ю. Гардубей, І. М. Полінчук, Ю. В. Сидорко

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ БЕЗПЕКИ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

Одеський національний медичний університет
КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша»

Summary. Polinchuk I. S., Hardubey Ye. Yu., Polinchuk I. M., Sidorko Yu. V. **ELECTROPHYSIOLOGICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL MARKERS OF GENERAL ANESTHESIA SECURITY.** – Ye. Ye. Karabelesh Kherson Municipal Clinical Hospital, Ukraine; e-mail: licar1965@ukr.net. To increase safety of anesthetic management of surgical interventions is an important purpose of modern medical science. All drugs for general anesthesia adversely affect the higher (cognitive) brain functions of patients. They cause the development of postoperative cognitive dysfunction (POKD). The rate of cognitive function recovery was studied using different general anesthesia regimens. To study the level of higher mental functions psychometric test "Exception superfluous" was used. Electrical activity of brains was investigated with the use of electroencephalography. The best results have been obtained at low-flow inhalation anesthesia with sevoflurane.

Key words: anaesthesiology, patientsafety, postoperative cognitive dysfunction, electroencephalography.

Реферат. Полінчук І. С., Гардубей Е. Ю., Полінчук І. М., Сидорко Ю. В. **ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ.** Важной задачей современной медицинской науки является повышение безопасности анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств. Все препараты для общей анестезии в той или иной мере отрицательно влияют на высшие психические (когнитивные) функции головного мозга пациентов. Именно их влияние считается одной из главных причин развития послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Изучена скорость восстановления когнитивных функций при применении различных схем общей анестезии. Для изучения уровня высших психических функций был использован психометрический тест «Исключение лишнего». Биоэлектрическая активность головного мозга исследовалась методом электроэнцефалографии (ЭЭГ). Наилучшие результаты получены при проведении низкотоковой (low-flow) ингаляционной анестезии с применением севофлурана.

Ключевые слова: анестезиология, безопасность пациентов, послеоперационная когнитивная дисфункция, электроэнцефалография.

Реферат. Полінчук І. С., Гардубей Є. Ю., Полінчук І. М., Сидорко Ю. В. **ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ БЕЗПЕКИ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ.** Важливим завданням сучасної медичної науки є підвищення безпеки анестезіологічного забезпечення оперативних втручань. Всі препарати для загальної анестезії, в більшій або меншій мірі, негативно впливають на вищі психічні (когнітивні) функції головного мозку пацієнтів. Саме їх дія вважається однією з основних причин розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД). Вивчена швидкість відновлення когнітивних функцій при використанні різноманітних схем загальної анестезії. Для вивчення рівня вищих психічних функцій був використаний психометричний тест «Виключення зайвого». Також досліджувалась біоелектрична активність головного мозку під час оперативного втручання та у післяопераційному періоді методом електроенцефалографії (ЕЕГ). Найбільш позитивні результати отримані при проведенні низько поточної (low-flow) інгаляційної анестезії з використанням севофлурану.

Ключові слова: анестезіологія, безпека пацієнта, післяопераційна когнітивна дисфункція, електроенцефалографія.

Актуальність. Поняття «безпеки» в анестезіологічній практиці є дуже багатограним. Його невід'ємними складовими є фізичний, психофізіологічний (когнітивний), психологічний, інфекційний та деякі інші компоненти. В жодному розділі практичної медицини не використовуються такі фармакологічні засоби, які можуть миттєво змінити гомеостаз організму пацієнта. Разом з тим, «слідові» ефекти дії препаратів для загальної анестезії у вигляді розладів вищих психічних функцій, які прийнято називати післяопераційною когнітивною дисфункцією (ПОКД), можуть зберігатись декілька місяців і навіть років після завершення оперативного втручання [1-9]. Залишається відкритим питання про “ідеальний” препарат для загальної анестезії, який повинен відповідати наступним вимогам: швидкий початок дії, висока ефективність, метаболізм без утворення токсичних продуктів, швидке видалення із тканин організму. За наслідками впливу на центральну нервову систему (ЦНС) дію препаратів для загальної анестезії можна прирівняти до гострої церебральної недостатності незалежно від причин, які її викликали (травматичне пошкодження, ішемія, гіпоксія, нейроінфекція, нейротоксини) [6, 10]. Адже патогенетичні механізми при цих явищах багато в чому спільні. В залежності від важкості і локалізації нейронального пошкодження, його наслідки можуть зберігатись тривалий час у вигляді неврологічного і/або когнітивного дефіциту [10, 11]. Неврологічні порушення, причиною яких є грубі розлади функціонування різних мозкових центрів, у віддаленому періоді можуть зберігатись у вигляді зниження сенсорного сприйняття, гіперкінезів, спастичних парезів, гіперреактивності різних рефлексів аж до епілептиформних нападів. При негрубих ураженнях ЦНС, коли “зовнішні” неврологічні симптоми відсутні, можуть порушуватись саме когнітивні функції, якими прийнято називати найбільш складну пізнавальну діяльність головного мозку, що відповідає за процеси взаємодії людини з оточуючим світом. Саме цим типом пошкодження ЦНС характеризуються препарати для загальної анестезії [12].

Мета роботи- підвищення безпеки анестезіологічного забезпечення оперативних втручань шляхом вибору найбільш оптимальних варіантів загальної анестезії в контексті відновлення психофізіологічних функцій (ПФФ) та біоелектричної активності головного мозку у післяопераційному періоді. Для досягнення цієї мети поставлені наступні завдання: а) вивчити швидкість відновлення ПФФ пацієнтів у післяопераційному періоді при різних схемах загальної анестезії з використанням пропофолу, тіопенталу натрію, кетаміну, а також низькопоточної (low-flow) інгаляційної анестезії з використанням севофлурану; б) дослідити рівень біоелектричної активності головного мозку в періопераційному періоді методом електроенцефалографії (ЕЕГ) при різних схемах загальної анестезії.

Матеріали та методи. Дослідження було виконане в два етапи на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша». На першому етапі (2008-2010 рр.) до проведеного дослідження було

залучено 67 пацієнтів віком від 21 до 64 років, з них: 39 чоловіків (58,21 %) та 28 жінок (41,79 %), яким були виконані венектомії при варикозній хворобі поверхневих вен нижніх кінцівок (43 пацієнти – 64,18 %), герніопластики при неускладнених грижах передньої черевної стінки (24 пацієнти – 35,82 %) під загальною анестезією з використанням пропофолу (група I), тіопенталу натрію (група II), кетаміну (група III). Операційний ризик у всіх пацієнтів не перевищував II-й клас за шкалою ASA. За віком, окремими антропометричними показниками, обсягом, характером, тривалістю оперативного втручання та анестезії, ступенем операційного ризику досліджувані групи пацієнтів були однорідними ($p > 0,40$ при усіх порівняннях за результатами дисперсійного аналізу ANOVA і критерію χ^2). Адекватність анестезії оцінювалась на основі клінічних даних (реакція зіниці на світло, рогівковий рефлекс, слезотеча), а також опосередковано, за реакцією системи кровообігу на операційну травму. Для цього, згідно із Гарвардським стандартом, в режимі on-line проводився моніторинг ЧСС, АТ, SatO₂ з пульсоксиметричною кривою, t°С тіла. Рівень ПФФ вивчався за допомогою психометричного тесту “Виключення зайвого”, який характеризує складні когнітивні функції – здатність до узагальнення та абстрагування, на наступних етапах: до операції, через 2, 4, 6 та 24 години після операції). Рівень біоелектричної активності головного мозку визначався методом ЕЕГ (система DX–3000) до операції, під час основного етапу оперативного втручання, через 4 та 24 години після завершення оперативного втручання. Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась за допомогою ліцензійного пакету програм STATISTICA v.6.1. З 2011 року у лікарні впроваджена низькопоточна (low-flow) інгаляційна анестезія з використанням севофлурану. Станом на 01.04.2019 року виконано 2356 таких анестезій. Завданням другого етапу дослідження було вивчення відновлення ПФФ та рівень біоелектричної активності головного мозку в періопераційному періоді методом електроенцефалографії (ЕЕГ) саме при низькопоточній інгаляційній анестезії. До другого етапу дослідження були залучені 37 пацієнтів, віком від 37 до 62 років, які були прооперовані з приводу неускладнених гриж передньої черевної стінки. За гендерним принципом пацієнти розподілились наступним чином: чоловіки – 40,54 % (n = 15), жінки – 59,46 % (n = 22).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження ПФФ за тестом «Виключення зайвого», умови якого передбачають виконання завдань на 100 % (10 із 10 можливих), наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати дослідження ПФФ за тестом “Виключення зайвого”

Період дослідження	Кількість правильно виконаних завдань (M ± m) у групах			
	Група I (n=22)	Група II (n = 22)	Група III (n = 23)	Група IV (n = 37)
До операції	8,83 ± 0,14	8,86 ± 0,18	8,70 ± 0,20	8,69 ± 0,21
Через 2 год.	4,39 ± 0,15*	3,41 ± 0,16*	3,35 ± 0,17*	4,59 ± 0,19*
Через 4 год.	6,65 ± 0,18*	5,05 ± 0,21*	4,13 ± 0,21*	7,10 ± 0,23*
Через 6 год.	7,96 ± 0,15*	6,45 ± 0,23*	6,48 ± 0,22*	8,45 ± 0,21*
Через 24 год.	8,52 ± 0,14*	7,64 ± 0,18*	7,78 ± 0,23*	9,15 ± 0,22*

Примітка: * - $p < 0,05-0,001$ порівняно з доопераційним рівнем за критеріями Стьюдента і Вількоксона

Результати досліджень біоелектричної активності головного мозку в періопераційному періоді методом електроенцефалографії (ЕЕГ) при різних схемах загальної анестезії представлені в таблиці 2.

Результати дослідження за методом ЕЕГ

Період дослідження	Ритм	Амплітуда ритмів головного мозку ($M \pm m$) у підгрупах (мкВ)			
		Група I (n= 22)	Група II (n = 22)	Група III (n = 23)	Група IV (n = 37)
1	2	3	4	5	6
Дооперації	А-ритм	71,73±0,97	69,51±0,78	72,17±1,19	70,83±0,91
	В-ритм	11,73±0,51	9,93±0,43	10,01±0,32	10,81±0,58
	Θ-ритм	1,92±0,31	2,11±0,20	3,19±0,31	1,90±0,27
	Δ-ритм	2,16±0,16	3,05±0,41	2,12±0,18	2,11±0,19
Основний етап	А-ритм	5,11±0,11	4,18±0,18	3,92±0,16	4,14±0,13
	В-ритм	2,09±0,09	3,11±0,11	4,09±0,21	2,97±0,11
	Θ-ритм	79,17±1,42	81,15±2,12	84,98±2,21	80,19±1,51
	Δ-ритм	91,11±2,09	88,81±2,31	93,54±2,97	89,11±1,92
Через4 год.	А-ритм	58,17±0,54	55,61±0,71	54,97±0,93	60,57±0,59
	В-ритм	9,54±0,39	7,85±0,29	8,31±0,41	11,37±0,43
	Θ-ритм	4,92±0,31	3,31±0,20	4,19±0,2,31	3,85±0,37
	Δ-ритм	5,18±0,21	4,95±0,19	5,34±0,27	4,01±0,27
1	2	3	4	5	6
Через24 год.	А-ритм	67,42±0,57	63,71±0,81	62,94±1,28	69,73±0,59
	В-ритм	10,08±0,12	8,91±0,33	9,12±0,14	10,72±0,17
	Θ-ритм	2,13±0,09	2,45±0,14	4,01±0,20	1,98±0,12
	Δ-ритм	1,97±0,15	2,19±0,18	3,94±0,16	1,91±0,18

Висновки

1. Рівень ПФФ та біоелектрична активність мозку у післяопераційному періоді найшвидше відновлювались у групах пацієнтів, яким виконувалась низькопоточна (low-flow) інгаляційна анестезія з використанням севофлурану.

2. Сучасну низькопоточну інгаляційну анестезію можна вважати «золотим» стандартом безпеки пацієнта при виконанні планових оперативних втручань.

Література/References:

1. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study / J. T. Moller, P. Cluitmans, L. S. Rasmussen [et al.] // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351, № 9106. — P. — 857—861.

2. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients / T. Johnson, T. Monk, L. S. Rasmussen [et al.] // *Anesthesiology*. — 2002. — Vol. 96, № 6. — P. 1351—1357.

3. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients / L. S. Rasmussen, T. Johnson, H. M. Kuipers [et al.] // *ActaAnesth. Scand*. — 2003. — Vol. 47, № 3. — P. 260—266.

4. Selwood A. Long term cognitive dysfunction in older people after non-cardiac surgery / A. Selwood, M. Orrell// *Br. Med. J.* — 2004. — Vol. 328. — P. 120 — 121.

5. Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation / L.S. Rasmussen, V. D. Siersma // *ActaAnesth. Scand*. — 2004.— Vol. 48, № 9. — P. 1137—1143.

6. Шнайдер Н.А. Биохимические и молекулярные механизмы патогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции / Н.А. Шнайдер, А.Б. Самлина // *Неврологический журнал*. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 41—47 [Schneider N.A. *Biochemical*

and molecular mechanisms of the pathogenesis of postoperative cognitive dysfunction / N.A. Schneider, A.B. Samlina // *Neurological Journal*. - 2007. - V. 12, № 2. - P. 41-47.].

7. Cottrel J. E. We Care, Therefore We Are: Anesthesia-related Morbidity and Mortality. The 46thRovenstine Lecture / J. E. Cottrel // *Anesthesiology*. — 2008. — Vol. 109, № 3. — P. 377—388.

8. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction / J. Steinmerz, K. B. Christensen, T. Lund [et al.] // *Anaesthesiology*. — 2009. — Vol. 110, № 3. — P. 548—555.

9. Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств / [Большедворов Р.В., Кичин В.В., Федоров С.А., Лихванцев В.В.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2009. — № 3. — С. 20—23 [*Epidemiology of postoperative cognitive disorders / [Bolshedvorov RV, Kichin VV, Fedorov SA, Likhvantsev VV] // Anesthesiology and Resuscitation*. - 2009. - № 3. - P. 20-23].

10. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии : [монография]; под общ.ред. чл. - кор. НАН и АМН Украины, д-ра мед.наук, проф. Л.В. Усенко и д-ра мед. наук, проф. Л.А. Мальцевой. — Том 2. — Днепропетровск : АРТ - ПРЕСС, 2008.— С. 226 — 252 [*Neuro-reanimatology: neuromonitoring, principles of intensive care: [monograph]; under general ed. tsp - cor. NAS and Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dr. med. Sciences, prof. L.V. Usenko and Dr. med. sciences, prof. L.A. Maltseva*. - Volume 2. - Dnepropetrovsk: ART - PRESS, 2008. — P. 226 – 252].

11. Царенко С.В. Когнитивные и эмоциональные последствия критического состояния / С.В. Царенко, О.Р. Добрушина // *Анестезиология и реаниматология*. — 2009. — № 2. — С. 57—60 [*Tsarenko S.V. Cognitive and emotional consequences of a critical state / S.V. Tsarenko, O.R. Dobrushushin // Anesthesiology and Resuscitation*. - 2009. - № 2. - P. 57-60].

12. Rasmussen L. S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention / L. S. Rasmussen // *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology*. — 2006. — Vol. 20, № 2. — P. 315—330.

Робота надійшла в редакцію 17.05.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.89-008.446:004.77]-02-06-07

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267082>

А. М. Столяренко, В. Л. Підлубний

ПСИХОПАТОЛОГІЧНЕ ПІДґРУНТЯ ТА КОМОРБІДНІСТЬ ІГРОВОЇ ІНТЕРНЕТ-ЗАЛЕЖНОСТІ

Запорізький державний медичний університет МОЗ України

Summary. Stolyarenko A. M., Pidlubnyi V. L. **PSYCHOPATHOLOGICAL BASES AND THE COMORBIDITY OF INTERNET GAMING DISORDER.** - *Zaporizhzhia State medical University Ministry of Health of Ukraine*; e-mail: dglylia@gmail.com. The significant prevalence of gaming Internet addiction and the social and medical consequences of the incidence of this disorder determine the actualization of the issue of more detailed and comprehensive research of internet gaming disorder and systematization of scientific ideas about this pathology. Over the decades of research, a wide reservoir of isolated and even mutually exclusive ideas about online gaming addiction has been accumulated, which need to be systematized and analyzed. This paper presents the results of the analysis and systematization of modern ideas about the psychopathological soil and comorbidity of online gaming addiction. In work based on the content

analysis, the most comorbid mental disorders on the internet gaming disorder, as well as social and medical consequences of the internet gaming disorder had established. Particular attention is paid to the issue of co-addictions in the context of online gaming addiction. The factors of the development of the internet gaming disorder, its psychopathological background had considered. The role of comorbid psychiatric disorders, violations in the emotional-volitional sphere, certain types of personality and individual premorbid personality traits, the propensity to group individuals in the gaming community and clans, and the absorbed of the virtual reality, the orientation of the ideological position in the development and support of online game addiction was outlined.

Key words: internet gaming disorder, comorbidity, psychopathology, addict

Реферат. Столяренко А. М., Подлубный В. Л. ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И КОМОРБИДНОСТЬ ИГРОВОЙ ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТИ.

Значительная распространенность игровой интернет-зависимости и социальные и медицинские последствия заболеваемости данным расстройством, обуславливают актуализацию вопроса более детального и всестороннего исследования игровой интернет-зависимости и систематизации научных представлений об этой патологии. За десятилетия исследований накопился широкий пласт разрозненных и даже взаимоисключающих представлений об игровой интернет-зависимости, нуждающихся в систематизации и анализе. В работе представлены результаты анализа и систематизации современных представления о психопатологической почве и коморбидности игровой интернет-зависимости; на основании контент-анализа установлены наиболее коморбидные к игровой интернет-зависимости психические расстройства; систематизированы социальные и медицинские последствия игровой интернет-зависимости. Особое внимание уделено вопросу ко-аддикций в контексте игровой интернет-зависимости. Рассмотрены факторы развития игровой интернет-зависимости, ее психопатологический фон. Определена роль коморбидных психических расстройств, нарушений в эмоционально-волевой сфере, определенных типов личности и отдельных преморбидных качеств личности, склонности к объединению лиц в игровые сообщества и кланы и поглощенность виртуальной реальностью, направленность мировоззренческой позиции в развитии и поддержке игровой интернет-зависимости.

Ключевые слова: игровая интернет-зависимость, коморбидность, психопатология, аддикция

Реферат. Столяренко А. М., Підлубний В. Л. ПСИХОПАТОЛОГІЧНЕ ПІДРУНТЯ ТА КОМОРБІДНІСТЬ ІГРОВОЇ ІНТЕРНЕТ-ЗАЛЕЖНОСТІ.

Значна поширеність ігрової інтернет-залежності та соціальні й медичні наслідки захворюваності на даний розлад, обумовлюють актуалізацію питання більш детального та всебічного дослідження ігрової інтернет-залежності та систематизації наукових уявлень про цю патологію. За десятиріччя досліджень накопичився широкий пласт розрізаних і навіть взаємовиключних уявлень про ігрову інтернет-залежність, які потребують систематизації та аналізу. У даній роботі представлені результати аналізу та систематизації сучасних уявлень щодо психопатологічного підґрунтя та коморбідності ігрової інтернет-залежності. У роботі на підставі контент-аналізу встановлено найбільш коморбідні до ігрової інтернет-залежності психічні розлади. Систематизовані соціальні та медичні наслідки ігрової інтернет-залежності. Особливу увагу приділено питанню ко-адикцій у контексті ігрової інтернет-залежності. Розглянуто фактори розвитку ігрової інтернет залежності, її психопатологічне тло. Окреслено роль коморбідних психічних розладів, порушень у емоційно-вольовій сфері, певних типів особистості та окремих преморбідних якостей особистості, схильності до гуртування осіб у ігрові спільноти та клани та поглиненості віртуальною реальністю, спрямованість світоглядної позиції в розвитку та підтримці ігрової інтернет-залежності.

Ключові слова: ігрова інтернет-залежність, коморбідність, психопатологія, адикція

Актуальність дослідження. У країнах з високим рівнем індустріалізації та тенденціями до розширення доступу населення до мережі Інтернет в останні десятиріччя

загострюється проблема залежності осіб від інтернет-ігор. Проблема досягла настільки високого рівня соціальної та медичної значущості, що ігрова-інтернет залежність була винесена у окрему нозологічну групу психічних розладів [1].

У даний час поширеність ігрової інтернет залежності становить в країнах Східної Азії 5,9 – 18,0%, у країнах Європи – 1,16%, у США – 0,3-1,0% [2, 3].

У контексті зростання кількості хворих на ігрову інтернет-залежність, питання вивчення її клінічних особливостей, предиспозиційних факторів, провокуючих чинників, коморбідності та соціально-медичних наслідків набувають все більшої актуальності [4].

Мета дослідження: проаналізувати та систематизувати сучасні уявлення щодо психопатологічного підґрунтя та коморбідності ігрової інтернет-залежності.

Матеріали та методи дослідження: проведено контент-аналіз наукової літератури за темою дослідження.

Результати дослідження. У даний час виділено спектр психічних розладів, які вважаються коморбідними інтернет-залежності, у тому числі ігровій, це: тривожні та депресивні розлади, синдромом дефіциту уваги та гіперактивність, соціальні фобії та обсесивно-компульсивний розлад [5].

Також, ще з перших досліджень ігрової інтернет-залежності, було відмічено, що вона часто поєднується з біполярним афективним розладом, що стало несподіванкою для наукового світу [6].

Багатьма дослідниками доводиться зв'язок ігрової інтернет-залежності із СДУГ та палінням. Але в той час, коли СДУГ розглядається як один з можливих компонентів психопатологічного тла для виникнення ігрової інтернет-залежності, роль паління у етіопатогенезі ігрової інтернет-залежності остаточно не є доведеною. Припущення, що залежність від нікотину може провокувати залежність від інтернет-ігор є сумнівним. Не виключено, що саме ігрова інтернет-залежність є провокуючим чинником виникнення залежності від тютюнопаління – години, які інтернет-залежні особи проводять перед монітором за грою, призводять до модифікації поведінки хворих у бік механічного паління, або використання нікотину як засобу, здатному змінювати психологічний стан гравців під час гри, або одразу після неї [7].

Деякі автори вважають, що інтернет-ігрова залежність може переходити в хімічні адикції, відзначено її коморбідність з наркоманією. Так, в одному з досліджень, у підлітків, які проходили реабілітацію з приводу залежності від психоактивних речовин, ігрова інтернет-залежність була виявлена в 27%, проти 12% в контрольній групі [8, 9].

Також відомо, що наркоманія та ігрова інтернет-залежність мають взаємо потенціуючий вплив [10].

Дискурс стосовно того, що є первинною залежністю: залежність від наркотичних речовин або ігрова інтернет-залежність є актуальним. Не виключено, що у даному контексті реалізується вищеописаний механізм щодо залежності від тютюнопаління.

Одним з фактором провокування розвитку та підтримки ігрової інтернет-залежності називають гуртування осіб у ігрові спільноти та клани. За даними дослідників, у інтернет-гравців, які перебували у ігрових спільнотах, частіше виявлялися ознаки ігрової інтернет-залежності, ніж у гравців, які грали насамоті. При цьому звертали на себе увагу психологічні особливості залежних від інтернет-ігор осіб, які були членами ігрових товариств: від гравців без ігрової залежності та психічно здорових осіб їх відрізняли імпульсивність, підвищений рівень тривоги, низький самоконтроль та втрата контролю над грошовими витратами на ігри, – фактично, мова йде про порушення у емоційно-вольовій сфері [11].

Вказане патофизиологічне підґрунтя як фактор ризику виникнення ігрової інтернет-залежності збігається з іншими дослідженнями, де у якості обстежуваних виступали діти та підлітки. Окремо слід зазначити, що психопатологічна симптоматика, притаманна залежним від інтернет-ігор, була не характерною не лише для психічно здорових осіб, але й для осіб, залежних від соціальних мереж та інших варіантів інтернет-залежностей [12, 13].

В той же час слід зазначити, що, згідно окремих досліджень, серед осіб, залежних від інтернет-ігор, переважають особи із демонстративним, астено-невротичним та нестійким типами особистості, у поєднанні із гіпотимією, підвищеною конформністю, фрустрованістю, підвищеною вичерпністю психічних процесів [13].

До факторів ризику розвитку ігрової інтернет-залежності відносять також поглиненість віртуальною реальністю і залученість до ігрового процесу [14].

Деякі дослідники вважають, що найбільшу роль у розвитку ігрової інтернет-залежності відіграють світоглядні установки особи. У тих осіб, які дотримуються утилітарних позицій, в тому числі й щодо гри, не надають їй надцінного значення, ризик розвитку ігрової інтернет-залежності мінімальний. Тоді як осіб із ігровою інтернет-залежністю світоглядна позиція неодмінно була пов'язана із гедонізмом та індивідуалізмом [15].

Втім, вплив ігрової інтернет-залежності на хворого, за даними контент-аналізу, не є однозначним.

Згідно наукової літератури, ігрова інтернет-залежність здебільшого має негативні наслідки у вигляді тенденцій до десоціалізації гравців, провокування дисгармонізації у міжособистісних стосунках, порушень харчової поведінки, переважно у вигляді нерегулярності у харчуванні, диссомнічних порушень, зниження концентрації уваги та вже згаданого вище ризику розвитку ко-залежності від психоактивних речовин [16 – 19].

Існують багаторазові вказівки на наявність у залежних від інтернет-ігор осіб підвищеної особистісної тривожності, і ризик того, що дане підвищення є обумовлене впливом інтернет-ігор на психіку та особистість залежної особи є великим [20].

Більшість досліджень вказують на те, що інтернет-ігри негативно впливають на академічну успішність гравців [21].

Але якщо аналізувати успішність у навчанні не у цілому, а розглядати окремі її показники, то можна отримати доволі несподівані дані. Так, масштабне дослідження за Програмою міжнародної оцінки студентів (PISA), яке охоплювало 192000 п'ятнадцятирічних студентів у 22 країнах світу не виявило достовірної відмінності між успішністю респондентів які грали та не грали у відео-ігри за такими напрямками науки як математика та природничі науки, але, відзначило незначне зниження показників успішності у читанні [22].

Окремі дослідження демонструють, що онлайн ігри потенціують розвиток аналітичних здібностей, що побічно підвищує успішність, особливо це помітно в порівнянні з залежністю від соціальних мереж [23].

Більше того, деякі дослідники наполягають, що ігрова залежність взагалі не несе негативних наслідків для гравця, що, без сумніву, є досить спірним твердженням [24].

Висновки. Ігрова інтернет залежність має високу коморбідність до таких психічних розладів як тривожні та депресивні розлади, синдром дефіциту уваги та гіперактивність, соціальні фобії, obsесивно-компульсивний та біполярний афективний розлад. Існує ризик розвинення вторинної адикції до психоактивних речовин на тлі ігрової інтернет-залежності.

До факторів розвитку ігрової інтернет-залежності можуть бути віднесені СДУГ, гуртування осіб у ігрові спільноти та клани, преморбідні якості особистості, такі як імпульсивність, підвищений рівень тривоги, низький самоконтроль, порушення у емоційно-вольовій сфері, демонстративний, астено-невротичний та нестійкий типи особистості, у поєднанні із гіпотимією, підвищеною конформністю, фрустрованістю, схильність до поглиненості віртуальною реальністю і надмірної залученості до ігрового процесу, спрямованість світоглядної позиції на гедонізм та індивідуалізм.

До найрозповсюдженіших наслідків ігрової інтернет-залежності відносять розвиток десоціалізації гравців та дисгармонізації у міжособистісних стосунках, порушень харчової поведінки, переважно у вигляді нерегулярності у харчуванні, диссомнічних порушень, зниження концентрації уваги та академічної успішності гравців, переважно щодо читання, а також розвиток ко-залежностей.

Вищевикладене дозволяє дійти висновку, що проблема ігрової інтернет-залежності, фактори її виникнення та наслідки, незважаючи на багаторічність досліджень і безліч наукових доробок з даної тематики, залишається нерозкритою і потребує подальших досліджень задля поліпшення якості діагностики, тактик лікування та прогнозу.

Література/References:

1. Przybylski A. K., Weinstein N., Murayama K. Internet Gaming Disorder: Investigating the Clinical Relevance of a New Phenomenon // *Am. J. Psychiatry.* – 2017. – №174(3). – P. 230-

2. Cho Y. U., Lee D., Lee J. E., Kim K. H., Lee D. Y., Jung Y. C. Exploratory metabolomics of biomarker identification for the internet gaming disorder in young Korean males. *J. Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* – 2017. – №1057. – P.24–31.
3. J. Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. – 2017. – №1057. – P.24–31.
4. Whang L. S.-M., Lee S., Chang G. Internet Over-Users' Psychological Profiles: A Behavior Sampling Analysis on Internet Addiction // *CyberPsychology & Behavior.* – 2003. – №6 (2). – P. 143.
5. King D. L., Delfabbro P. H., Wu A. M. S., Doh Y. Y., Kuss D. J., Pallesen S., Mentzoni R., Carragher N., Sakuma H. Treatment of Internet gaming disorder: An international systematic review and CONSORT evaluation // *Clin Psychol Rev.* – 2017. №54. – P.123–133.
- 6 González-Bueso V. et al. Association between Internet Gaming Disorder or Pathological Video-Game Use and Comorbid Psychopathology: A Comprehensive Review // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2018. – Т. 15. – №. 4. – С. 668–668.
7. Dejoie J. F. Internet addiction: a different kind of addiction? // *Revue medicale de Liege.* – 2001. – Т. 56. – №. 7. – С. 523–530.
8. Lee H. J., Tran D. D., Morrell H. E. R. Smoking, ADHD, and Problematic Video Game Use: A Structural Modeling Approach // *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking.* – 2018. – Т. 21. – №. 5. – С. 281–286.
9. Старченкова А. М., Урсу А. В., Худяков А. В. Клинический случай коморбидности компьютерной игровой зависимости, употребления синтетических каннабиноидов и шизофрении // *Вестник Ивановской медицинской академии.* – 2016. – Т. 21. – №. 4. – С. 46–49 [*Starchenkova A. M., Ursu A. V., Khudyakov A.V. Clinical case of comorbidity of computer game addiction, use of synthetic cannabinoids and schizophrenia // Herald of the Ivanovo Medical Academy.* - 2016. - Т. 21. - №. 4. - P. 46–49].
10. Paik S. H. et al. Gaming Device Usage Patterns Predict Internet Gaming Disorder: Comparison across Different Gaming Device Usage Patterns // *International journal of environmental research and public health.* – 2017. – Т. 14. – №. 12. – С. 1512.
11. Pontes H. M. Investigating the differential effects of social networking site addiction and Internet gaming disorder on psychological health // *J. Behav. Addict.* – 2017. – 6(4). P. 601–610.
12. Rho M. J. et al. Risk factors for internet gaming disorder: psychological factors and internet gaming characteristics // *International journal of environmental research and public health.* – 2017. – Т. 15. – №. 1. – С. 40.
13. Гребенникова Н. В. Характерологические особенности старших подростков, склонных к компьютерно-игровой зависимости // *Научные труды Московского гуманитарного университета.* – 2017. – №. 3. – С. 56–66 [*Grebennikova N.V. Characteristic features of older adolescents prone to computer-game addiction // Scientific Works of Moscow Humanitarian University.* - 2017. - N. 3. - P. 56–66].
14. Антоненко А. А. Интернет-зависимость подростков от компьютерных игр и онлайн общения: клинико-психологические особенности и профилактика: автореф. дисс. канд. псих. наук. – М., 2014. – 19 с. [*Antonenko A. A. Internet adolescents' dependence on computer games and online communication: clinical and psychological characteristics and prevention: Author. diss. Cand. psycho. sciences.* - М., 2014. - 19 p.]
15. Лузаков А. А., Омельченко Н. В. Семантическое пространство компьютерных игр: опыт реконструкции // *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета.* – 2012. – №. 78. – С. 1377–1411. [*Luzakov A. A., Omelchenko N. V. The semantic space of computer games: reconstruction experience // Polytematic network electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University.* - 2012. - №. 78. - p. 1377–1411].
16. Емельяненко В. Д. Мироззрение и игровая компьютерная зависимость: поиск взаимосвязи // *Философские проблемы информационных технологий и киберпространства.* – 2016. – №. 1. – С. 45–64. [*Emelyanenko V. D. Worldview and gaming computer addiction: searching for interconnection // Philosophical problems of information technology and cyberspace.* - 2016. - №. 1. - P. 45–64]
17. Swing E.L., Gentile D.A., Anderson C.A., Walsh D.A. Television and Video Game Exposure and the Development of Attention Problems // *Pediatrics.* – 2010. – №126. – С. 214–221.

18. Tetik BK, Kayhan D, Sertkaya S, Sandikci KB. Evaluation of the effects of digital play addiction on eating attitudes // *Pak J. Med. Sci.* – 2018. – №34(2). – P.482–486.
19. King DL, Gradisar M, Drummond A, Lovato N, Wessel J, et al. The impact of prolonged violent video-gaming on adolescent sleep: an experimental study // *J. Sleep Res.* – 2013. – № 2. – P. 137–143.
20. Wartberg L., Kriston L., Kammerl R. Associations of Social Support, Friends Only Known Through the Internet, and Health-Related Quality of Life with Internet Gaming Disorder in Adolescence // *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* – 2017. – №20(7). – P. 436–441.
21. Смирнов В. М., Коповой А. С. Специфика негативного воздействия современных информационных технологий на личность старшеклассника в контексте трансформации характера социального взаимодействия // *Пензенский психологический вестник.* – 2016. – №. 1. – С. 85–93 [*Smirnov V.M., Kopovoy A.S. Specificity of the negative impact of modern information technologies on the personality of a high school student in the context of the transformation of the nature of social interaction // Penza Psychological Bulletin.* - 2016. - №. 1. - С. 85–93]
22. Barlett C. P., Anderson C. A., Swing E. L. Video game effects – Confirmed, suspected, and speculative. A review of the evidence // *Simulat. Gaming.* – 2009. – №40. – P. 377–403.
23. Drummond A., Sauer J. D. Video-games do not negatively impact adolescent academic performance in science, mathematics or reading // *PLoS one.* – 2014. – Т. 9. – №. 4. – С. 87943.
24. Posso A. Internet Usage and Educational Outcomes Among 15-Year-Old Australian students // *International Journal of Communication.* – 2016. – Vol. 10. – P. 3851–3876.
25. Маринова Т. Ю., Зарецкая О. В. Социально-психологические аспекты зависимости от компьютерных многопользовательских ролевых онлайн-игр // *Social Psychology & Society.* – 2015. – Т. 6. – №. 3. – С. 148–163 [*Marinova T. Yu., Zaretskaya O. V. Social and psychological aspects of dependence on computer multiplayer online role-playing games // Social Psychology & Society.* - 2015. - V. 6. - №. 3. - С. 148–163]

Робота надійшла в редакцію 30.04.2019 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.379-008.64-071.1-08

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267319>

*Ю. І. Карпенко, Т. В. Алавацька, О. В. Бліхар, О. В. Потапчук, О. В. Савельєва,
Д. Я. Чукітова*

ОСОБИСТІСНІ ОПИТУВАЛЬНИКИ ЯК МЕТОД ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Одеський національний медичний університет, Україна

Summary. Karpenko Yu. I., Alavatska T. V., Blikhar O. V., Potapchuck O. V., Savelieva O. V., Chukutova D. Ya. **PERSONALITY QUESTIONNAIRES AS A METHOD OF INDIVIDUALIZATION IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS.** - *Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: tatianaalav@gmail.com.* Diabetes mellitus is a heavy social and economic burden in any country of the world and remains an incurable and insurmountable disease of our time, which is largely due to the patient's adherence to treatment and his desire to be treated. For effective treatment of patients, an individual approach is important both in the choice of drug therapy and in general

recommendations for lifestyle changes. To help practitioners, questionnaires can be used to identify personal attitudes, adherence to treatment and to determine the level of anxiety. Knowing this, doctors are able to select the appropriate treatment for this patient, with the confidence that he will adhere to our instructions. Also, the use of these techniques in dynamics helps to quickly respond to changes in the psychological state of the patient and in time to adjust the treatment in order to adhere to the highest possible adherence to treatment. The routine use of these techniques in the comprehensive treatment of patients with diabetes over the past 5 years has helped to achieve a higher level of compensation and to maintain adherence to treatment of patients for a longer time.

Key words: diabetes mellitus, personal relationships, adherence to treatment

Реферат. Карпенко Ю. И., Алавацкая Т. В., Блихар О. В., Потапчук О. В., Савельева О. В., Чукитова Д. Я. **ЛИЧНОСТНЫЕ ОПРОСНИКИ КАК МЕТОД ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА.** Сахарный диабет является тяжелым социально-экономическим бременем в любой стране мира и остается неизлечимой и непреодолимой болезнью современности, что во многом обусловлено приверженностью пациента к лечению и его желанием лечиться. Для эффективного лечения пациентов важен индивидуальный подход как в выборе медикаментозной терапии, так и общих рекомендациях по изменению образа жизни. В помощь практикующим врачам могут использоваться опросники для выявления личностного отношения, приверженности к лечению и определения уровня тревожности. Зная это, врачи способны подобрать соответствующее этому пациенту лечение, с уверенностью о том, что он будет придерживаться наших указаний. Также использование данных методик в динамике помогает быстро реагировать на изменения психологического состояния пациента и вовремя скорректировать лечение, чтобы придерживаться максимально возможной приверженности к лечению. Рутинное использование данных методик в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом за последние 5 лет помогло чаще достигать уровня компенсации и удерживать приверженность к лечению пациентов на более длительное время.

Ключевые слова: сахарный диабет, личностные отношения, приверженность к лечению

Реферат. Карпенко Ю. І., Алавацька Т. В., Бліхар О. В., Потапчук О. В., Савельєва О. В., Чукітова Д. Я. **ОСОБИСТІСНІ ОПИТУВАЛЬНИКИ ЯК МЕТОД ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ.** Цукровий діабет є важким соціально-економічним тягарем у будь-якій країні світу і залишається невиліковною та нездоланною хворобою сьогодення. Багато методів спрямовані на полегшення стану хворих, профілактику ускладнень і наш метод не є виключенням. Сформований під впливом хвороби тип особистісного відношення, рівень прихильності до лікування і тривожності є важливою інформацією для кожного лікаря. Знаючи це, ми спроможні підібрати відповідне цьому пацієнту лікування, з впевненістю про те, що він буде дотримуватися наших вказівок. Використовуючи наші методики ми отримали непогані результати за останні 5 років.

Ключові слова: цукровий діабет, особистісні відносини, прихильність до лікування

Вступ. Міжнародна Федерація Діабету (IDF) нещодавно опублікувала оновлені дані, що показали, що в усьому світі діабет хворі вже 285 мільйонів чоловік. Ці дані показують нам, що це не є просто розповсюдженою хворобою, а є «епідемією сучасності». Цукровий діабет посідає третє місце в світі серед неінфекційних захворювань після серцево-судинних і онкологічних захворювань [5, 6]. При лікуванні цукрового діабету завжди були, є і будуть завдання, вирішення яких потребують часу, знань, а також фінансової підтримки. З кожним роком ця проблема набирає більшого масштабу. Фінансові витрати на боротьбу з цукровим діабетом сягають майже пів трильйона доларів щорічно, проте успіхи в досягненні компенсації вуглеводного обміну залишаються дуже низькими. Це пов'язано з низькою прихильністю до лікування з боку хворих та обмеженням в часі з боку лікарів для їх навчання.

Суттєвою допомогою в індивідуалізації роботи з хворими є використання особистісних опитувальників. Ми акцентували свою увагу на три основні аспекти: прихильність до лікування [2, 4], визначення особистісних відносин [1], що сформувалися під впливом хвороби та індивідуалізація підходу при лікуванні цукрового діабету. Сформований під впливом хвороби тип особистісного відношення і рівень тривожності кожного пацієнта є важливою інформацією для кожного лікаря. Знаючи їх, ми спроможні підібрати відповідне цьому пацієнту лікування, з впевненістю про те, що він буде дотримуватися наших вказівок.

Мета: з'ясувати прихильність до лікування хворих на цукровий діабет на тлі сформованих під впливом хвороби особистісних відношень (ОВ).

Для виконання поставленої мети вирішено наступні завдання:

- 1) Визначити типи ОВ у хворих на цукровий діабет в залежності від статі, типу цукрового діабету, віку, тривалості захворювання.
- 2) Визначити прихильність до лікування в залежності від типу ОВ.
- 3) Визначити вплив компенсації цукрового діабету на ОВ.
- 4) Визначити вплив компенсації цукрового діабету та змінених ОВ на прихильність до лікування.

Матеріально-технічне забезпечення дослідження.

Для проведення наших досліджень ми використовували сформовані нами анкети, які складались з трьох видів опитувальників: Особистісний опитувальник Бехтерівського інституту (ООБІ); Опитувальник Моріскі - Гріна [9]; Опитувальник ситуативної та особистісної тривожності Спілбергера - Ханіна [8, 10].

Для аналізу отриманих даних, ми використовували наступні **критерії оцінки** результатів:

1. Особистісний опитувальник Бехтерівського інституту

Використана нами методика, призначена для психологічної діагностики типів ставлення до хвороби [7]. Завдяки їй ми можемо діагностувати наступні 12 типів особистісних відношень: гармонійний (Г), тривожний (Т), іпохондричний (І), меланхолійний (М), апатичний (А), неврастенічний (Н), обсесивно-фобічний (О), сенситивний (С), егоцентричний (Я), ейфорійний (Ф), анозогнозічний (З), ергопатичний (Р), паранойяльний (П).

2. Шкала Моріскі - Гріна

Діагностуємі рівні прихильності до лікування.

Згідно з даною методикою підрозділяють такі рівні прихильності до лікування:

- 1) не прихильний до лікування (0 - 2 бали);
- 2) прихильний до лікування в меншій мірі (3 бали);
- 3) прихильний до лікування (4 бали).

3. Шкала ситуативної та особистісної тривожності Спілбергера - Ханіна

Діагностуємі типи тривожності [3].

Тривожність підрозділяють на:

- 1) Особистісна тривожність (ОТ);
- 2) Ситуативна тривожність (СТ).

В свою чергу вище вказані види тривожності підрозділяються на:

- 1) низьку тривожність (Н);
- 2) помірну тривожність (П);
- 3) високу тривожність (В).

Методологія дослідження. Анкетування проводилось серед пацієнтів, що проходили курс стаціонарного лікування в ендокринологічному та терапевтичному відділеннях, на базі «Школи діабету». В обстеження залучались хворі на цукровий діабет I і II типу. Час заповнення анкет - в середньому 30-40 хвилин. Обстежено 220 пацієнтів, чоловіків – 83, жінок – 137. Робота з хворими проводилась з суворим дотриманням етичних норм, що притаманні проведенню досліджень такого типу. Якщо у хворих при заповненні бланка виникали питання, вони могли запитати у дослідника. Після заповнення анкет, ми створювали графіки за отриманими даними. Після аналізу ми вже могли визначити тип ставлення до хвороби та інших пов'язаних з нею особистісних відносин, стан прихильності до лікування і рівень тривожності. Після аналізу отриманих результатів, ми корегували

навчання хворих. Цей комплексний підхід на тлі медикаментозного лікування компенсував стан у багатьох хворих. Для полегшення проведення навчання в «Школі діабету», особливо у хворих з вперше діагностованим цукровим діабетом, ми застосовували навчальні посібники, щоденники самоконтролю, шкали підбору кількості хлібних одиниць.

Результати дослідження

Як показали проведені дослідження, незважаючи на те, що використовуються нові і ефективні методи лікування цукрового діабету, компенсувати стан хворих не завжди вдається належним чином. При проведенні наших досліджень, ми виявили, що використані нами доволі прості і малозатратні методи сприяють досягненню компенсації ЦД і покращенню якості життя хворих.

При загальній характеристиці особистісних відносин у хворих на ЦД, ми спостерігаємо тенденцію переваження неврастенічного (29,4%), тривожного (8,3%), сенситивного (14,4%) та гармонійного (14,4%) типів особистісного відношення (Таблиця 1)

Таблиця 1

Загальна характеристика особистісних відносин у хворих на ЦД

Тип відношення	Г	Т	І	М	А	Н	О	С	Я	Ф	З	Р	П
Кількість пацієнтів (%)	14,4	18,3	7,2	-	8,3	29,4	11,1	14,4	10,5	10,5	8,3	12,2	8,3

Порівнявши отримані дані за 2014-2019 р., ми дійшли до висновку, що з кожним роком захворювання пацієнти змінюють своє ставлення до хвороби (Таблиця 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика особистісних відносин

Рік	Загальна Кількість	2014-2015	2015-2016	2016-2017
		60 осіб	60 осіб	60 осіб
Тип відношення	Кількість пацієнтів (%)			
Г		8,3	18	17
Т		20	17	18
І		13	5	3
М		0	0	0
А		13	5	7
Н		37	27	25
О		15	10	8
С		32	7	5
Я		17	8	7
Ф		17	8	7
З		13	7	5
Р		17	12	8
П		12	7	7

Аналізуючи особистісні відношення у хворих на ЦД, ми виявили, що за 2014-2015 переважають тривожний (20%), неврастенічний (37%) та сенситивний типи особистісного відношення. За 2015-2016 рік ми мали зовсім іншу картину. У 18% хворих переважав гармонійний тип особистісного відношення, що є дуже добрим результатом, а тривожний (17%) та неврастенічний (27%) типи переважали значно менше ніж попередні роки. За 2016-2017 роки переважає гармонійний (17%), тривожний (18%) та неврастенічний (25%) типи ОВ.

Аналіз прихильності пацієнтів до лікування у хворих на ЦД, ми визначили що пацієнтів прихильних до лікування - 41%. (Рис.1)

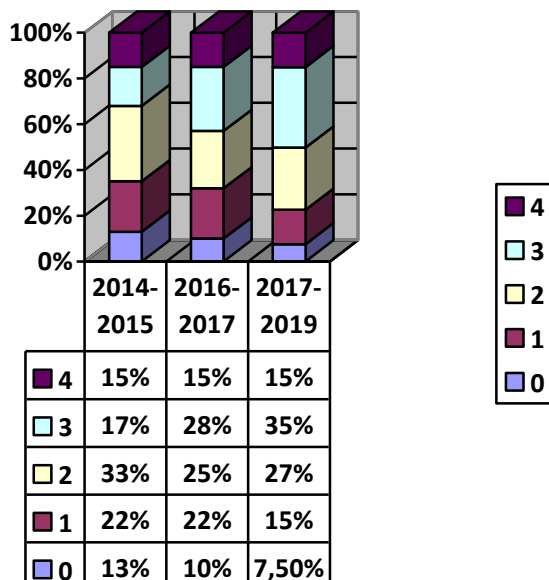


Рис.1. Порівняльна характеристика прихильності до лікування у хворих ЦД (у відсотках)

Аналізуючи отримані результати, ми спостерігаємо, що за 2014-2015 прихильні до лікування 32 %, за 2016-2017 – 43%, за 2017-2019 – 50% пацієнтів. Це свідчить про позитивну динаміку з підвищенням рівня комплаєнтності хворих до лікування на тлі різних типів особистісного відношення.

Доволі значний відсоток в підборі методів лікування та діагностики ЦД залишилися рівні ситуативної та особистісної тривожності.

При загальній характеристиці рівня ситуативної та особистісної тривожності у хворих на ЦД, ми отримали наступні результати. (Таблиця 3)

Таблиця 3

Порівняльна характеристика ситуативної тривожності

Рік	2014-2015	2016-2017	2017-2019
Кількість Пацієнтів	60	60	40
Тип тривожності	Відсоток пацієнтів (%)		
В	22	25	25
П	53	50	40
Н	25	25	35

Аналізуючи отримані дані в таблиці , ми бачимо, що у пацієнтів переважає помірний рівень (від 40 -53%) ситуативної тривожності у продовж 5-ти років.

Таблиця 4

Порівняльна характеристика особистісної тривожності

Рік	2014-2015	2016-2017	2017-2019
Кількість пацієнтів	60	60	40
Тип тривожності	Відсоток пацієнтів (%)		
В	23%	27%	25%
П	52%	52%	45%
Н	25%	21%	30%

Аналізуючи отримані дані, ми бачимо, що у пацієнтів переважає помірний рівень (від 45-52%) ситуативної тривожності у продовж 5-ти років (Таблиця 5).

Після акцентування уваги на переважаючі типи особистісного відношення і використання наших методик, ми отримали наростання прихильності і зниження рівня СТ та ОТ тривожності, з подальшою компенсацією стану хворих і попередження ускладнень і вторинних летальних випадків.

Висновки:

1. При загальній характеристиці ОВ у хворих на ЦД, ми спостерігаємо тенденцію переваження неврастеничного, тривожного, сенситивного та гармонійного типів особистісного відношення.

2. Порівнявши отримані дані по ОВ в залежності від віку, статі, типу ЦД, тривалості захворювання за 2014-2019 р., ми дійшли до висновку, що результати мають тенденцію змінюватися, особливо після використання наших методик в роботі з пацієнтами.

3. При загальній характеристиці прихильності до лікування, ми визначили, що позитивні показники мають тенденцію зростання у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів, після використання наших методик.

4. При загальній характеристиці ситуативної та особистісної тривожності, ми бачимо, що у пацієнтів переважає помірний рівень. Зберігаються стабільні показники за всі роки. Це забезпечує нам більш сприятливі умови для проведення навчально - роз'яснювальної роботи з пацієнтами і отримання бажаних результатів.

5. Після акцентування уваги на переважаючі типи особистісного відношення і використання наших методик, ми отримали наростання прихильності і зниження рівня СТ та ОТ тривожності, з подальшою компенсацією стану хворих і попередження ускладнень і вторинних летальних випадків.

Обговорення:

Лікар не повинен розробляти план лікування хворого тільки на об'єктивних даних, а і враховувати його психологічний стан. Кожен пацієнт має свій власний тип особистісних відношень і прихильність до лікування у кожного різна. Для досягнення компенсації стану хворих на цукровий діабет і профілактики розвитку ускладнень ефективними є не тільки стандартизовані медикаментозні методи лікування, а і допоміжні, які спрямовані на індивідуальний підхід з урахуванням визначених особистісних відносин, сформованих під впливом хвороби в динаміці, що визначає прихильність до лікування.

Література:

1. Агаєв Н. А., Кокун О. М., Пішко І. О., Лозінська Н. С., Остапчук В. В., Ткаченко В. В. Збірник методик для діагностики негативних психічних станів військовослужбовців: Методичний посібник. - К.: НДЦ ГП ЗСУ, 2016. - 234 с.

2. Збітнева В. О., Бусел С. В. Аналіз причин недостатньої прихильності до лікування та методи їх корекції у хворих на резистентну та псевдорезистентну артеріальну гіпертензію в практиці сімейного лікаря. - Одеса, 2017. - С. 15 - 18.

3. Zhdan V M, Kitura Ye M, Babanina M Yu, Kitura O Ye. Arterial'na hipertenzija i tserebrovaskulyarna patolohiya v zahal'nolikars'kiy praktytsi: yak pokrashchyty prohnos. Materialy navchal'no-naukovoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Osoblyvosti komorbidnoho perebihu zakhvoryuvan' ta yikh farmakoterapiya v klinitsi vnutrishn'oyi medytsyny». – Kyev , 2017: 40-2. [in Ukrainian].

4. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of selfreported measure of medical adherence // Med. Care .– 1986.–No. 24.– P. 67-73.

5. Мостовий Ю. М. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. - К., 2018. - 616 с.

6. Паньків В. І. Нові рекомендації Американської діабетичної асоціації 2018 р. з діагностики та лікування цукрового діабету.- К., 2018.- 11 с.

7. Переверзев В. Н. Психосоматика в практиці терапевта.- Черкаси, 2016.- 83 с.

8. Сюсюка В. Г. Оцінка взаємозв'язку особистісної та ситуативної тривожності з типом темпераменту у вагітних// Здоров'я жінки. - 2017. – Т. 69. - 72 с.

9. Трибрат Т. А., Шуть С. В., Сакевич В. Д., Гончарова О. О. Прихильність до лікування хворих на ішемічну хворобу серця як дієвий фактор профілактики //Практикуючому ендокринологу. - 2018. – Т. 3(50), N 16. - С. 93 - 98.

10. Устимов Д. Ю. Способы психологической и психофармакологической коррекции психоэмоционального состояния женщин с дисгормональными очаговыми заболеваниями молочной железы в предоперационный период // II форум «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии». - М., 17 – 18 февраля, 2017. – М., 2017.- С. 17-21.

References:

1. Agayev N.A., Kokun O.M., Pishko I.O., Lozinskaya N.S., Ostapchuk V.V., Tkachenko V.V. Collection of methods for diagnosing of negative mental states of servicemen: Methodical manual. - K. : NDC of the GP of the Armed Forces, 2016. - 234 p.
2. Zbitnev V.A., Busel S.V. Analysis of causes of insufficient adherence to treatment and methods of their correction in patients with resistance and pseudoresistance arterial hypertension in the practice of a family doctor. - Odesa. - 2017 - 15-18 p.
3. Zhdan VM, Kitura YeM, Babanina MYu, Kitura OYe. Arterial'na hipertenziya i tserebrovaskulyarna patolohiya v zahal'nolikars'kiy praktytsi: yak pokrashchyty prohnos. Materialy navchal'no-naukovoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Osoblyvosti komorbidnoho perebihu zakhvoryuvan' ta yikh farmakoterapiya v klinitsi vnutrishn'oyi medytsyny». 2017:40-2. [in Ukrainian].
4. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence // Med. Care .- 986.-No. 24.- P. 67-73.
5. Mostovy Y.M. Modern classifications and standards for the treatment of diseases of internal organs. -K.-2018 -616 p.
6. Pankiv VI New recommendations of the American Diabetic Association in 2018 on the diagnosis and treatment of diabetes mellitus. - K. - 2018
7. Pereverzev V.N. Psychosomatics in the practice of the therapist.- Cherkasy.- 2016
8. Syusyuka V.G. An assessment of the relationship between personal and situational anxiety with the type of temperament in pregnant women // Health women .- 2017. – N 11.- P. 69 - 72.
9. Trirabet T.A., Shute SV, Sakevich V.D., Goncharova O.O. Adherence to the treatment of patients with ischemic heart disease as an effective preventive factor // Practicing endocrinologist. -K.-2018, 93- 98 p.
10. Ustymov D.Yu. Methods of psychological and psychopharmacological correction of the psychoemotional state of women with dyshormonal focal diseases of the mammary gland in the preoperative period // II forum «Oshybki, opasnosti i oslozneniya v anestezii i reanimatologii». - М., 17 – 18 February, 2017. – М., 2017.- P. 17-21.

Робота надійшла в редакцію 14.04.2019 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. М. Носенко, С. В. Юрченко

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК

Одеський національний медичний університет

Summary. Nosenko Ye. N., Yurchenko S. V. **RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ENDOMETRY NON-ATYPICAL HYPERPLASIA TREATMENT IN INFERTILE WOMEN.** – *Odessa National Medical University; e-mail: olena.nosenko@ukr.net*. Endometrial hyperplasia is the main form of hyperproliferative diseases of the uterine mucosa and the most common benign pathology of the uterus in women of different age groups. The basis of the pathology is the changes in the glandular-stromal relationship, the function and morphology of the endometrium, the effects of gonadotropin-releasing-hormone (GnRH), gonadotropins and sex steroids on the subcellular level, or monoclonal growth of genetically modified glands. The effect of treatment is often incomplete or temporary, there is a tendency towards a recurrent course of EH, the disease progresses with the development of precancerous forms of pathology. **Objective:** to study the factors that increase the risk of ineffective treatment and relapse of proliferative diseases of the endometrium. **Materials and methods:** case histories of 96 reproductive age patients (group I) who referred for infertility treatment, and 30 conditionally gynecologically and somatic healthy women (group K). The complaints, gynecological, obstetric, somatic, allergic and infectious anamnesis have been studied in detail, evaluated anthropometric data. All patients in group I performed hysteroscopy on the 22 day of MC with subsequent histological examination of endometrial specimens. In all cases the diagnosis was confirmed histologically. **Results:** The average age of infertile patients with EH - 31-35 years (42.71%); high frequency of chronic adnexitis (73,96%, $p < 0,01$), uterine leiomyomas (45,83%, $p < 0,01$), genital endometriosis (17,71%, $p < 0,02$), erosion of the cervix (26.04%, $p > 0.05$). Infertility in 40.63% of women is primary and in 59.38% - secondary; a high frequency of medical abortions (45.83%, $p < 0.01$), involuntary abortions (13.54% ($p < 0.04$), ectopic pregnancies (11.46%, $p < 0.05$), a 2.7 times increase in the average the number of pathological births ($p < 0,05$). Treatment of EH in women with infertility is ineffective in 10.42% of cases. Pregnancy in these group of women after the end of treatment during the year occurs in 25.00% of cases **Conclusion:** The results obtained show the advantages of hormonal treatment of EH with aGnRH and the need to develop more effective treatment options, taking into account the patients' body weight.

Key words: hyperproliferative diseases of the uterus, gonadotropin-hormone release agonists, infertility.

Реферат. Носенко Е. Н., Юрченко С. В. **РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НЕАТИПІЧНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛОДНИХ ЖЕНЩИН** Гіперплазія ендометрія - основна форма гіперпроліферативних захворювань слизової матки і найбільш часта доброякісна патологія матки у жінок різних вікових груп. В основі патології лежать змінення залізо-стромальних взаємозв'язків, функції і морфології ендометрія, дії гонадотропін-рилізуючих гормонів (ГнРГ), гонадотропінів і статевих стероїдів на субклітинному рівні або моноклональне розростання генетично змінених заліз. Ефект від лікування часто виявляється неповним або тимчасовим, спостерігається тенденція к

рецидивуючому теченню патології, захворювання прогресує з розвитком предракових форм. **Цель:** вивчити фактори, що підвищують ризик неефективності лікування і рецидивуючого течення проліферативних захворювань ендометрія. **Матеріали і методи:** історії хвороби 96 пацієнток репродуктивного віку (група І), які звернулися по приводу лікування безпліддя і 30 умовно гінекологічно і соматично здорових фертильних жінок (група К). Детально вивчені скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний, алергологічний і інфекційний анамнез, антропометричні дані. Всім пацієнткам І групи була виконана гістероскопія на 22-й день МЦ з наступним гістологічним дослідженням зразків ендометрія. У всіх випадках діагноз був підтверджений гістологічно. **Результати:** середній вік безплідних пацієнток - 31-35 років (42,71%); відмічена висока частота хронічного аднекситу (73,96%, $p < 0,01$), міоми матки (45,83%, $p < 0,01$), генітального ендометріозу (17,71%, $p < 0,02$), ерозії шийки матки (26,04%, $p > 0,05$). Безпліддя у 40,63% жінок первинно і у 59,38% - вторинно; характерна висока частота медичних абортів (45,83%, $p < 0,01$), самовільних абортів (13,54% ($p < 0,04$), позаматочної вагітності (11,46%, $p < 0,05$), збільшення числа патологічних пологів у 2,7 рази ($p < 0,05$). Лікування захворювань ендометрія у жінок з безпліддям є неефективним у 10,42% випадків. Вагітність у жінок цієї групи після закінчення лікування впродовж року настає у 25,00% випадків. **Висновок:** Отримані результати показують переваги з використання для лікування захворювань ендометрія аГнРГ і необхідність розробки більш ефективних способів лікування з урахуванням маси тіла пацієнток.

Ключові слова: гіперпроліферативні захворювання слизової матки, агоністи гонадотропін-релізинг гормону, безпліддя.

Реферат. Носенко О. М., Юрченко С. В. **РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК.** Гіперплазія ендометрію - основна форма гіперпроліферативних захворювань слизової матки і найбільш поширена доброякісна патологія матки у жінок різних вікових груп. В основі патології лежать зміни залозисто-стромальних взаємовідношень, функцій і морфології ендометрію, дії гонадотропін-релізинг-гормональних (ГнРГ), гонадотропінів і статевих стероїдів на субклітинному рівні або моноклональне розростання генетично змінених залоз. Ефект від лікування часто буває невнимим або тимчасовим, спостерігається тенденція до рецидивуючого протікання патології, захворювання прогресує з розвитком предракових форм. **Мета:** вивчити фактори, що підвищують ризик неефективності лікування і рецидивуючого протікання проліферативних захворювань ендометрію. **Матеріали і методи:** історії хвороби 96 пацієнток репродуктивного віку (група І), які звернулися з приводу лікування безпліддя і 30 умовно гінекологічно і соматично здорових фертильних жінок (група К). Детально вивчені скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний, алергологічний і інфекційний анамнез, антропометричні дані. Всім пацієнткам І групи була виконана гістероскопія на 22-й день МЦ з наступним гістологічним дослідженням зразків ендометрію. У всіх випадках діагноз був підтверджений гістологічно. **Результати:** середній вік безплідних пацієнток - 31-35 років (42,71%); відмічена висока частота хронічного аднекситу (73,96%, $p < 0,01$), міоми матки (45,83%, $p < 0,01$), генітального ендометріозу (17,71%, $p < 0,02$), ерозії шийки матки (26,04%, $p > 0,05$). Безпліддя у 40,63% жінок первинно і у 59,38% - вторинно; характерна висока частота медичних абортів (45,83%, $p < 0,01$), самовільних абортів (13,54% ($p < 0,04$), позаматочної вагітності (11,46%, $p < 0,05$), збільшення числа патологічних пологів у 2,7 рази ($p < 0,05$). Лікування захворювань ендометрію у жінок з безпліддям є неефективним у 10,42% випадків. Вагітність у жінок цієї групи після закінчення лікування впродовж року настає у 25,00% випадків. **Висновок:** Отримані результати показують переваги з використання для лікування захворювань ендометрію аГнРГ і необхідність розробки більш ефективних способів лікування з урахуванням маси тіла пацієнток.

Ключові слова: гіперпроліферативні захворювання слизової матки, агоністи гонадотропін-релізинг гормону, безпліддя.

Вступ. Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) до теперішнього часу залишаються важливою медико-соціальною та економічною проблемою суспільства, актуальність якої визначається, в першу чергу, зростанням даної патології, схильністю до рецидивуючого перебігу, а також високим ризиком їх малігнізації [7]. Відповідно до сучасних уявлень, ГПЕ розглядають як фоновий процес для розвитку раку ендометрія (РЕ), а рецидивний ГПЕ визначають як «клінічний» передрак [3, 4]. Незважаючи на досить великий клінічний досвід терапії ГПЕ, ефект від лікування часто виявляється неповним або тимчасовим, спостерігається тенденція до рецидивуючого перебігу ГПЕ, захворювання прогресує з розвитком передракових форм патології [5, 6]. Частота виникнення рецидиву гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку після гормональної терапії, за даними різних авторів, реєструється у 15,0% - 30,0% [7, 8], протягом 5 років досягає в середньому від 20,0% до 60, 0% [9]. Відомо, що ожиріння і асоційовані з ним метаболічні розлади є одним з істотних факторів ризику прогресування ГПЕ в рак ендометрія [10, 11, 12]. У пацієнок репродуктивного віку з ожирінням частота рецидивного перебігу ГПЕ після гормональної терапії досягає 45,4 - 64,3% [13,14]. Особлива роль ГПЕ в розвитку онкологічних захворювань ендометрія визначає необхідність вивчення факторів, що підвищують ризик неефективності лікування і рецидивного перебігу проліферативних захворювань ендометрія.

Гіперплазія ендометрія – основна форма гіперпроліферативних захворювань слизової матки й найбільш часта доброякісна патологія матки у жінок різних вікових груп [28-30], в основі якої лежать зміни залозисто-стромальних взаємовідносин, зміни функції й морфології ендометрія втратою координації між залозистим і стромальним компонентами, обумовленою порушеннями апоптозу, дії гонадотропін-релізінг-гормоннів (ГнРГ), гонадотропінів та статевих стероїдів на субклітинному рівні або моноклональним розростанням генетично змінених залоз [31].

Серед жінок репродуктивного віку з безпліддям гіперпластичні процеси ендометрія зустрічаються до 50% випадків і приводить до порушень репродуктивної функції [35]. При цьому репродуктивна функція після лікування реалізується лише в 27% випадків [36]. Особлива роль НГЕ в розвитку безпліддя визначає необхідність вивчення факторів, що підвищують ризик неефективності лікування і рецидивного перебігу проліферативних захворювань ендометрія.

Існує багато відомих факторів ризику розвитку ЕГ, таких як ожиріння, екзогенні естрогени, гіперандрогенізм, відсутність вагітностей, анамнез діабету та гіпертензії. Ожиріння є добре відомим фактором ризику розвитку гіперпроліферації ендометрія [4, 5]. У жінок репродуктивного віку ожиріння в рамках МС являється однією з найбільш частих причин ановуляторного бесплодия, невынашивания беременности на ранних сроках. Частота даної патології становить приблизно 30–35% в структурі порушеної репродуктивної функції і до 70% серед пацієнок з рецидивуючими гіперпластичними процесами ендометрія [6]. Жінки з підвищеною масою тіла мають підвищений рівень ендогенних естрогенів у зв'язку з перетворенням андростендіону в естрон в периферійній жировій тканині [2]. Продукція цих естрогенних субстанцій, пов'язаних з кількістю жирової тканини, може бути суттєвим джерелом естрогенів у жінок, які страждають на ожиріння. Таке збільшення циркулюючих естрогенів має локальний вплив на ендометрій, що призводить до його проліферації, розвитку ендометріальної гіперплазії, а в деяких випадках – до раку ендометрія [3]. Запобігання та лікування ожиріння як ключового фактора розвитку резистентності до інсуліну може знизити не тільки частоту злоякісних патологій ендометрія, а й частоту доброякісних патологій та злоякісної трансформації [1].

Зв'язок між ЕСа і ожирінням залишається неясним, але запропоновано три можливі механізми [3]: По-перше, жінки з ожирінням мають більш високий рівень циркулюючого естрогену в результаті периферичного перетворення андрогенів у жирову тканину до естрогенів, таких як естрадіол і естрон. По-друге, жінки з ожирінням мають підвищену продукцію адипокінів, а саме лептину та адипонектину, з жирової тканини, яка, як було показано, стимулює ракові клітини, бере участь у ангиогенезі, клітинному апоптозі, клітинній інвазивності та створює прозапальний стан продукування цитокінів, таких як інтерлейкіни 6 і 12, і фактор некрозу пухлини альфа. По-третє, ожиріння призводить до розвитку гіперінсулінемії, що виникає внаслідок хронічної резистентності до інсуліну, що

пов'язано зі складними молекулярними змінами та взаємодіями, що сприяють утворенню пухлини.

Складність і неоднорідність патогенезу захворювання, різноманіття у тлумаченнях окремих його ланок, неоднозначність тактичних підходів (з/без урахування індивідуальних особливостей гормональних зрушень) створюють певні труднощі у виборі патогенетично обґрунтованого лікування, особливо гормональної терапії, що викликає неабиякі труднощі в лікуванні. Саме цими обставинами зумовлений підвищений науковий і практичний інтерес до даної проблеми [1].

Не тільки ступінь ожиріння, але й розподілення жирової тканини в організмі жінки – важливі фактори, які впливають на стан репродуктивної системи. У жінок з ожирінням по абдомінальному типу частіше, чим у популяції, зустрічаються гіперандрогенія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, зниження секс-стероїдв'язуючого глобуліну (ССЗГ). Все це – як ланки одного ланцюгу подій, що призводять до порушення процесу овуляції при ожирінні, і, внаслідок цього, до збільшення стрічаємості гіперпластичних процесів ендометрію, раку ендометрію, раку яєчників, злоякісного протікання ендометріозу [6].

Матеріал та методи дослідження

Ретроспективно вивчено історії хвороб 96 пацієнток групи І з НГЕ репродуктивного віку, які звернулися з приводу лікування безпліддя, та 30 умовно гінекологічно та соматично здорових, плідних жінок групи К. У обстежених пацієнток детально вивчено скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний, алергологічний та інфекційний анамнез. Оцінені антропометричні дані. Всім пацієнткам групи І була виконана гістероскопія на 22-й день МЦ з наступним гістологічним дослідженням зразків ендометрія. У всіх випадках діагноз НГЕ був підтверджений гістологічно.

Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжированою шкалами. Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC із застосуванням пакету програм Statistica 6.0 та Біостат і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки; за допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність висунутих гіпотез: t-критерій застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок; χ^2 -критерій – для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій; кореляційний аналіз – для вивчення стохастичної залежності між показниками.

Результати та їх обговорення

Вік обстежених жінок коливався від 21 до 41 року і в середньому склав: у групі Р $31,96 \pm 0,48$ років, у контрольній групі – $30,63 \pm 0,79$ ($p > 0,05$). Серед безплідних пацієнток з НГЕ переважали жінки вікової категорії 31-35 років (42,71%), жінки у віці до 25 років зустрічалися в 5,13 рази рідше ($p < 0,01$).

Вивчення соціального статусу обстежених пацієнток показало, що найбільш часто серед жінок, що страждають на НГЕ, зустрічалися службовці (59,38 \pm 0,79%). Домогосподарки (34,38 \pm 0,60%) були представлені рідше в 1,73 рази ($p < 0,01$), робітниці (6,25 \pm 0,26%) – у 9,50 ($p < 0,01$). Розподіл даного показника в групах обстеження не мав достовірних відмінностей.

Дослідження антропометричних даних жінок груп при порівнянні з контрольною групою показало, що для пацієнток з НГЕ була характерна більша маса тіла на 8,13% (66,21 \pm 1,23 проти 61,23 \pm 1,31 кг, $p < 0,01$). У групі з НГЕ 33 (34,38%) жінки мали ІМТ понад 25 кг/м², тоді як в контрольній групі – лише 4 (13,33%, $p < 0,03$), що й зумовило середнє підвищення ІМТ в групі з НГЕ порівняно з групою К1 на 9,61% (24,48 \pm 0,46 проти 22,33 \pm 0,47 кг, $p < 0,01$).

Середній вік менархе, склав в І групі 12,92 \pm 0,17, у контролі – 12,73 \pm 0,16 років ($p > 0,05$). Розподіл даного показника за віковими категоріями не мав характерних особливостей у групах обстеження.

Середня тривалість менструальної кровотечі (5,27 \pm 0,13 проти 5,10 \pm 0,10 днів, $p > 0,05$) і тривалість МЦ (27,73 \pm 0,26 проти 28,10 \pm 0,10 днів, $p > 0,05$) у пацієнток обстежених груп достовірно не розрізнялася. Однак кількість пацієнток з тривалістю менструації понад 5 днів серед жінок з НГЕ (38,54 \pm 0,64%) була більше, ніж така серед жінок контрольної групи (6,67 \pm 0,48%) у 5,78 рази ($p < 0,01$). Кількість МЦ на рік у групі Р достовірно перевищувала таку в контролі (13,29 \pm 0,14 проти 12,99 \pm 0,04, $p < 0,05$).

Найбільш вираженими були відмінності, що стосуються характеру менструацій за кількістю втраченої крові і вираженості больового синдрому. У пацієток з НГЕ рясні менструації зустрічалися в 2,66 рази частіше ($35,42 \pm 0,61$ проти $13,33 \pm 0,68\%$, $p < 0,03$), помірні – у 1,28 рази рідше ($62,50 \pm 0,81$ проти $80,00 \pm 1,65\%$, $p < 0,03$), скудні – в 4,81 рази рідше ($2,08 \pm 0,15$ проти $10,00 \pm 0,59\%$, $p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Болісні менструації реєструвалися в 2,14 рази частіше у безплідних пацієток з НГЕ, ніж у здорових жінок ($42,71 \pm 1,65$ проти $20,00 \pm 0,83\%$, $p < 0,03$). У $25,00 \pm 0,51\%$ жінок I групи були виявлені нерегулярні менструації, $p < 0,01$.

Середній вік початку статевого життя у обстежених жінок склав в групі Р $18,88 \pm 0,20$, в контрольній – $18,17 \pm 0,29$ років ($p < 0,05$).

Аналіз анамнестичних даних обстеження жінок на наявність уrogenітальних інфекцій показав, що найбільш часто НГЕ супроводжували уrogenітальний хламідіоз ($20,83 \pm 0,47\%$, $p < 0,01$), уреаплазмоз ($21,88 \pm 0,48\%$, $p < 0,01$) і цитомегаловірусна інфекція ($27,08 \pm 0,53\%$, $p < 0,01$). З приводу бактеріального вагінозу отримували лікування $13,54 \pm 0,38\%$ жінок з НГЕ ($p < 0,04$).

У структурі гінекологічної патології у пацієток з НГЕ реєструвалися хронічний аднексит ($73,96 \pm 0,88\%$, $p < 0,01$), лейоміома матки ($45,83 \pm 0,69\%$, $p < 0,01$), генітальний ендометріоз ($17,71 \pm 0,43\%$, $p < 0,02$), ектопія шийки матки ($26,04 \pm 0,52\%$, $p > 0,05$).

Акушерсько-гінекологічні операції, апендектомії та тонзилектомії в анамнезі хворих групи Р і контролю зустрічалися з достовірно однаковою частотою.

Частота інфекційних захворювань дитячого віку і соматична захворюваність у групі Р і в К1 також не мали статистично значущих відмінностей.

Дослідження даних, що характеризують стан репродуктивної функції в групах спостереження, показало, що в групі з НГЕ безпліддя було первинним у 39 ($40,63 \pm 0,65\%$) жінок і вторинним – у 57 ($59,38 \pm 0,79\%$). Середня тривалість безпліддя склала $4,60 \pm 0,37$ років.

Стимуляцію овуляції кломіфен-цитратом в анамнезі отримували $58,33 \pm 0,78\%$ жінок з НГЕ; з метою прегравідарної підготовки комбіновані оральні контрацептиви – $37,50 \pm 0,63\%$ і метформін – $31,25 \pm 0,57\%$; інсемінації спермою чоловіка – $30,21 \pm 0,56\%$; допоміжні репродуктивні технології – $12,50 \pm 0,36\%$; резекція яєчників проводилася у $13,54 \pm 0,38\%$ пацієток, відновлення прохідності труб – у $8,33 \pm 0,30\%$, сальпінгоектомії – у $13,54 \pm 0,38\%$.

Кількість вагітностей в групі з НГЕ і контролі не мала достовірних відмінностей ($1,56 \pm 0,15$ проти $1,47 \pm 0,11\%$). При НГЕ кількість жінок з медичними абортами ($45,83 \pm 0,69\%$) перевищувала таку в контролі ($13,33 \pm 0,68\%$) у 3,44 рази ($p < 0,01$), а середнє число штучних абортів було в 1,40 рази більше ($1,40 \pm 0,08$ проти $1,00 \pm 0,00$, $p < 0,01$). Слід зазначити, що у $12,50 \pm 0,36\%$ пацієток з НГЕ вагітності були представлені тільки медичними абортами. $13,54 \pm 0,38\%$ ($p < 0,04$) жінок з НГЕ мали в анамнезі мимовільні аборти, середнє число яких склало $1,38 \pm 0,07$. Кількість пацієток з пологами в анамнезі в групі з НГЕ було менше в 2,18 рази ($45,83 \pm 0,69\%$ проти $100 \pm 0,00\%$, $p < 0,01$), при цьому середня кількість пологів в обстежуваних групах не відрізнялася ($1,24 \pm 0,05$ проти $1,33 \pm 0,09$), тоді як середня кількість патологічних пологів у жінок з НГЕ достовірно перевищувала таку в контролі в 2,7 рази ($0,27 \pm 0,05$ проти $0,10 \pm 0,06$, $p < 0,05$). У $11,46 \pm 0,35\%$ жінок з НГЕ вагітності були позаматковими ($p < 0,05$).

З приводу НГЕ після гістероскопії і вишкрібання ендометрія пацієнтки отримували гестагени у 47 ($48,96 \pm 0,72\%$) випадках і аГнРГ – у 49 ($51,04 \pm 0,73\%$) протягом 6 місяців. При контрольній гістероскопії через 6 місяців лікування було неефективним у 10 ($10,42 \pm 0,33\%$) жінок, серед яких лише у 1 ($2,04 \pm 0,21\%$) з 49 пацієток з НГЕ, які отримували агоністи ГнРГ, та у 9 ($19,15 \pm 0,64\%$) з 47, які отримували гестагени ($p < 0,01$). У жінки з неефективним лікуванням аГнРГ спостерігалася надлишкова маса тіла. З 9 жінок з неефективним лікуванням гестагенами кількість пацієток з надлишковою масою ($6(33,33 \pm 1,40\%)$) перевищувала таку без надлишкової маси ($3(10,34 \pm 0,61\%)$) у 3,22 рази ($p < 0,05$).

Через рік після закінчення лікування під наглядом залишилися 66 жінок, які не завагітніли. При контрольному обстеженні рецидив захворювання у них виявлений у 9 ($14,29 \pm 0,28\%$) випадках, в яких лікування проводилося гестагенами ($p < 0,01$). Серед 9 жінок з рецидивом НГЕ через рік після лікування гестагенами 3 ($14,29 \pm 0,84\%$) з 21 були без надлишкової маси тіла і 6 ($54,55 \pm 2,33\%$) з 11 – з надлишковою масою тіла ($p < 0,02$), тобто рецидив НГЕ через рік після закінчення лікування реєструвався вірогідно частіше у жінок з

надлишковою масою тіла в 3,82 рази.

Вагітність у групі Р настала після закінчення лікування протягом року у 24 (25,00±0,51%) пацієнток, з яких у 7 (14,89±0,57%) після лікування гестагенами і у 2,33 рази частіше при лікуванні агоністами ГнРГ – у 17(34,69±0,85%), $p<0,01$. Настання вагітності після лікування гестагенами спостерігалось частіше у жінок без надлишкової маси тіла у 3,72 рази порівняно з такими з надлишковою (6 (20,69±0,86%) проти 1 (5,56±0,57%), $p>0,05$), аналогічно після лікування аГнРГ – частіше у 2,06 рази (14 (41,18±1,11%) проти 3 (20,00±1,19%), $p<0,04$).

Таким чином, для когорти безплідних пацієнток з НГЕ характерний вік 31-35 років (42,71%); підвищення ІМТ в 1,09 рази ($p<0,01$); тривалість менструації понад 5 днів (38,54 %, $p<0,01$); рясні (35,42%, $p<0,03$), хворобливі (42,71%, $p<0,03$) і нерегулярні (25,00%, $p<0,01$) менструації; висока частота хронічного аднекситу (73,96%, $p<0,01$), лейоміоми матки (45,83%, $p<0,01$), генітального ендометріозу (17,71%, $p<0,02$), ерозії шийки матки (26,04%, $p>0,05$).

Безпліддя у 40,63% жінок з НГЕ є первинним і у 59,38% – вторинним, середня тривалість його становить 4,60±0,37 років. Для репродуктивного анамнезу пацієнток з НГЕ характерна висока частота медичних абортів (45,83%, $p<0,01$), мимовільних абортів (13,54% ($p<0,04$), позаматкових вагітностей (11,46%, $p<0,05$), збільшення середнього числа патологічних пологів в 2,7 рази ($p<0,05$).

Лікування НГЕ у жінок з безпліддям є неефективним у 10,42% випадків, серед яких частіше при лікуванні гестагенами порівняно з агоністами ГнРГ у 9,39 рази ($p<0,01$) і у пацієнток з надлишковою масою у 3,22 рази ($p<0,05$). Через рік після закінчення лікування гестагенами рецидив захворювання виявляється у 14,29% випадків, частіше у жінок з надлишковою масою тіла в 3,82 рази ($p<0,02$).

Вагітність у жінок з безпліддям з НГЕ після закінчення лікування протягом року настає у 25,00% випадків, з яких у 2,33 рази ($p<0,03$) частіше при лікуванні агоністами ГнРГ, ніж гестагенами. Настання вагітності після лікування гестагенами спостерігається частіше у жінок без надлишкової маси тіла у 3,72 рази ($p>0,05$), аГнРГ – частіше у 2,06 ($p<0,04$).

Отримані результати ретроспективного дослідження переконливо показують переваги щодо використання для гормонального лікування НГЕ аГнРГ та необхідність розробки більш ефективних способів лікування з урахуванням вихідної маси тіла пацієнток.

Література/References:

1. Гіперпластичні процеси ендометрію: термінологія, етіопатогенез, діагностика, лікування. Частина 2. Лікування гіперпластичних процесів ендометрію / Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, І.В. Лопушан [Електронний ресурс] // Жіноче здоров'я. – 2013. – № 1 (31). Режим доступу: http://www.health-medix.com/articles/anti_aging/2012-12-28/woman_1.pdf. 1 [Hyperplastic processes of endometrium: terminology, etiopathogenesis, diagnosis, treatment. Part 2. Treatment of hyperplastic processes of endometrium / Yu.P. Vdovichenko, O.V. Golyanovsky, IV Lopushan [Electronic resource] // Women's health. - 2013. - No. 1 (31). Access Mode: http://www.health-medix.com/articles/anti_aging/2012-12-28/woman_1.pdf. 1]
2. Kaya S, Kaya B, Keskin HL, Kayhan Tetik B, Yavuz FA. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? *J Obstet Gynaecol*. 2019 Feb;39(2):176-183. doi: 10.1080/01443615.2018.1469606.
3. Graul A, Wilson E, Ko E, Haggerty AF, Reed H, Koelper N, Kim SH. Conservative management of endometrial hyperplasia or carcinoma with the levonorgestrel intrauterine system may be less effective in morbidly obese patients. *Gynecol Oncol Rep*. 2018 Sep 12;26:45-48. doi: 10.1016/j.gore.2018.09.001. e-Collection 2018 Nov.2
4. Owuor TO, Reid M, Reschke L, Hagemann I, Greco S, Modi Z, Moley KH. Maternal obesogenic diet induces endometrial hyperplasia, an early hallmark of endometrial cancer, in a diethylstilbestrol mouse model. *PLoS One*. 2018 May 18;13(5):e0186390. doi: 10.1371/journal.pone.0186390.
5. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, Farquhar CM. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):689.e1-689.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.

6. Ramezanali F, Khalili G, Arabipoor A, Bagheri Lankarani N, Moini A. Relationships between Serum Luteinizing Hormone Level, Endometrial Thickness and Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome Patients with and without Endometrial Hyperplasia. *Int J Fertil Steril*. 2016 Apr-Jun;10(1):36-41.

7. Л.А.Озолина, И.А.Лапина, Е.Б.Болдина Ожирение и его роль в развитии гинекологической патологии. Вестник РГМУ. – 2011. - №2. - С. 30–33 [*L. Ozolina, I. A. Lapina, E. B. Boldin. Obesity and its role in the development of gynecological pathology. Bulletin of the Russian State Medical University, 2011, №2, p. 30–33*].

8. Шакирова Е. А., Артымук Н. В. Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Fundamental and Clinical Medicine*.2016; 1;1:20-25 [*Shakirova E. A., Artyuk N.V. Risk factors for treatment failure and recurrent endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age with obesity. Fundamental and Clinical Medicine. -2016; 1; 1: 20-25*].

9. Шакирова Е.А., Зотова о.а. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия. *Fundamental and clinical medicine*.2016; 1;2:77-82. 3 [*Shakirova EA., Zotov O.A. The state of metabolic processes in women of reproductive age with obesity and endometrial hyperplastic processes. Fundamental and clinical medicine.2016; 1; 2: 77-82. 3*]

Робота надійшла в редакцію 06.05.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.36-002.2-074 – 078

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267334>

Е. Н. Усыченко¹, Ю. И. Бажора¹, Е. М. Усыченко¹, В. А. Гудзь¹, В. А. Мозговая²

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, БИОХИМИЧЕСКОГО И ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

¹Одесский национальный медицинский университет;

²КП «Одесская городская клиническая инфекционная больница»

Summary. Usychenko E. N., Bazhora Yu. I., Usychenko E. M., Gudz V. A., Mozgovaya V. A. **THE PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS, BIOCHEMICAL AND IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS OF MIXED ETIOLOGY.** – *Odessa National Medical University; Municipal Clinical Infection Hospital; e-mail:*The number of patients increases annually, not only with chronic hepatitis C and B, but also patients in whom hepatitis has a mixed etiology. At the same time, the potentiating effect of the association of HBV and HCV with a high risk of developing progressive forms of chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma is noted. Viral hepatitis mixed etiologies are the result of superinfection, less often co-infection with the sequential or simultaneous activity of several hepatotropic viruses. It has been shown that viral mixed hepatitis is more often caused by a combination of HBV + HCV, as well as HCV + HBV + HDV. At the same time, HCV replication is noted in 64% of cases, and HBV replication - in 58% of cases. **The objective:** to study the immune status and biochemical parameters in patients with chronic hepatitis of mixed etiology (B + C) for a more accurate assessment of the severity of the

pathological process. **Materials and methods.** There were examined 31 patients with chronic hepatitis B+C; their age was 18-62 years. All patients were evaluated traditional biochemical indices. In order to confirm the diagnosis in all patients by the PCR method, qualitative and quantitative determination of viral RNA and DNA was carried out. **Results and its discussion.** Clinical signs of the patients with HBV + C did not indicate a cyclic course of the disease, the severity of individual syndromes was uneven. All patients with chronic hepatitis B + C showed a significant increase in transaminase activity: the average value of AST was $2.27, \pm 0.7$ mmol / l per hour, and ALT - 3.29 ± 0.9 mmol / l per hour. The prothrombin index did not change significantly, its average value was $94.04 \pm 0.39\%$. The study of lymphocyte subpopulations in the peripheral blood of patients with chronic hepatitis B + C established a low expression of CD3 + and CD4 +, as well as an increase in the number of cells expressing the CD8 + and CD19 + antigens compared with healthy individuals. The relationship of fibrotic changes in the liver tissue, biochemical indicators and indicators of cellular immunity was assessed using the Spearman's rank correlation coefficient. There are the next interrelation of such indicators: • a negative (inverse) interrelation between the degree of fibrosis and the content of CD3 +, $p < 0.01$ (patients with HVB+C with a lower degree of fibrosis have a greater number of CD3 + lymphocytes); • a strong negative (inverse) interrelation between the degree of fibrosis and the CD4 + content, $p < 0.01$ (in patients with HVB+C with a lower degree of fibrosis have a greater number of CD4 + lymphocytes is noted); • a negative (inverse) interrelation between the degree of fibrosis and the content of CD16 +, $p < 0.01$ (in patients with HVB+C with a lower degree of fibrosis have a higher number of CD16 + lymphocytes is noted); • a positive (direct) interrelation between the degree of fibrosis and the content of CD19 +, $p < 0.01$ (patients with HVB+C with a lower degree of fibrosis have a smaller number of CD19 + lymphocytes is observed). The presence of a relationship between the degree of fibrosis and immunological parameters in patients with HVB + C allows using the obtained information as one of the additional criteria for the severity of the pathological process. The severity of changes in cellular immunity parameters may serve as an additional criterion for the degree of morphological disorders in the liver tissue.

Key words: chronic hepatitis B + C, liver fibrosis, cellular immunity, biochemical parameters.

Реферат. Усыченко Е. Н., Бажора Ю. И., Усыченко Е. М., Гудзь В. А., Мозговая В. А. **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, БИОХИМИЧЕСКОГО И ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ СМЕШАННОЙ ЭТИЛОГИИ.** В статье представлены исследования клинических, биохимических и иммунологических показателей у 31 больного микст-гепатитом В+С, проживающих в Одесском регионе. Выявлены корреляционные связи между степенью фиброза печени и некоторыми иммунологическими показателями, что может быть дополнительным критерием тяжести заболевания и позволит составить индивидуальный план ведения пациента.

Ключевые слова: хронический гепатит В+С, фиброз печени, клеточный иммунитет, биохимические показатели.

Реферат. Усыченко Е. Н., Бажора Ю. И., Усыченко Е. М., Гудзь В. А., Мозговая В. А. **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, БИОХИМИЧЕСКОГО И ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ СМЕШАННОЙ ЭТИЛОГИИ.** У статті представлені дослідження клінічних, біохімічних і імунологічних показників у 31 хворого микст-гепатит В + С, що проживають в Одеському регіоні. Виявлено кореляційні зв'язки між ступенем фіброзу печінки і деякими імунологічними показниками, що може бути додатковим критерієм тяжкості захворювання і дозволить скласти індивідуальний план ведення пацієнта.

Ключові слова: хронічний гепатит В + С, фіброз печінки, клітинний імунітет, біохімічні показники.

Введение. В исследованиях последних лет показано, что парентеральные вирусные гепатиты являются одной из основных причин хронических диффузных заболеваний печени.

Ежегодно увеличивается количество больных не только с хроническим гепатитом С и В, но и пациентов, у которых гепатит имеет смешанную этиологию.

При этом отмечается потенцирующий эффект ассоциации HBV и HCV с высоким риском развития прогрессирующих форм хронических вирусных гепатитов хронических вирусных гепатитов гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2, 3].

Гепатиты вирусной микст – этиологии являются результатом суперинфекции, реже – коинфекции с последовательной или одновременной активностью нескольких гепатотропных вирусов. Показано, что вирусные микст – гепатиты чаще вызываются сочетанием HBV+HCV, а также HCV+HBV+HDV. При этом репликация HCV отмечается в 64% случаев, а репликация HBV – в 58% случаев.

Одновременная репликация более, чем одного типа вируса гепатита способствует прогрессированию хронического процесса с трансформацией в цирроз печени [4, 5].

В большинстве случаев сочетанной инфекции (HBV+HCV) выявляется репликация только HCV. На начальном этапе заболевания, вероятно, имеет место репликация обоих вирусов, однако, в последующем происходит подавление репликации одного из вирусов, чаще HBV. При этом HCV – инфекция может индуцировать сероконверсию HBeAg [6].

В литературе имеются сообщения о том, что при инфицировании несколькими вирусами происходит подавление генома одного либо двух вирусов (интерференция вирусов). Однако, возможно и одновременное размножение с кумулирующим эффектом, что приводит к прогрессирующему течению патологического процесса [7, 8, 9].

Особенности клинического течения, биохимических показателей у больных с вирусной микст-инфекцией печени изучены недостаточно. В исследованиях ряда авторов показано, что при микст-инфекции редко наблюдаются стертые и латентные формы болезни. Микст-инфекция характеризуется высокой биохимической и гистологической активностью, выраженной тенденцией к формированию уже на ранних стадиях заболевания синдрома портальной гипертензии [6, 10].

Особенности иммунорегуляции при хронических гепатитах смешанной (B+C) этиологии изучены недостаточно. Имеются единичные исследования иммунного статуса, в которых отмечается, что при микст инфекции имеет место высокий уровень CD16+, достоверное снижение CD4+, тенденция к снижению CD8+, а также дефекты макрофагального звена [11].

Установлено, что у больных сочетанной инфекцией (HBV+HCV) повышается уровень многих цитокинов: TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF β . Однако, полученные данные изучении цитокинового профиля нередко противоречивы, что объясняют различным возрастом и длительностью заболевания у обследованных пациентов [6, 9].

Таким образом, проблема сочетанных вирусных гепатитов требует дальнейшего исследования с целью разработки эффективных методов диагностики и лечения.

Целью исследования является изучение иммунного статуса и биохимических показателей у больных хроническим гепатитом смешанной этиологии (B+C) для более точной оценки степени тяжести течения патологического процесса.

Материалы и методы

Были обследованы 31 пациент с хроническим гепатитом B + C, их возраст варьировал от 29 до 66 лет. Все пациенты находятся на диспансерном учете в гепатологическом центре КП «Одесская городская клиническая инфекционная больница». Среди обследованных большее количество мужчин – 23 человека, женщин – 8 человек. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека и другими гепатотропными вирусами, были исключены из исследования.

Для создания контрольной группы были обследованы 30 практически здоровых лиц среднего возраста. Количество женщин и мужчин было одинаковым (15 человек).

При постановке на учет оценивались такие клинические синдромы как общеинтоксикационный (повышенная утомляемость, общая слабость, снижение работоспособности), диспептический (отсутствие или снижение аппетита, тошнота, рвота, ощущение тяжести в зоне правого подреберья, диарея), желтуха, гепато- и спленомегалия.

Оценка степени тяжести состояния пациентов проводилась при помощи таких биохимических показателей, как концентрация общего билирубина и его фракций, активности АлАт и АсАт, протромбинового индекса, концентрации общего белка, альбумина и глобулина.

Для подтверждения диагноза у всех пациентов определялись (качественно и количественно) HCV RNA и HBV DNA методом полимеразной цепной реакции. Также методом иммуноферментного анализа выявляли маркеры гепатитов: HBsAg, HBeAg, aHBcor-IgM, aHCV-IgM.

Субпопуляции В и Т лимфоцитов (CD19+, CD16+, CD8+, CD4+, CD3+), определялись иммунофлюоресцентным методом с использованием набора поликлональных и моноклональных антител для установления дифференциальных антигенов лимфоцитов человека с использованием иммунофлюоресцентного микроскопа «Евростар».

Сравнение иммунологических и биохимических показателей у пациентов с гепатитом В + С и практически здоровых лиц проводили с применением критерия Манна-Уитни.

Степень морфологических изменений в печеночной ткани (выраженность фиброза и активность воспалительного процесса) определяли по шкале METAVIR с применением неинвазивного метода Fibrotest.

Для выявления корреляционных связей между отдельными показателями был применен коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Клинические признаки у пациентов с ХГВ+С не указывали на циклическое течение болезни, выраженность отдельных синдромов была неодинаковой. При анализе основных клинических синдромов в динамике установлено, что у пациентов с ХГВ+С с меньшей степенью фиброза (F0-F1) наблюдалось менее выраженные изменения общего состояния, чем у пациентов с выраженным фиброзом (F2-F3).

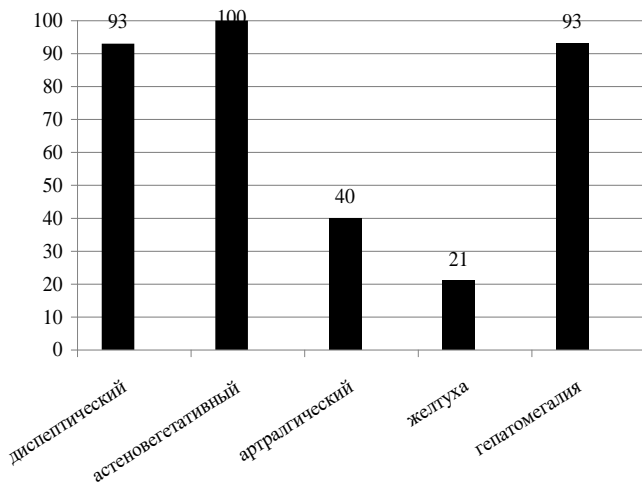


Рис. 1. Клинические синдромы у пациентов с ХГВ+С

Диспепсический синдром отмечался у 30 пациентов (93%), астеновегетативный – у всех пациентов (100%), артралгический – только у 12 (40%). Желтуха развивалась редко – только у 6 пациентов (21%), была выражена слабо и носила непродолжительный характер. Практически у всех пациентов было выявлено увеличение размеров печени (30 пациентов – 93%) и селезенки (22 пациента – 68%).

Изучение биохимических показателей пациентов с ХГВ+С свидетельствует о том, что у большинства обследованных лиц (93%) уровень общего билирубина оставался в пределах нормы и составил $19,3 \pm 1,3$ мкмоль/л (рис 1).

У всех пациентов с ХГВ+С отмечалось значительное повышение активности трансаминаз: среднее значение АсАт составило $2,27 \pm 0,7$ ммоль/л час, АлАт – $3,29 \pm 0,9$ ммоль/л час. Тимоловая проба повышалась в среднем до $8,4 \pm 0,6$ единиц. Индекс де Ритиса (соотношение АсАт и АлАт) в среднем составил $0,86 \pm 0,62$. Содержание общего белка у пациентов с ХГВ+С понижалось незначительно $64,09 \pm 0,68$ г/л, количество альбуминов и глобулинов составило $39,45 \pm 0,55$ г/л и $29,29 \pm 0,17$ г/л соответственно. Протромбиновый индекс существенно не изменялся, его среднее значение составило $94,04 \pm 0,39\%$.

Изучение субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у пациентов с ХГВ+С установило низкую экспрессию CD3+ и CD4+, а также увеличение количества клеток,

экспрессирующих антигены CD8+ и CD19+ по сравнению с показателями здоровых лиц (рис. 2).

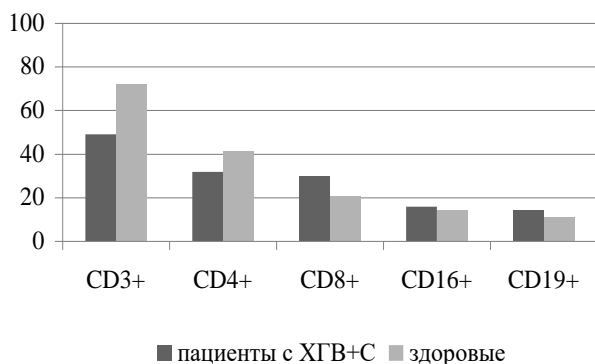


Рис. 2. Иммунологические показатели у пациентов с ХГВ+С и здоровых лиц

Для оценки взаимосвязи активности воспалительного процесса и выраженности изменений в печеночной ткани, показателей клеточного иммунитета и биохимических показателей все больные были разделены на три группы: с отсутствующим или минимальным фиброзом (F0- F1) – 13 пациентов (42%), умеренным фиброзом (F2) – 5 пациентов (16%) и с выраженным фиброзом (F3) – 13 пациентов (42%).

Взаимосвязь фибротических изменений печеночной ткани, биохимических показателей и показателей клеточного звена иммунитета оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (см. таблицу).

Таблица

Коэффициенты корреляции между биохимическими и иммунологическими показателями больных ХГВ+С

Коэффициент корреляции	F	CD3+, %	CD4+, %	CD8+, %	CD16+, %	CD19+, %
F	1	-0,778**	-0,821**	0,171	-0,759**	0,673**
CD3+, %	-0,778**	1	0,904**	-0,406*	0,912**	-0,625**
CD4+, %	-0,821**	0,904**	1	-0,440*	0,932**	-0,659**
CD8+, %	0,171	-0,406*	-0,440*	1	-0,445*	0,320
CD16+, %	-0,759**	0,912**	0,932**	-0,445*	1	-0,752**
CD19+, %	0,673**	-0,625**	-0,659**	0,320	-0,752**	1

Примечание: ** - $p < 0,01$

Выявлена взаимосвязь таких показателей:

- обратная средняя корреляционная связь между степенью фиброза и содержанием CD3+, $p < 0,01$ (у пациентов с ХГВ+С с меньшей степенью фиброза отмечается большее количество CD3+ лимфоцитов);

- обратная сильная корреляционная связь между степенью фиброза и содержанием CD4+, $p < 0,01$ (у пациентов с ХГВ+С с меньшей степенью фиброза отмечается большее количество CD4+ лимфоцитов);

- обратная средняя корреляционная связь между степенью фиброза и содержанием CD16+, $p < 0,01$ (у пациентов с ХГВ+С с меньшей степенью фиброза отмечается большее количество CD16+ лимфоцитов);

- прямая средняя корреляционная связь между степенью фиброза и содержанием CD19+, $p < 0,01$ (у пациентов с ХГВ+С с меньшей степенью фиброза отмечается меньшее количество CD19+ лимфоцитов);

Наличие взаимосвязи степени фиброза и иммунологических показателей у пациентов с ХГВ+С позволяет использовать полученную информацию как один из дополнительных критериев тяжести патологического процесса. Выявленность изменений показателей

клеточного иммунитета может служить дополнительным критерием степени морфологических нарушений в печеночной ткани.

Выводы

1. Полученные данные о взаимосвязи степени фиброза печени и иммунологических показателей у больных хроническим вирусным микст – гепатитом могут быть использованы в клинической практике для оценки особенностей течения и исхода заболевания для создания индивидуального плана ведения больного.

2. У больных ХГ В+С со степенью фиброза F2-F3 отмечаются более выраженные изменения биохимических и иммунологических показателей.

Литература:

1. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени: руководство для врачей / под ред. А.Г. Рахмановой. – СПб.: СпецЛит, 2016. – 380 с.

2. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: Factors associated with testing and infection prevalence / Spradling Ph.R., Rupp L., Moorman A.C. [et al.] // Clin.Infect.Dis. – 2012. – #55 (8). – P. 1047-1055.

3. Косаговская И.И. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи / И.И. Косаговская, Е.В. Волчкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1. – С. 28-39.

4. Хронический вирусный микст-гепатит: современные клинико-эпидемиологические аспекты / Авдеева М.Г., Городин В.Н., Кулбужева М.И. И.И. [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 19-25.

5. Сюткин В.Е. Сочетанная инфекция гепатотропными вирусами / В. Е. Сюткин // Российский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С. 52-57.

6. Особенности сочетанного (HBV/HCV-инфекция) вирусного поражения печени / И.В. Маев, И.Н. Никушкина, А.А. Самсонов [и др.] // Тер.архив. – 2008. - № 2. – С. 57-68.

7. Особенности клинического течения хронических гепатитов смешанной вирусной (HBV+HCV) этиологии / Г.К. Мироджов, Р.И. Одинаев, М.И. Сагтарова [и др.] // РЖГГК. – 2009. - № 5. – С. 44-48.

8. Alexander I. Epidemiology of hepatitis B – clinical implications // Alexander I., Kowdley Y. // Med. Gen. – 2006. – Vol. 8. - №4. – С. 10-14.

9. Яковлев А.А. Необходимость системного подхода к изучению сочетанных форм вирусных гепатитов / А.А. Яковлев, Е.С. Поздеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №4. – С. 54-56.

10. Горбаков В.В. Естественное течение сочетанных гепатитов В и С // Горбаков В.В., Хазанов А.И., Блохина Н.П. // Гепатология. – 2003. - №1. – С. 21-23.

11. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени: руководство для врачей / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев, Е.Н. Виноградова, А.Е. Борисов, В.А. Кашенко; под ред. А.Г. Рахмановой. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 413 с.

References:

1. Hronicheskiy virusnyiy gepatit S i tsirroz pecheni: rukovodstvo dlya vrachey / pod red. A.G. Rahmanovoy. – SPb.: SpetsLit, 2016. – 380 s.

2. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: Factors associated with testing and infection prevalence / Spradling Ph.R., Rupp L., Moorman A.C. [et al.] // Clin.Infect.Dis. – 2012. – #55 (8). – P. 1047-1055.

3. Kosagovskaya I.I. Mediko-sotsialnyie aspektyi virusnyih gepatitov s parenteralnyim mehanizmom peredachi / I.I. Kosagovskaya, E.V. Volchkova // Epidemiologiya i infektsionnyie bolezni. – 2013. – # 1. – S. 28-39.

4. Hronicheskiy virusnyiy mikst-gepatit: sovremennyye kliniko-epidemiologicheskie aspektyi / Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Kulbuzheva M.I. I.I. [i dr.] // Epidemiologiya i infektsionnyie bolezni. – 2015. – Т. 20, # 6. – S. 19-25.

5. Syutkin V.E. Sochetannaya infektsiya gepatotroponyimi vrusami / V. E. Syutkin // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. – 2004. – #2. – S. 52-57.

6. Osobennosti sochetannogo (HBV/HCV-infektsiya) virusnogo porazheniya pecheni / I.V. Maev, I.N. Nikushkina, A.A. Samsonov [i dr.] // Ter.arhiv. – 2008. - # 2. – S. 57-68.

7. Osobennosti klinicheskogo techeniya hronicheskikh gepatitov smeshannoy virusnoy (HBV HCV) etiologii / G.K. Mirodzhov, R.I. Odinaev, M.I. Sattarova [i dr.] // RZhGGK. – 2009. - # 5. – S. 44-48.
8. Alexander I. Epidemiology of hepatitis B – clinical implications // Alexander I., Kowdley Y. // Med. Gen. – 2006. – Vol. 8. - #4. – S. 10-14.
9. Yakovlev A.A. Neobhodimost sistemnogo podhoda k izucheniyu sochetannykh form virusnykh gepatitov / A.A. Yakovlev, E.S. Pozdeeva // Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. – 2010. – #4. – S. 54-56.
10. Gorbakov V.V. Estestvennoe techenie sochetannykh gepatitov B i C // Gorbakov V.V., Hazanov A.I., Blohina N.P. // Gepatologiya. – 2003. - #1. – S. 21-23.
11. Hronicheskie virusnyye gepatity i tsirroz pecheni: rukovodstvo dlya vrachey / A.G. Rahmanova, A.A. Yakovlev, E.N. Vinogradova, A.E. Borisov, V.A. Kaschenko; pod red. A.G. Rahmanovoy. – Spb.: Spetslit, 2006. – 413 s.

Робота надійшла в редакцію 21.05.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.11-006.31-07-08

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267353>

В. В. Чайка

СУЧАСНА РОЛЬ ДРИЛІНГУ ЯЄЧНИКІВ ШЛЯХОМ ТРАНСВАГІНАЛЬНОЇ ГІДРОЛАПАРОСКОПІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Summary. Chaika V. V. **THE MODERN ROLE OF OVARIAN DRILLING BY TRANSVAGINAL HYDROLAPAROSCOPY IN SURGICAL STIMULATION OF OVULATION IN INFERTILE WOMEN WITH SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARY AND OBESITY.** - *National Medical Academy of Postgraduate Education named after. P.L. Shupik; e-mail: vovachayka505@gmail.com.* The article analyzes the possibilities and effectiveness of ovarian drilling by transvaginal hydrolaparoscopy compared with the use of abdominal laparoscopic access. The technique of the surgical intervention performing is described, and intraoperative, early and late postoperative results are analyzed. It has been proven that the method of choice for surgical stimulation of ovulation in clomiphen-resistant women with PCOS and obesity is ovarian drilling by transvaginal hydrolaparoscopy.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, obesity, clomiphen resistance, surgical stimulation of ovulation, transabdominal gas laparoscopy, transvaginal hydrolaparoscopy, ovarian drilling, ovulation, pregnancy.

Реферат. Чайка В. В. **СОВРЕМЕННАЯ РОЛЬ ДРИЛЛИНГА ЯИЧНИКОВ ПУТЕМ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ГИДРОЛАПАРОСКОПИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ У БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН С СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ОЖИРЕНИЕМ.** В статье проанализированы возможности и эффективность дреллинга яичников путем трансвагинальной гидролапароскопии по сравнению с использованием абдоминального лапароскопического доступа. Описана техника выполнения оперативного вмешательства,

проаналізовані інтраопераційні, ранні та пізні післяопераційні результати. Доказано, що методикою вибору для хірургічної стимуляції овуляції у кломіфен-резистентних жінок з СПКЯ і ожирінням є дрилінг яєчників шляхом трансвагінальної гідролaparоскопії.

Ключеві слова: синдром полікістозних яєчників, безпліддя, ожиріння, кломіфенрезистентність, хірургічна стимуляція овуляції, трансабдоминальна газова лапароскопія, трансвагінальна гідролaparоскопія, дрилінг яєчників, овуляція, вагітність.

Реферат. Чайка В. В. **СУЧАСНА РОЛЬ ДРИЛІНГУ ЯЄЧНИКІВ ШЛЯХОМ ТРАНСВАГІНАЛЬНОЇ ГІДРОЛАПАРОСКОПІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ.** У статті проаналізовано визначення можливостей та ефективності дрилінгу яєчників шляхом трансвагінальної гідролaparоскопії порівняно з використанням абдоминального лапароскопічного доступу. Описана техніка виконання оперативного втручання, проаналізовані операційні, ранні та пізні післяопераційні результати. Доведено, що методикою вибору для хірургічної стимуляції овуляції у кломіфен-резистентних жінок з СПКЯ та ожирінням є дрилінг яєчників шляхом трансвагінальної гідролaparоскопії.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, безпліддя, ожиріння, кломіфенрезистентність, хірургічна стимуляція овуляції, трансабдоминальна газова лапароскопія, трансвагінальна гідролaparоскопія, дрилінг яєчників, овуляція, вагітність.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є частим порушенням, що зачіпає 5–10 % безплідних жінок [1,11]. Він відповідає за більш, ніж 80 % випадків безпліддя внаслідок ановуляції [5]. Основною метою лікування є індукція моноовуляторних циклів. «Покроковий підхід» до лікування безпліддя в СПКЯ дозволяє більшості пацієнтів досягти вагітності та живонародження [3]. Перший крок – відповідний стиль життя, такий як дієта і фізичні вправи для того, щоб зменшити вагу. Другий – препарати для перорального застосування:

Перша лінія пероральних агентів включає кломіфена цитрат (КЦ) (селективний модулятор рецепторів естрогену) з відновленням овуляції у 49 % випадків, частотою настання вагітності – 30 % і живонароджуваності – 23 % на протязі 6 місяців. При цьому виді оваріальної стимуляції спостерігається підвищена частота багатоплідної вагітності – 8 %.

Інший препарат першої лінії терапії – це летрозол (інгібітор ароматази) [3]: частота відновлення овуляції становить 61,7 % для летрозолу проти 48,3% для КЦ, $p < 0,0001$; коефіцієнт живонароджуваності дорівнює 27,5 % для летрозолу проти 19,2 % для КЦ, $p = 0,007$; у пацієнтів з високим індексом маси тіла (ІМТ) і тривалому безплідді показник народжуваності при використанні летрозолу на 44 % вищий.

Метформін (інсуліносентитайзер) є доповненням до індукції овуляції у пацієнтів з інсулінорезистентністю та ожирінням.

Для жінок з порушеннями овуляції групи II за класифікацією ВООЗ, які, як відомо, є резистентними до КЦ, як агентство з досліджень та якості охорони здоров'я (АНРQ), так і Національний інститут охорони здоров'я та клінічної досконалості (NICE) розглядають одну з наступних процедур другої лінії, залежно від клінічних обставин та переваг жінки: лапароскопічний дрилінг яєчників (ЛДЯ) або комбіноване лікування з КЦ та метформіном, якщо це не пропонується як лікування першої лінії, або гонадотропіни [8, 13].

Гонадотропіни – це друга лінія лікування у випадку КЦ-резистентності або КЦ-недостатності (відсутність вагітності після чотирьох-шести овуляторних циклів) [8, 10]

ЛДЯ може розглядатися як лікування другої лінії у вибраній популяції [3, 5] у жінок з КЦ-резистентним СПКЯ, особливо коли є інші показання до лапароскопії, якщо існує високий ризик багатоплідної вагітності або протипоказання щодо багатоплідної вагітності [8, 10].

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), як третя лінія показані при лікуванні СПКЯ-асоційованого безпліддя з високими показниками успіху і потенційно більш низьким

рівнем багатоплідних вагітностей, якщо вони проводиться кваліфіковано. Дійсно, ретельний моніторинг контрольованої оваріальної стимуляції спрямований на уникнення багатоплідної вагітності при використанні гонадотропінів під час ДРТ [3].

Таким чином, втрата ваги і КЦ є компонентами першої лінії лікування пацієнтів перед застосуванням гонадотропінів [8, 10, 13]. Однак, під час введення гонадотропінів існує високий ризик синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) і багатоплідної вагітності. Ризик багатоплідної вагітності після ЛДЯ нижче, ніж при стимуляції гонадотропінами [3]. Таким чином, операція ДДЯ може бути альтернативою порівняно з гонадотропінами для того, щоб отримати нормальні моноовуляторні цикли [8, 10].

Загальною методикою ЛДЯ є використання монополярного електрокаутеру (діатермія) або лазеру з порівняними результатами [6, 12, 14, 17, 19]. Зазвичай виконуються від трьох до восьми діатермічних проколів в кожному яєчнику, використовують 600–800 Дж енергії для кожної пункції, що приводить до відновлення овуляції у 74 % випадків у наступні 3–6 місяців. Більше восьми проколів, здається, збільшують виникнення післяопераційних тазових спайок і зменшення оваріального резерву [6].

Різні інші малоінвазивні методи були пізніше описано для дрилінгу яєчників (ДЯ). Деякі автори запропонували використовувати ДЯ біполярну енергію як потенційно більш безпечніший метод порівняно з монополярною енергією. Інші автори описали мікролапароскопічну техніку ДЯ під місцевою анестезією, яка дозволяє амбулаторне лікування без загальної анестезії [16]. Також була запропонована трансвагінальна гідролапароскопія (ТВГЛ) як методика з результатами порівняними при лапароскопії [15].

До 40-50 % пацієток з СПКЯ мають надлишкову масу тіла. При ожирінні виникають деякі технічні труднощі при виконанні ЛДЯ, пов'язані з тим, що у пацієнтів збільшується відстань між шкірою і апоневрозом, апоневрозом і очеревиною, змінюється співвідношення між пупком і біфуркацією аорти, потрібні спеціальні троакари [1]. Існують певні труднощі та ризики при накладанні карбоксиперитонеуму, поміщенні хворої у положення Тределенбурга. Тому сьогодні ендохірурги знову звертаються до методик ТВГЛ, запропонованих ще Gordts et al. (1998) та Watrelot et al. (1999) [11].

Мета: визначити можливість та ефективність дрилінгу яєчників шляхом трансвагінальної гідролапароскопії порівняно з використанням абдомінального лапароскопічного доступу.

Матеріал та методи.

Під спостереженням знаходилося 77 жінок з КЦ-резистентним СПКЯ і з ІМТ > 30 кг/м². Проведено порівняльний аналіз результатів ДЯ у 36 пацієток шляхом абдомінальної газової лапароскопії за стандартною методикою (група I) та у 31 особи – з використанням ТВГЛ (група II).

Абдомінальна газова лапароскопія здійснювалася під загальним ендотрахеальним наркозом, ТВГЛ – в умовах стаціонару одного дня під внутрішньовенним знеболенням. Остання методика ТВГЛ заснована на використанні вагінального доступу, режиму гідрофлотатії і мікроендоскопічної техніки. На відміну від кульдоскопії, пацієнтка перебувала в дорсолітотомічній позиції, і розтягнення порожнини малого таза досягалось шляхом введенням підігрітого розчину лактату Рінгера. Усі види оперативних втручань проводили в першій фазі оваріального циклу.

При ТВГЛ доступ до Дугласова простору отримували за допомогою техніки пункції заднього склепіння піхви системою голка в троакарі на 15 мм нижче перехідної складки слизової заднього склепіння піхви. При цьому вісь напрямку голки залежала від положення матки: при ретрофлексії – паралельно ложці дзеркала, при антефлексії – вгору, під кутом 45°. Голка була підпружиненою, що робило доступ через стінку піхви більш безпечним, швидким і легким. Швидкість при випалюванні пружинної голки знижувала ризик недостатності входу при проколі очеревини. З метою полегшення діагностичних заходів і зменшення тривалості процедури в малому тазу, задню стінку матки розглядали як основний орієнтир. Після її ідентифікації крок за кроком обстежували інші анатомічні структури. Використання попередньо нагрітого лактату Рінгера у якості розріджувального середовища зберігало органи на плаву і забезпечувало чітку, контрастну і точну візуалізацію. Використовували 2,9-мм ендоскоп з оптичним кутом 30°, який прилягав до зовнішньої операційної оболонки діаметром 5 мм з одним робочим каналом. Через цей

канал 5 мм вводили такі інструменти, як біполярна голка або біполярний коагуляційний зонд. При необхідності тільки візуалізації замінювали оперативні інструменти на металевий обтюратор. Використовували біполярний електричний струм, оскільки процедура виконувалася у водяному витяжному середовищі. Дрилінг капсули яєчника здійснювали 5 Fr ріжучою та коагулюючою біполярною голкою (Karl Storz, Tuttlingen, Німеччина) діаметром 0,19–0,20 мм з вільною (неізолюваною) довжиною 8 мм. Після інстиляції 300 см³ теплого розчину лактату Рінгера загальна поверхня яєчника легко ідентифікувалася та перевірялася. Петлі кишківника було видно на певній відстані, тому що вміст у них газу змушував їх плавати у розчині лактату Рінгера. Обертали 30°-кутовий ендоскоп для того щоб, біполярна голка 5 Fr була розміщена перпендикулярно до поверхні яєчника перед будь-якою активацією електричної енергії. Обережно притискали голку до поверхні яєчника без будь-якої механічної сили, капсула швидко перфоровалася коротким вибухом електричної енергії потужністю 70 Вт і голку у той же самий момент вводили на всю довжину 7- 8-мм усередину строми яєчника. Електрокоагуляцію проводили з використанням Erbotom ICC 350 (Erbe, Бельгія). Для отримання максимального ефекту від подачі електричної енергії безперервне зрошення лактатом Рінгера припиняли під час активації струму. Це давало можливість легко вставляти голку в тканину яєчника на глибину 0,8 см до ізолюваної частини. При знаходженні голки всередині яєчника, продавали струм у режимі коагуляції струм, при виході 70 Вт, активувався на 10-15 секунд. В цілому створювали 6-8 дрібних отворів переважно на передньобоковій стороні кожного яєчника. Слід відмітити, що за відсутності панорамного виду, як при стандартній лапароскопії, інстиляція достатньої кількості розтягувального водного середовища є вкрай важливою, оскільки вона тримає петлі кишківника на відстані, а це у свою чергу дозволяє чітко ідентифікувати поверхню яєчника. Перевіряли контур, вид і орієнтири кожного яєчника, щоб переконатися, що це не помилка, і це не петля кишківника.

Трансвагінальна процедура дозволяла здійснити повне дослідження жіночого таза, тобто фертилоскопію, з тестом на барвник, з сальпінгоскопією і з гістероскопією, все під час одного і того ж знеболювання. В якості антибіотикопрофілактики пацієнткам призначали по 1000 мг амоксициліну під час операції.

Отримані результати обробляли за допомогою програми Excel.

Результати та їх обговорення

ТВГЛ з проведення двобічного оваріального дрилінгу тривала у середньому не більше 30 хвилин – 26,82±1,23 хвил. Пацієнтки виписувалися після ТВГЛ з лікарні через 6-8 годин з поновленням своєї нормальної фізичної і соціальної активності через 1 або 2 дні. У жодній з пацієнток групи II не було необхідності конверсії до стандартної лапароскопії або лапаротомії, не було ускладнень.

Абдомінальна лапароскопія виконувалася під ендотрахеальним наркозом, а вагінальна – під внутрішньовенним наркозом, інколи – під епідуральною анестезією, що є важливим для безпечності здійснення знеболення у жінок з індексом маси тіла ≥ 30 кг/м². У однієї жінки (2,78 %) з масою тіла 132 кг у групі I проведена конверсія на лапаротомію внаслідок технічних утруднень, пов'язаних з ожирінням.

Післяопераційна овуляція реєструвалася у 21 (58,33 %) жінки у групі I і у 19 (61,29 %) – у групі II ($p>0,05$). Самостійне настання вагітності відбулося у 11 (30,56 %) і 10 (32,26 %) випадках і загальна частота настання вагітності, яка включала наступну стимуляцію після ТВГЛ гонадотропінами, склала 19 (52,78 %) і 18 (58,06 %) випадків ($p>0,05$).

Найбільш вірогідними позитивними механізмами дії при ДЯ є руйнування фолікулів і частини строми яєчника, що індукує зниження рівнів сироваткових андрогенів та інгібінів, яке у свою чергу приводить до збільшення секреції ФСГ і відновлення функції овуляції [1]. ДЯ може також збільшити кровоплин у яєчниках, що приводить до підвищення доставки гонадотропінів і постхірургічних локальних факторів росту. Також ДЯ веде до покращення чутливості до інсуліну після операції [1, 3, 6, 12].

Систематичний огляд Кокрана, який включає 25 РКД жінок з СПКЯ, резистентних до КЦ і які погодилися на проведення ЛДЯ, щоб викликати овуляцію, показав що не було жодних доказів істотної різниці в частоті клінічної вагітності, живонародження або викидня у кломіфен-резистентних жінок з СПКЯ, яким проведений ЛДЯ, порівняно до інших медичних процедур. Зниження частоти багатоплідних вагітностей у жінок після ЛДЯ,

робить цю техніку привабливою і корисною [6].

У метааналізі результатів ДЯ при СПКЯ, Н. Fernandez et al. () [7] дійшли до висновку, що ДЯ призводить до спонтанного відновлення народжуваності у 20-64 % жінок з СПКЯ, які раніше були безплідними в результаті ановуляції і хто не реагував на лікування КЦ, в той час як мета-аналіз S. Campo et al. () [4] повідомив про більш вузький діапазон успіху – у 44–50% пацієнтів. На ефективність ДЯ може впливати декілька факторів: більш висока ймовірність успіху у хворих з підвищеною концентрацією ЛГ (> 10 МО / л) і тривалістю безпліддя < 3 років. Однак, вплив інших факторів, таких як ІМТ, інсулінорезистентність, і концентрації тестостерону суперечливі [4, 7].

Результати ДЯ не перевершують КЦ як лікування першої лінії індукції овуляції у жінок з СПКЯ. Крім того, не спостерігається суттєвої різниці щодо частоти настання вагітності та народжуваності у жінок, які перенесли ДЯ, у порівнянні з шістьма циклами КЦ як першої лінії терапії для ановуляторних безплідних пацієнтів. Але, у жінок при нездатності зачати після шести-дев'яти циклів КЦ, ДЯ являє собою найкращий вибір для індукції моноовуляторних циклів з більш високою частотою вагітності. Механізм дії полягає в тому, що ДЯ дає змогу уникнути периферичних антиестрогенних ефектів КЦ як на ендометрій, так і на слизову шийки матки і гіперсекрецію ЛГ, що призводить до передчасної лютеїнізації у відповідь на КЦ, відповідальний за її недостатність [1, 2, 9].

У кількох дослідженнях повідомлялося, що ДЯ перед ДРТ є корисним для зменшення ризику виникнення тяжкого СГЯ і збільшення частоти живонароджень, які раніше скасовувалися при ДРТ внаслідок ризику СГЯ або які постраждали від СГЯ при попередньому лікуванні. Цей висновок можна пояснити зменшенням швидкості оваріального кровоплину і концентрації фактору росту судинного ендотелію у сироватці крові (VEGF) після ДЯ [12].

На закінчення, усі мета-аналізи підтвердили, що ДЯ являє собою другу лінію лікування у пацієнтів з СПКЯ, особливо у пацієнтів з КЦ-резистентністю [6, 12]. Основними перевагами є зменшення терміну до настання вагітності і кількості ліків для індукції овуляції. Інші перевагами цієї методики є більший комфорт, економічність і можливість виконуватися амбулаторно. Наше дослідження показало, що методика ДЯ шляхом трансвагінальної гідролaparоскопії і абдомінальної лапароскопії не відрізняються за даними репродуктивних результатів, але ТВГЛ потребує менше економічних витрат та більш прийнятна як для пацієнтки, так і для лікаря, особливо у пацієток з ожирінням.

Висновки

Методикою вибору для хірургічної стимуляції у кломіфен-резистентних жінок з СПКЯ та ожирінням є дринлінг яєчників шляхом трансвагінальної гідролaparоскопії.

Література / References

1. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:159–65. doi:10.1080/09513590802585605.
2. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Women's Health.* 2011;8(3):25–35. doi:10.2147/IJWH.S11304.
3. Berger JJ, Bates GW Jr. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health.* 2014;6:613–21. doi:10.2147/IJWH. S48527.
4. Campo S. Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53:297–308. doi:10.1097/00006254-199805000-00022.
5. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89:505. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.09.041.
6. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD001122. doi:10.1002/14651858. CD001122.pub4.
7. Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, Faivre E, Deffieux X, Gervaise A. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reprod Biomed Online.* 2011;22:556–68. doi:10.1016/j.rbmo.2011.03.013.

8. Fertility: Assessment and treatment for People with Fertility Problems. Rockville MD: National Guideline Clearinghouse (NGC), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2013. Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43841>.
9. Flyckt RL, Goldberg JM. Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2011;29:138–46. doi:10.1055/s-0031-1272476.
10. French National College of Gynecology and Obstetrics, Clinical Practice recommendations. Management of the infertile couple. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2010; 39(8 Suppl 2):S1, S113–8.
11. Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril.* 1984;41:20–5.
12. Mayenga JM, Grzegorzczak Martin V, Belaisch-Allart J. The place of ovarian drilling in the management of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Gynecol Obstet Fertil.* 2011;39:518–20. doi:10.1016/j.gyobfe.2011.07.007.
13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2013. 63 p.
14. Poujade O, Gervaise A, Faivre E, Deffieux X, Fernandez H. Surgical management of infertility due to polycystic ovarian syndrome after failure of medical management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158:242–7. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.05.007.
15. Pouly JL, Krief M, Rabischong B, Brugnion F, Gremeau AS, Dejou L, et al. Ovarian drilling by fertiloscopy: feasibility, results and predictive values. *Gynecol Obstet Fertil.* 2013;41(4):235–41. doi:10.1016/j.gyobfe.2013.02.010.
16. Salah IM. Office microlaparoscopic ovarian drilling (OMLOD) versus conventional laparoscopic ovarian drilling (LOD) for women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(2):361–7. doi:10.1007/s00404-012-2526-9.
17. Sunj M, Canic T, Baldani DP, Tandara M, Jeroncic A, Palada I. Does unilateral laparoscopic diathermy adjusted to ovarian volume increase the chances of ovulation in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod.* 2013;28:2417–24. doi:10.1093/humrep/det273.
18. van Wely M, Bayram N, van der Veen F, Bossuyt PM. Predictors for treatment failure after laparoscopic electrocautery of the ovaries in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20:900–5. doi:10.1093/humrep/deh712.
19. Zakherah MS, Kamal MM, Hamed HO. Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: efficacy of adjusted thermal dose based on ovarian volume. *Fertil Steril.* 2011; 95:1115–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.10.037.

Робота надійшла в редакцію 22.05.2019 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Е. Н. Носенко, Камел Бакари

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ

Одесский национальный медицинский университет

Summary. Nosenko O. N., Bakary Kamel. **FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH CERVICAL INSUFFICIENCY WITH DIFFERENT TACTICS OF MANAGEMENT.** - *Odessa National Medical University; e-mail: nosenko.olena@gmail.com.* The article analyzes the course of pregnancy with various tactics of management of cervical insufficiency: with the use of vaginal micronized progesterone + obstetric perforated pessary of Dr. Arabin, only progesterone, only the pessary and with expectant tactics. It is established that the smallest number of pregnancy complications is observed when sharing vaginal micronized progesterone + obstetric perforated pessary of Dr. Arabin.

Key words: pregnancy, isthmical-cervical insufficiency, perforated obstetric pessary of Dr. Arabin, vaginal micronized progesterone, waiting tactic.

Реферат. Носенко Е. Н., Бакари Камел. **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ.** В статье проанализировано течение беременности при различной тактике ведения истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН): при применении вагинального микронизированного прогестерона+акушерского перфорированного pessaria доктора Арабин, только прогестерона, только pessaria и при выжидательной тактике. Установлено, что наименьшее число осложнений беременности наблюдается при совместном использовании вагинального микронизированного прогестерона+акушерского перфорированного pessaria доктора Арабин.

Ключевые слова: беременность, истмико-цервикальная недостаточность, перфорированный акушерский pessарий доктора Арабин, вагинальный микронизированный прогестерон, выжидательная тактика.

Реферат. Носенко О. М., Камель Бакарі. **ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ РІЗНІЙ ТАКТИЦІ ВЕДЕННЯ.** У статті проаналізовано перебіг вагітності при різній тактиці ведення вагітності з істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН): при застосуванні вагінального мікронізованого прогестерону + акушерського перфорованого песарію доктора Арабін, тільки прогестерону, тільки песарію і при вичікувальній тактиці. Встановлено, що найменше число ускладнень вагітності спостерігається при спільному використанні вагінального мікронізованого прогестерону + акушерського перфорованого песарію доктора Арабін.

Ключові слова: вагітність, істміко-цервікальна недостатність, перфорований акушерський песарій доктора Арабін, вагінальний мікронізований прогестерон, вичікувальна тактика.

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является одной из самых распространенных причин спонтанных преждевременных родов. Во II триместре беременности в структуре невынашивания на долю ИЦН в сочетании с генитальным

инфантилизмом приходится около 40 % случаев, а в III триместре данная патология встречается у каждой третьей женщины, родившей преждевременно [1].

Многие современные технические и фармакологические достижения направлены на профилактику преждевременных родов при ИЦН. Существующие хирургические и нехирургические методы коррекции ИЦН обладают рядом показаний и противопоказаний и активно используются в современной практике. В последнее десятилетие были сделаны два потенциально важных прорыва: вагинальный микронизированный прогестерон и pessaries.

Исследование PЕСЕР [4] показало, что цервикальный pessaries уменьшает число преждевременных родов до 34 недель у женщин с одноплодной беременностью и короткой шейкой (< 25 мм) (6 против 27 %). Общая неонатальная заболеваемость не различалась в обеих группах (ОР 0,64; 95% ДИ 0,27–1,5). В группе PЕСЕР исследователи решили прекратить набор и сообщить результаты своего промежуточного анализа.

Два других РКИ от S.Y. Hui et al. (2013) [5] и K.H. Nicolaides et al. (2016) [7] не смогли воспроизвести эти результаты. K.H. Nicolaides et al. рандомизировали 935 женщин с одноплодной беременностью либо на цервикальный pessaries, либо на выжидательную тактику. Авторы не обнаружили различий в показателях преждевременных родов до 34 недель (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,75–1,69) [7]. Средний гестационный возраст при рандомизации был выше в этом исследовании (23 недели + 5 дней) по сравнению с исследованием Goya et al. (22 недели + 3 дня), и это могло повлиять на эффект pessaries. В рамках меньшего, преждевременно законченного, китайского исследования (n = 108) роды до 34 недель произошли в 9,4 % случаев в группе лечения pessaries и в 5,5 % при выжидательной тактике соответственно (p=0,46) [5] из-за медленного набора и новых опубликованных результатов.

Таким образом, ряд исследований посвящен результатам беременности при использовании различных методов коррекции ИЦН, однако работы, анализирующие течение беременности в зависимости от тактики ведения беременных малочисленны.

Цель исследования – изучить особенности течения беременности с истмико-цервикальной недостаточностью при различной тактике ведения.

Материал и методы

Выполнено простое, открытое, проспективное, рандомизированное исследование, одобренное этическим комитетом Одесского национального медицинского университета. Под наблюдением находилось 161 беременная с ИЦН. Распределение пациенток по группам осуществлялось методом блочной рандомизации. В группу А были включены 43 беременные, получившие лечение ИЦН акушерским перфорированным pessaries доктора Арабин и вагинальными таблетками микронизированного прогестерона по 200 мг два раза в день; в группу Б – 41 беременная, получившая лечение ИЦН акушерским перфорированным pessaries доктора Арабин; в группу В – 42 беременные, получившие лечение ИЦН вагинальными таблетками микронизированного прогестерона по 200 мг два раза в день; в группу Г – 35 беременных с ИЦН, у которых применялась выжидательная тактика ведения. Группу К составили 30 беременных женщин без ИЦН.

Всем беременным проводилась трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия. Данные цервикометрии подтверждали данными вагинального осмотра и оценкой структурных изменений шейки матки, учитывали данные анамнеза по шкале Штейнбера. Pessaries устанавливали при сумме баллов 5 и более в сроки гестации 12-18 недель.

Pessaries удалялся либо с началом преждевременных родов или при отсутствии преждевременной родовой деятельности в 37 недель беременности.

Всем беременным проведено полное клиническое обследование, согласно приказу МОЗУ от 15.07.2011 № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине».

С целью определения причины нарушения вагинальной микробиоты применялись наборы реагентов серии «Фемофлор-16», основанные на применении мультиплексной ПЦР в реальном времени, и бактериологическое исследование влагалищного отделяемого с чувствительностью флоры к антибиотикам. Оценивали течение беременности и состояние новорожденных.

Проверка статистических гипотез проводилась с использованием программы Excel с заданным критическим уровнем значимости, меньшим или равным 0,05; автоматизированным расчетом отношения шансов.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст беременных группы А составил 26,37±0,67 лет, группы Б – 26,73±0,55, группы В – 26,74±0,59, группы Г – 26,51±0,63, группы К – 27,00±0,67 (p>0,05).

У всех женщин исследуемых групп оценивалось течение беременности (таблица).

Таблица

Особенности течения беременности, n(%)

Нозология	Группа				
	А (n = 43)	Б (n = 41)	В (n = 42)	Г (n = 35)	К (n = 30)
Анемия	20(46,51) ^к	20(48,78) ^к	21(50,00) ^к	18(51,43) ^к	7(23,33)
Угроза прерывания беременности	26(60,47) ^{к,б,г}	38(92,68) ^{к,а,в}	31(73,81) ^{к,б,г}	34(97,14) ^{к,а,в}	0(0,00)
Ретрохориальная гематома	4(9,30)	5(12,20) ^к	4(9,52)	5(14,29) ^к	0(0,00)
Чрезмерная рвота беременных	1(2,33)	2(4,88)	1(2,38)	2(5,71)	0(0,00)
Низкая плацентация	10(23,26) ^к	9(21,95) ^к	8(19,05) ^к	9(25,71) ^к	1(3,33)
Краевое прилежание плаценты	3(6,98)	2(4,88)	3(7,14)	2(5,71)	0(0,00)
Центральное прилежание плаценты	2(4,65)	1(2,44)	2(4,76)	1(2,86)	0(0,00)
Гестационная протеинурия, отеки или гипертензия	6(13,95) ^к	9(21,95) ^к	7(16,67) ^к	8(22,86) ^к	0(0,00)
Плацентарная дисфункция	2(4,65) ^г	7(17,07) ^{к,г}	3(7,14) ^г	14(40,00) ^{к,а,б,г}	0(0,00)
Вагинит	4(9,30)	6(14,63)	3(7,14)	4(11,43)	0(0,00)
Маловодие	2(4,65)	4(9,76)	2(4,76)	2(5,71)	0(0,00)
Преэклампсия	3(6,98)	4(9,76)	2(4,76)	5(14,29) ^к	0(0,00)
Многоводие	2(4,65)	3(10,0)	1(2,38)	3(8,57)	0(0,00)
Поражения печени во время беременности	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)

Примечание: ^{к, а, б, в, г} – статистически значимые отличия с показателями групп К, А, Б, В, Г (P<0,05).

Среди беременных с ИЦН в 2,10 раза чаще встречалась железодефицитная анемия, чем у женщин контрольной группы (49,07 против 23,33 %, p<0,01; ОШ 3,17, 95% ДИ 1,29-7,79), в то время как различий в частоте выявления анемии в зависимости от тактики ведения беременных с ИЦН не выявлено.

Наиболее частым осложнением беременности на фоне ИЦН являлась угроза прерывания беременности – в 129 (80,12 %) случаях, которая статистически значимо чаще встречалась в группах без применения прогестерона: в группе Б с коррекцией ИЦН пессарием у 38 (92,68 %) женщин и в группе Г с выжидательной тактикой ведения – у 34 (97,14 %) особ. У женщин группы А с коррекцией ИЦН пессарием+прогестероном угроза прерывания беременности присоединялась в течение гестационного периода в 26 (60,47 %) случаях (ОШ_{А-Б} 0,12, 95% ДИ 0,03-0,45; ОШ_{А-Г} 0,05, 95% ДИ 0,01-0,36) и у пациенток группы В с коррекцией ИЦН только прогестероном – в 31 (73,81 %; ОШ_{В-Б} 0,22, 95% ДИ 0,06-0,87; ОШ_{В-Г} 0,08, 95% ДИ 0,01-0,68).

Ретрохориальная гематома осложняла течение беременности у 18 (11,18 %, p_к<0,05) беременных, чрезмерная рвота – у 6 (3,73 %, p_к>0,05), низкая плацентация – у 36 (22,36 %, p_к<0,02), протеинурия, отеки, гипертензия – у 30 (18,63 %, p_к<0,01), преэклампсия – у 14 (8,70 %, p_к>0,05), маловодие – у 10 (6,21 %, p_к>0,05), многоводие – у 9 (5,59 %, p_к>0,05). Статистически значимых отличий по частоте развития ретрохориальных гематом между группами с ИЦН в зависимости от тактики ведения беременных не отмечалось.

Плацентарная дисфункция зарегистрирована у 26 (16,15 %, p_к<0,02) женщин с ИЦН,

при этом в группе Б с коррекцией ИЦН только пессарием – у 7 (17,07 %, $p_k < 0,02$) женщин, в группе Г с выжидательной тактикой ведения – у 14 (40,00 %, $p_k < 0,01$). У беременных группы А с коррекцией ИЦН пессарием+прогестероном признаки дисфункции плаценты были выявлены только в 2 (4,65 %) случаях (ОШ_{А-Б} 0,24, 95% ДИ 0,05-1,22; ОШ_{А-Г} 0,07, 95%ДИ 0,02-0,35) и у пациенток группы В с коррекцией ИЦН только прогестероном – в 3 (7,14 %, ОШ_{В-Б} 0,37, 95% ДИ 0,09-1,56; ОШ_{В-Г} 0,12, 95%ДИ 0,03-0,45). Таким образом, все способы коррекции ИЦН вели к снижению частоты развития плацентарной дисфункции по сравнению с выжидательной тактикой ведения, но тенденция к наименьшей частоте этого гестационного осложнения зарегистрирована у женщин с коррекцией ИЦН пессарием+прогестероном.

Аномальное расположение плаценты у исследуемых женщин с ИЦН наблюдалось в 51 (31,88 %, $p_k < 0,01$) случае: в группе А – у 15 (34,88 %, $p_k < 0,01$), группе Б – у 12 (29,27 %, $p_k < 0,01$), в группе В – у 13 (30,95 %, $p_k < 0,01$), в группе Г – у 11 (32,25 %, $p_k < 0,01$), в том числе низкое расположение плаценты – соответственно в 10 (23,26 %, $p_k < 0,02$), в 9 (21,95 %, $p_k < 0,03$), в 8 (19,05 %, $p_k < 0,05$), в 9 (25,71 %, $p_k < 0,01$); краевое – в 3 (6,98 %, $p_k > 0,05$), в 2 (4,66 %, $p_k > 0,05$), в 3 (7,14 %, $p_k > 0,05$), в 3 (8,57 %, $p_k > 0,05$) и центральное – в 2 (4,65 %, $p_k > 0,05$), в 1 (2,44 %, $p_k > 0,05$), в 2 (4,76 %, $p_k > 0,05$), в 2 (75,71 %, $p_k > 0,05$).

Оценка расположения плаценты во время беременности выявила статистически значимые различия в частоте ее смещения вверх по направлению к дну матки вместе с формированием нижнего сегмента при применении акушерского пессария доктора Арабин, нежели в группах с применением только вагинального прогестерона и выжидательной тактикой ведения. Процент миграции плаценты в группе А составил 25 (58,14 %) случаев (ОШ_{А-Б} 5,90; 95% ДИ 2,22-15,73 и ОШ_{А-Г} 8,33; 95% ДИ 2,71-25,64) и в группе Б – 22 (53,66 %; ОШ_{Б-В} 4,92; 95% ДИ 1,84-13,18 и ОШ_{Б-Г} 6,95; 95% ДИ 2,25-21,47), тогда как в группе В – 8 (19,05 %), в группе Г – 5 (14,29 %). Наша точка зрения по объяснению этого феномена совпадает с мнением И.В. Шаминой и соавт. (2018) [2] о том, что установка акушерского пессария у женщин с аномальным расположением плаценты способствует более благоприятному смещению плаценты вверх вместе с формирующимся нижним сегментом за счет изменения угла прилегания на маточно-шеечный угол и уменьшения прямого давления на внутренний зев шейки матки в сравнении с группами без пессария.

У всех беременных после выявления ИЦН было оценено состояние вагинальной микрофлоры. При выявлении вагинального дисбиоза беременные были просанированы. В дальнейшем в процессе течения беременности вагинит был отмечен у 17 (10,56 %) женщин ($p_k > 0,05$): в группе А – у 4 (9,30 %), в группе Б – у 6 (14,63 %), в группе В – у 3 (7,14 %), в группе Г – у 4 (11,43 %).

Наиболее низкое число вагинитов во время беременности после начала коррекции ИЦН зарегистрировано в группах с использованием вагинального препарата микронизированного прогестерона, в составе которого в качестве дополнительного компонента был моногидрат лимонной кислоты, поддерживающий физиологическую рН вагинальной среды и колонизационную резистентность микрофлоры влагалища.

В двух наблюдениях из группы Б, в связи с обильными выделениями, выраженной лейкоцитарной реакцией по результатам обследования потребовалось удаление пессария с последующей санацией влагалища и повторным введением пессария.

Следует отметить, что у 27 (62,79 %) беременных группы А и у 28 (68,29 %) группы Б выявлено увеличение вагинальной секреции. Данная гиперсекреция желез влагалища на фоне пессария обусловлена увеличением секреторной активности желез и не связана с повышением инфицированности. Полученные в проведенном исследовании результаты не противоречат ранее полученным данным [2-4, 6, 8], в которых также отмечено увеличение вагинальной секреции на фоне пессария, не связанное с наличием инфекции.

В одном случае в группе В отмечалась аллергическая реакция на препарат микронизированного прогестерона, проявившаяся появлением крапивницы на руках, лице, бедрах женщины.

Ни у одной из женщин, получавшей для коррекции ИЦН вагинальный микронизированный прогестерон, не выявлено повышение сывороточных уровней АЛТ и АСТ.

Выводы

Наиболее частым осложнением беременности на фоне ИЦН является угроза

прерывания беременности (80,12 %), которая статистически значимо чаще встречается при коррекции без применения прогестерона: только пессарием – у 92,68 % женщин и при выжидательной тактике ведения – у 97,14 %. У женщин с коррекцией ИЦН пессарием+прогестероном угроза прерывания беременности присоединяется в течение гестационного периода в 60,47 % случаев, только прогестероном – в 73,81 %.

Плацентарная дисфункция регистрируется при коррекции ИЦН пессарием+прогестероном в 4,65 % случаях, только прогестероном – в 7,14 %, только пессарием – в 17,07 %, при выжидательной тактике ведения – в 40,00 %,. Все способы коррекции ИЦН ведут к снижению частоты развития плацентарной дисфункции по сравнению с выжидательной тактикой ведения, но тенденция к наименьшей частоте этого гестационного осложнения зарегистрирована у женщин с коррекцией ИЦН пессарием+прогестероном.

Аномальное расположение плаценты у исследуемых женщин с ИЦН наблюдается в 31,88 % случаев. Установка акушерского пессария у таких женщин способствует более благоприятному смещению плаценты вверх вместе с формирующимся нижним сегментом за счет изменения угла приложения на маточно-шеечный угол и уменьшения прямого давления на внутренний зев шейки матки в сравнении с коррекцией ИЦН без пессария.

В процессе течения беременности вагинит с коррекцией ИЦН пессарием+прогестероном развивается у 9,30 % женщин, пессарием – у 14,63 %, прогестероном – у 7,14 %, при выжидательной тактике – у 11,43 %. Использование для коррекции ИЦН вагинального препарата микронизированного прогестерона, в составе которого в качестве дополнительного компонента входит моногидрат лимонной кислоты, поддерживает физиологическую pH вагинальной среды и колонизационную резистентность микробиоты влагалища на протяжении беременности.

Литература:

1. Кравченко ЕН, Воронцова МС, Кривчик ГВ, Цыганкова ОЮ, Куклина ЛВ, Тышкевич ОС и др. Причины короткой шейки матки и ее роль в инициации преждевременных родов. Таврический медико-биологический вестник. 2016; 19(2): 85-88.
2. Шамина ИВ, Тирская ЮИ, Лазарева ОВ, Ледовских ИО, Дудкова ГВ, Фрикель ЕА и др. Профилактика преждевременных родов у беременных высокого риска путем применения акушерского пессария доктора Арабин. Сибирское медицинское обозрение. 2018; 1:59-65.
3. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *Journal of Perinatal Medicine*. 2003;(31):122-33.
4. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodriguez A, Munoz B, Santacruz B, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1800–1806. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
5. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2013;30(4):283–288.
6. Liem SMS, van Pampus MG, Mol BWJ, Bekedam DJ. Cervical Pessaries for the Prevention of Preterm Birth: A Systematic Review. *Obstetrics and Gynecology International*. 2013;(2013):1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/576723>.
7. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Rodriguez Calvo J. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1044–1052. doi: 10.1056/NEJMoal1511014.
8. Zimerman AL, Neeman O, Wiener Y, Maymon R, Arie H. First year experience using arabin cervical pessary with intravaginal micronized progesterone for the prevention of preterm birth in patients with mid-trimester short cervix. *Harefuah*. 2014;153(2):79-82.

References:

1. Kravchenko EN, Vorontsova MS, Krivchik GV, Tsygankova OYu, Kyklina LV, Tyshkevich OS et al. Reasons of the short cervix and its role in the initiation of preterm labor. *Tavrisheskiy Mediko_Biologicheskiy Vestnik*. 2016; 19(2): 85-88. Russian
2. Shamina IV, Tirskaya YI, Lazareva OV, Ledovsky IO, Dudkov GV, Frikel EA, Dvoretzkaya VV, Shishkina MI, Atamanenko OY, Talybova EN. Prevention of preterm birth in high-risk pregnant women through the use of Dr. Arabin's obstetric pessary. *Siberian Medical Review*. 2018;1:59-65. Russian.
3. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *Journal of Perinatal Medicine*. 2003;(31):122-33.
4. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodriguez A, Munoz B, Santacruz B, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1800–1806. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
5. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2013;30(4):283–288.
6. Liem SMS, van Pampus MG, Mol BWJ, Bekedam DJ. Cervical Pessaries for the Prevention of Preterm Birth: A Systematic Review. *Obstetrics and Gynecology International*. 2013;(2013):1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/576723>.
7. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Rodriguez Calvo J. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1044–1052. doi: 10.1056/NEJMoa1511014.
8. Zimerman AL, Neeman O, Wiener Y, Maymon R, Arie H. First year experience using arabin cervical pessary with intravaginal micronized progesterone for the prevention of preterm birth in patients with mid-trimester short cervix. *Harefuah*. 2014;153(2):79-82.

Робота надійшла в редакцію 28.05.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616. 31: 616.934] – 071 – 08

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267371>

**С. В. Кленовська, С. А. Шнайдер*

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

*Одеський національний медичний університет
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»

Summary. * Klenovska S. V., Schnaider S. A. **EFFICACY OF THE MULTIMODAL TREATMENT OF THE ORAL CAVITY CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH CARBOHYDRATE METABOLISM VIOLATIONS.** - **Odessa National Medical University; State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»*. The article presents the results of treatment of oral mucosal

candidiasis (OMC) associated with disorders of carbohydrate metabolism (DCM). It was established that the main microbiota in the oral cavity of persons with OMC on the background of DCM is represented by yeast of the genus *Candida albicans*, *S. aureus* and *S. anginosus*. Additional microbiota of the oral cavity forms bacteria *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*. It was shown that the redistribution of taxa of the main, additional and random microbiota in patients with OMC on the background of DCM is due to the elimination from the biotope of the bacteria genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60.0%), *S. salivarius* (72.0%), *S. eguisimilis*, *S. hofmanni* and colonization of OMC are pathogenic and conditionally pathogenic to the habitué by bacteria, Enterobacteria and yeasts *C. albicans*. It has been shown that the increase in the level and pathogenetic activity of *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. kruseri*, *P. mirabilis* forms a candidous lesions of OMC against the background of DCM.

Key words: candidiasis, oral mucosa, carbohydrate metabolism disorder, diagnosis, treatment.

Реферат. Кленовская С. В., Шнайдер С. А. **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.** В статье наведены результаты лечения кандидозного поражения слизистой оболочки ротовой полости (СОПР), ассоциированного с нарушениями углеводного обмена (НУО). Установлено, что главная микробиота в полости рта у пациентов с КС на фоне НУО представлена дрожжеподобными грибами рода *Candida albicans*, *S. aureus* и *S. anginosus*. Дополнительную микробиоту полости рта формируют бактерии *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*. Показано, что перераспределение таксонов главной, дополнительной и случайной микробиоты у пациентов с КС на фоне НУО обусловлен элиминацией из биотопа бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60,0%), *S. Salivarius* (72,0%), *S. eguisimilis*, *S. Hofmanni* и колонизацией СОПР патогенными и условно патогенными для биотопа бактериями, энтеробактериями и дрожжеподобными грибами *C. albicans*. Доведено, что рост уровня и патогенетической активности *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. kruseri*, *P. Mirabili* формируют кандидозное поражение СОПР на фоне НУО.

Ключевые слова: кандидоз, слизистая оболочка полости рта, нарушение углеводного обмена, диагностика, лечение.

Реферат. Кленовська С. В., Шнайдер С. А. **ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.** У статті наведені результати лікування кандидозного ураження слизової оболонки ротової порожнини (СОПР), асоційованого з порушеннями вуглеводного обміну (ПВО). Встановлено, що головна мікробіота у порожнині рота у осіб з КС на фоні ППВО представлена дріжджіподібними грибами роду *Candida albicans*, *S. aureus* і *S. anginosus*. Додаткову мікробіоту порожнини рота формують бактерії *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*. Показано, що перерозподіл таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти у пацієнтів з КС на фоні ППВО зумовлений елімінацією із біотопу бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60,0 %), *S. Salivarius* (72,0 %), *S. eguisimilis*, *S. Hofmanni* і колонізацією СОПР патогенними і умовно патогенними для біотопу бактеріями, ентеробактеріями і дріжджіподібними грибами *C. albicans*. Доведено, що зростання рівня і патогенетичної активності *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. kruseri*, *P. Mirabili* формують кандидозне ураження СОПР на фоні ППВО.

Ключові слова: кандидоз, слизова оболонка порожнини рота, порушення вуглеводного обміну, діагностика, лікування.

Вступ. Із 500 видів мікроорганізмів, які персистують у ротовій порожнині, індигенна мікробіота ротоглотки представлена численними видами анаеробних, факультативно-анаеробних та аеробних мікроорганізмів, серед яких за фізіологічних умов виявляються стрептококи, лактобактерії, пропіоновокислі бактерії, біфідобактерії, актиноміцети, дріжджові і дріжджіподібні гриби роду *Candida* [2, 4, 6, 7]. Видове різноманіття мікробіоти

порожнини рота нормофлори біотопу до 60-80% представляють різновиди стрептококів, яким притаманна висока біохімічна активність.

Динамічна рівновага мікробіоти СОПР характеризується стабільним складом мікробіоценозу і повноцінним об'ємом їхніх фізіологічних функцій [2, 3, 5]. Наявність значної кількості антигенів, до яких відносять генетичні особливості, вік людини, клімато-географічні умови проживання, особливості харчування, формування первинного біоценозу, інфекційні і неінфекційні процеси, коморбідні стани, зміни імунного статусу, застосування фармакологічних засобів і порушення обміну речовин та ін., здатні змінити таксономічний склад, популяційний рівень і фізіологічні властивості мікробіоценозу СОПР [1, 2, 5, 6, 8].

Мета дослідження. Визначити ефективність комплексного лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб з порушенням вуглеводного обміну.

Матеріали і методи. Обстежено 50 осіб із кандидозом СОПР, асоційованого з ППВО. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Рівень *глюкози* крові визначали експрес-методом з використанням медичного тестеру «Глюкофорт II» ПВП «Норма» (Україна) з індикаторними смужками «Гемоплан». Стан ротової порожнини оцінювали за допомогою стандартних методів клінічного дослідження. Мікробіоценоз СОПР діагностували мікробіологічним методом за індексами видового багатства Маргалефа і різноманіття Уінтнера. Рівень домінування таксону біотопу визначали за індексом Сімпсона і Бергера-Паркера.

У комплексному лікуванні кандидозного ураження СОПР, яке включало протигрибкову, протизапальну, десенсибілізуючу терапію і локальну санацію ротової порожнини, для корекції ППВО застосовували препарат «Інутан» по 2 капсули (600 мг) двічі на добу впродовж чотирьох тижнів. Препарат знижує підвищений рівень цукру в крові, не впливаючи на нормальну глікемію, розвантажує інсулярний апарат, регулює рівень гормонів і біологічно активних речовин, володіє вибірково детоксикуючою дією і сприяє активації життєдіяльності біфідо- і лактобактерій, елімінація яких спостерігалася у даної категорії осіб.

Результати дослідження та їх обговорення. Ефективність профілактики і комплексного лікування кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО проведена за оцінкою позитивної динаміки лікування, зниження вмісту грибів роду *Candida* і ступеня дисбіозу порожнини рота до абсолютної нормалізації мікробіоценозу порожнини рота (табл.).

Комплексне лікування із застосуванням «Інутану» сприяло підвищенню рівня випадкової мікробіоти порожнини рота осіб, хворих КС, переважно представленою автохтонними облігатними таксонами: бактероїдами роду *Lactobacillus*, стрептококами (*S. mutans*, *S. mitis*), *S. salivarius*, *N. lactamica*, *P. vulgaris*, *C. krusei*.

При тому знизився рівень бактерій роду *Bacteroides*, *Prevotella*, *S. sanguis*. У результаті комплексного лікування КС на фоні ППВО відбувся перерозподіл таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти порожнини рота, який зумовлений колонізацією порожнини рота переважно автохтонними облігатними і факультативними мікроорганізмами та елімінацією патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Колонізація порожнини рота важливими за представництвом і значенням бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *S. Salivarius*, *S. eguisimilis*, *S. Hofmanni* призводила до підвищення бар'єрної функції СОПР та елімінації патогенних для біотопу (*S. anginosus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. proteus*, *S. faecalis*, *E. Coli*) та умовно патогенних (*S. haemolitions*, *P. aeruginosa*), ентеробактерій роду *Proteus* і дріжджіоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), на фоні яких виник КС.

У результаті лікування дисбактеріозу ротової порожнини підвищився антагонізм нормофлори СОПР проти дріжджіоподібних грибів роду *Candida*, створилися умови для зниження їх росту, розмноження і персистенції з різким зниженням популяційного рівня, часткової, а в подальшому - повної елімінації.

За результатами лікування встановлена контамінація найважливіших представників мікробіозу порожнини рота пацієнтів з ППВО: на 45,5% знизився дефіцит бактерій роду *Lactobacillus*, визначена контамінація *S. salivarius* і *S. eguisimilis* на 66,5%. Популяційний рівень *S. epidermidis* підвищився на 64,9%, а *N. Lactamica* – на 35,9%.

Вплив комплексного лікування на мікроекологічні показники слизової оболонки порожнини рота у осіб, хворих на кандидозні ураження на фоні початкових порушень вуглеводного обміну

Таксони	Мікрофлора хворих на кандидоз з ППВО до лікування, (n=50)						Мікрофлора після лікування, (n=30)					
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства Маргалєфа		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства Маргалєфа		Індекс видового домінування	
			розмаїття Уїтеккера	Сімпсона	Бергера-Паркера	розмаїття Уїтеккера			Сімпсона	Бергера-Паркера		
<i>Lactobacillus</i> spp.	4	8,00	0,01	0,88	-	0,015	13	43,33	0,214	3,75	0,019	0,019
<i>Bifidobacterium</i> spp	0	-	-	-	-	-	1	3,33	-	0,25	-	0,011
<i>Bacteroides</i> spp.	7	14,00	0,02	1,54	0,001	0,026	8	26,66	0,06	2,0	0,008	0,086
<i>Prevotella</i> spp.	9	18,00	0,03	1,97	0,001	0,034	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
<i>Streptococcus salivarius</i>	9	18,00	0,03	1,97	0,001	0,034	21	70,00	0,23	6,25	0,064	0,263
<i>S. mutans</i>	4	8,00	0,01	0,88	-	0,015	4	13,33	0,03	1,0	0,004	0,043
<i>S. mitis</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	1	3,33	-	0,250	-	0,011
<i>S. pneumoniae</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	0	-	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	11	22,00	0,04	2,41	0,002	0,041	0	-	-	-	-	-
<i>S. equisimilis</i>	0	-	-	-	-	-	1	3,33	-	0,25	-	0,011
<i>S. anginosus</i> spp.	31	62,00	0,11	6,80	0,014	0,116	0	-	-	-	-	-
<i>S. sanguis</i>	8	16,00	0,02	1,75	0,001	0,030	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
<i>Staphylococcus aureus</i>	36	72,00	0,13	7,89	0,018	0,135	0	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	24	48,00	0,09	5,26	0,008	0,090	14	46,66	0,14	3,25	0,020	0,134
<i>S. haemolyticus</i>	11	22,00	0,04	2,41	0,002	0,041	4	13,33	0,03	1,00	0,004	0,043
<i>Streptococcus faecalis</i>	14	28,00	0,05	3,07	0,003	0,052	0	-	-	-	-	-
<i>Neisseria lactamica</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	6	20,00	0,05	1,5	0,004	0,065
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	18,00	0,03	1,97	0,001	0,034	0	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	0	-	-	-	-	-	4	13,33	0,03	1,00	0,004	0,043
<i>E. coli</i>	23	46,00	0,08	5,04	0,007	0,086	0	-	-	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	0	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	5	10,00	0,01	1,10	-	0,019	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
<i>Candida albicans</i>	47	94,00	0,17	10,31	0,030	0,022	0	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	6	12,00	0,02	1,32	-	0,022	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
<i>C. krusei</i>	3	6,00	0,01	0,66	-	0,011	2	6,67	0,01	0,5	-	0,027

Одночасно знизився популяційний рівень патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів: *C. albicans* досяг низького рівня (2,05+0,19 lg КУО/мл), рівень *C. tropicalis* знизився на 23,5%, *C. krusei* і *P. mirabilis* – елімінували. Бактерії, які колонізували порожнину рота до лікування (*S. pyogenes*, *S. anginosus*), мали низький популяційний рівень, інші (*S. faecalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) підлягали елімінації в процесі лікування. Зазначені зміни призвели до зміни домінуючого положення таксону у мікробіоценозі. У порожнині рота пацієнтів основної групи домінуюче положення посіли *S. Salivarius* і бактерії роду *Lactobacillus* з коефіцієнтом кількісного домінування – відповідно 165,5 і 101,4. Інші мікроорганізми мали значно менший коефіцієнт, що засвідчило провідне значення стрептококів і лактобактерій у нормобіоценозі порожнини рота.

Домінуюча роль *S. salivarius* у мікробіоценозі підвищлася у 9,7 раза, лактобактерій – у 12,8 раза, *N. lactamica* – у 7,2 раза, *S. epidermidis* – на 42,3%, *S. mitisma* – на 25,6%. Спостерігали відсутність патогенних мікроорганізмів мірабіозного протея і *C. tropicalis*. Зміни популяційного рівня і домінування таксонів, які формували мікробіоценоз порожнини рота осіб з ППВО на фоні комплексного лікування призводили до стабілізації ролі кожного таксону у саморегуляції мікробних асоціативних угруповань мікробіоценозу за умов, наближених до практично здорових пацієнтів. Стабілізація таксономічного складу, популяційного рівня мікробіоти порожнини рота регулювалася *S. salivarius*, бактеріями роду *Lactobacillus* і в меншій мірі коагулазонегативними *S. epidermidis*, *N. Lactamica*, *S. hofmannti*, *S. mitisma*, *mutans* і бактероїдами. Регулююча активність лактобактерій у формуванні мікробіоценозу порожнини рота у пацієнтів з ППВО підвищлася у 35 разів, бактероїдів – у 2,5 рази, *S. salivarius* – майже у 20 разів, *S. mutans* – у 1,8 раза, *S. mitis* – у 3 раза, *S. epidermidis* – у 2,4 раза, *N. Lactamica* – у 9 разів.

Таким чином, застосування «Інугану» у комплексному лікуванні кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО сприяло елімінації дріжджіподібних грибів роду

Candida (*C. albicans*), коагулазопозитивних стрептококів, умовно патогенних стрептококів, для яких створилися умови, які сприяли припиненню росту, розвитку і проліферації, кількісного домінування і провідної ролі у саморегуляції мікробіоценозу.

Висновки. 1. Комплексне лікування кандидозу СОПР на фоні ППВО призводить до перерозподілу таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти і зумовлено елімінацією із біотопу бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60,0%), *S. Salivarius* (72,0%), *S. eguisimilis*, *S. Hofmannti* і колонізацією СОПР патогенними для біотопу (*S. anginosus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. proteus*, *S. faecalis*, *E. Coli*) і умовно патогенними (*S. haemolitions*, *P. aeruginosa*) бактеріями, ентеробактеріями роду *Proteus* і дріжджіподібними грибами *C. albicans*.

Перспективи подальших досліджень передбачають дослідження впливу комплексного лікування кандидозу на показники імунного гомеостазу.

Література:

1. Белоклицкая Г. Ф. Иммуномодулирующие свойства препарата "Гивалекс" при кандидозном стоматите / Г.Ф. Белоклицкая, Т.Д. Центило, Н. Г. Бычкова, О.В. Решетняк [и др.] // Современная стоматология. – 2007. – №2. – С. 56-58.
2. Белоклицкая Г.Ф. Особенности микроэкологии полости рта у женщин с различными клиническими формами кандидозного стоматита / Г.Ф. Белоклицкая, О.В. Решетняк, Т.А. Лисяная, И.Г. Пономарева // Современная стоматология. – 2008. – №1. – С. 77-80.
3. Бойко А.І. Порівняльний аналіз арсеналу лікарських засобів для лікування цукрового діабету в Україні, Великобританії і США // Фармацевтичний журнал. –2003. – №2. – С. 25-30.
4. Вахитов Т.Я. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты / Т.Я. Вахитов, Л.Н. Петров, В.М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – №5. – С. 108-114.
5. Скиба В.Я. Комплексное лечение кандидозного стоматита с включением зубного эликсира «Биодент-3» / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2006. – №1. – С. 56-58.
6. Скиба О.В. Структурно-метаболичні зміни в тканинах порожнини рота при цукровому діабеті та їх профілактика: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22 / Скиба Олександра

Василівна. –Київ, – 2006. – 171 с.

7. Скиба А.В. Биофизические показатели ротовой жидкости, слизистой полости рта и твердых тканей зубов при профилактике и лечении стоматологических заболеваний при сахарном диабете 2 типа / А. В. Скиба // Modern Science — Moderní věda. – 2015. – №5. – Р. 90-96.

8. Скиба А.В. Метаболические изменения в динамике развития экспериментального сахарного диабета 2 типа у крыс / А. В. Скиба // Вестник стоматологии. – 2012. – №4. – С. 22-25.

References:

1. Beloklitskaya G.F., Tsentilo T.D., Bychkova N. G., Reshetnyak O.V. Immunomodulatory properties of the drug for any disease when Candida stomatitis *Sovremennaya stomatologiya*. 2006; 2: 68-71.

2. Beloklitskaya G.F., Reshetnyak O.V., Lisyayaya T.A., Ponomareva I.G. The features of microecology of mouth cavity, watching women with a different clinical forms of KS *Sovremennaya stomatologiya*. 2008; 1: 77-80.

3. Boyko A.I. Comparative analysis of the Arsenal of drugs for the treatment of diabetes in Ukraine, the UK and the USA. *Farmatsevtichnyy zhurnal*. 2003;2:25-30.

4. Vakhitov T.Ya, Petrov L.N., Bondarenko V.M. The concept of a probiotic preparation containing original microbial metabolites. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2005; 5: 108-114.

5. Skiba V.Ya., Pochtar' V.N., Rossakhanova L.N Complex treatment of Candida stomatitis with the inclusion of dental elixir "Biodent-3». *Vіsник stomatologії*. 2006;1:56-58.

6. Skyba O.V. *Strukturno-metabolichni zminy v tkanynakh porozhnyny rota pry tsukrovomu diabeti ta ikh profilaktyka* [Structural and metabolic changes in oral tissues in diabetes mellitus and their prevention]. Dissertation of candidate of medical sciences. Kyiv; 2006:171.

7. Skiba A.V. Biophysical parameters of oral fluid, oral mucosa and hard tissues of teeth in the prevention and treatment of dental diseases in type 2 diabetes. *Modern Science — Moderní věda*. 2015; 5: 90-96.

8. Skiba A.V. Metabolic changes in dynamics of development of experimental saccharine diabetes 2 types for rats. *Vestnik stomatologii*. 2012; 4: 22-25.

Робота надійшла в редакцію 29.05.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.921.5:577.151.5/7:546.172.6]-085

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267379>

О. І. Верещагіна, Є. В. Нікітін, І. М. Шевченко

ДИНАМІКА ІНТЕНСИВНОСТІ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ГРИПІ А ТА НЕОБХІДНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ВПЛИВУ

Одеський національний медичний університет

Summary. Vereshchagina O. I., Nikitin Y. V., Shevchenko I. M. **DYNAMICS OF THE SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE IN INFLUENZA A AND THE NECESSITY OF PHARMACOLOGICAL INFLUENCE.** - *Odessa National Medical University.* - e-mail: inform.bib@odmu.edu. In the article the dynamics of changes in the content of the concentration of active metabolites nitric oxide in influenza A, depending on the severity of the flow was

analyzed. 158 patients with influenza A were examined, direct correlation between the severity of the disease, manifestations of oxidative stress and supersynthesis of nitric oxide was established. The main factors of the risk of severe flu and their significance are identified.

Key words: influenza A, nitric oxide, peroxidation of lipids, circulating endothelial cells, pathogenetic treatment of influenza.

Реферат. Верещагіна О. І., Нікітін Е. В., Шевченко І. М. **ДИНАМІКА ІНТЕНСИВНОСТІ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТУ ПРИ ГРИППЕ А І НЕОБХОДИМОСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ.** В статті приведено результати аналізу динаміки змін у концентрації активних метаболітів оксиду азоту при гриппі А в залежності від тяжкості течія. Обстежено 158 хворих на грип А, встановлено пряму кореляційну зв'язок між тяжкістю захворювання, проявами оксидативного стресу та надсинтезом оксиду азоту. Визначено основні фактори ризику важкого перебігу грипу та їх значимість.

Ключевые слова: грип А, оксид азоту, перекисне окислення ліпідів, циркулюючі ендотеліальні клітини, патогенетичне лікування грипу.

Реферат. Верещагіна О. І., Нікітін Е. В., Шевченко І. М. **ДИНАМІКА ІНТЕНСИВНОСТІ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ГРИПІ А ТА НЕОБХІДНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ВПЛИВУ.** В статті проведено аналіз динаміки змін у вмісті показників концентрації активних метаболітів оксиду азоту при грипі А залежно від тяжкості перебігу. Обстежено 158 хворих на грип А, встановлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю захворювання, проявами оксидативного стресу та надсинтезом оксиду азоту. Визначено основні фактори ризику важкого перебігу грипу та їх значимість.

Ключові слова: грип А, оксид азоту, перекисне окислення ліпідів, циркулюючі ендотеліальні клітини, патогенетичне лікування грипу.

Актуальність

Грип залишається однією з актуальніших проблем інфекційної патології. Ураження, що викликані вірусом грипу, вельми різноманітні.

Грип – саме поширене інфекційне захворювання. Значимість проблеми грипу значно зростає, завдяки його здатності до обміну генетичною інформацією з вірусами грипу тварин та птахів, що призводить до утворення реасортантів - мутантів з новими патогенними властивостями та вірулентністю. Аналіз епідеміологічної ситуації по грипу в світі з 2009/2010 епідеміологічного сезону по наш час виявив, головним чином, циркуляцію вірусів грипу А (H1N1 pdm 09) з незначним поширенням вірусів грипу А (H3N2) та В.

Однією з важливіших ланок патогенезу грипу є ураження судинної та нервової систем внаслідок масивної продукції цитокінів, активації процесів ліпопероксидації та виникненню вираженого токсикозу. В комплексі патогенетичних змін при грипі неоднозначна роль відводиться оксиду азоту, який постійно виділяється в ендотелії, що фізіологічно функціонує [1-4].

За даними досліджень відомо, що NO може виступати в ролі окислювача та приймати участь в стресорних реакціях в якості антиоксиданта, обмежуючи надмірну активацію активних форм кисню. Вплив несприятливих факторів на клітини ендотелію приводить до їх поразок, прискорення апоптозу і зниження синтезу NO. Оксид азоту надає виражену вазодилатуючу дію, бере участь у регулюванні судинного тонуусу та є основним ендотеліальним фактором релаксації, що приймає участь у підтримці фізіологічного тонуусу судинної стінки [7].

Молекула оксиду азоту володіє широким спектром біологічної дії, яку умовно можна розділити на регуляторну, захисну, токсичну. Оксид азоту діє як посередник в передачі клітинних сигналів у середині клітини і між клітинами, відповідає за релаксацію гладких м'язів судин і їх розширення (вазодилатуючу), попереджає агрегацію тромбоцитів і адгезію нейтрофілів до ендотелію, приймає участь в різних процесах нервової, репродуктивної, імунної систем, володіє цитотоксичними і цитостатичними властивостями. Клітини - кілери імунної системи використовують оксид азоту для знищення бактерій [2, 7].

Гіперпродукція оксиду азоту у фагоцитах впливає на процес знешкодження

збудників, викликаючи загибель багатьох типів патогенних мікроорганізмів (віруси, бактерії, гриби, найпростіші), або зупиняє їх зростання [10].

Велике число внутрішньоклітинних мішеней для монооксиду азоту залишає відкритим питання про його участь в патогенезі багатьох інфекційних захворювань, в тому числі грипу. Висока концентрація NO, що викликана запальною реакцією, може призвести до розвитку оксидативного, нитрозативного стресу та загибелі ендотеліоцитів. В той же час низькі концентрації NO безпосередньо сприяють проліферації та виживанню клітин [3]. NO відіграє роль в різних фізіологічних ситуаціях і продукується у людини різними клітинами [7]. Крім того, вміст NO суттєво змінюється в залежності від стану організму та під час імунологічних реакцій [9]. Ендотеліоцити легневих судин секретують індукційну і ендотеліальну NO-синтази (iNOS та eNOS), які здатні гальмувати електрон - транспортні групи ферментів вірусу та завдяки цьому здійснювати противірусний захист [3]. Враховуючи важливість вивчення процесів метаболізму оксиду азоту та його роль у розвитку різних патологічних станів, вивчення стану інтенсивності нітроксідергічних процесів розширить уявлення про патогенез грипу, дозволить оцінити ступінь тяжкості, прогнозувати результат захворювання і підвищити ефективність медикаментозної терапії грипозної інфекції.

Останнім часом, у літературі з'являються повідомлення про вплив дисфункції ендотеліа, а саме порушення синтезу оксиду азоту, на розвиток патологічних станів при грипі [4, 5]. Але у доступній літературі відсутні дані про виявлення схильності до порушення регуляції тону судин на ранніх етапах захворювання. Це має вагомим значення для своєчасної фармакологічної корекції та профілактиці розвитку ускладнень захворювання.

Мета роботи

Дослідити особливості динаміки вмісту концентрації оксиду азоту по основним активним метаболітам в крові хворих на грип А залежно від тяжкості перебігу захворювання з метою визначення його ролі в патогенезі грипу та обґрунтуванні патогенетичного лікування хворих.

Матеріал та методи

Під спостереженням перебувало 158 осіб з підтвердженим діагнозом грип А. Пацієнти були розділені на наступні групи: 1-а група - 32 хворих на легкий перебіг грипу, 2-а група - 62 хворих з грипом середньої тяжкості і 3-я група - 64 хворих на важкий грип з легкою пневмонією. Ступінь тяжкості визначали за клінічними проявами і наявністю ускладнень. Критерії виключення з дослідження: вік молодше 18 і старше 45 років, вагітність і важка соматична патологія.

Групи були однакові за тяжкістю перебігу грипу, статтю, віком та тривалістю хвороби.

Дослідження проведено спеціалістами Одеського національного медичного університету на базі інфекційної лікарні м. Одеса.

З метою оцінки змін показників сумарних метаболітів оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів, дослідження загальної кількості циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) всі хворі були обстежені при надходженні до стаціонару і в динаміці на 5 день спостереження.

Для визначення ефективності комбінованого лікування проведено дослідження показників в групі хворих з грипом А середньої тяжкості. Пацієнти були розділені на рівні підгрупи II-а і II-б (по 31 особі). Підгрупі II-а було призначено стандартне лікування: озельтамівір по 75 мг - 2 рази на добу протягом 5 днів, підгрупі II-б була призначена комплексна терапія: додатково до базисного лікування озельтамівіром, доданий індуктор ендогенного інтерферону тілорон в дозуванні 250 мг у перший день, 125 мг - в другий і 125 мг через 48 годин спільно з антиоксидантом - 2-етил-6-метил-3-гідроксіпіридіна сукцинатом по 500 мг на добу на 5 днів.

Діагноз грипу встановлювався на підставі епідеміологічного, клінічного і вірусологічного методів дослідження. У дослідження включені хворі тільки з позитивним результатом змивів з носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції на грип А.

Разом з традиційними методами дослідження (загальним аналізом крові, сечі, рентгенологічним дослідженням за потребою) були проведені спеціальні методи дослідження. Для вивчення метаболізму оксиду азоту досліджували вміст в плазмі суму

стабільних метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) за допомогою реактиву Гріса. Інтенсивність десквамації ендотелію досліджували за методом J. Hladovec (1978) з визначенням загальної кількості ЦЕК [9]. Визначали стан процесів ПОЛ: суму дієнових кон'югатів (ДК) та кетодієнів (КД), а також малоновий діальдегід (МДА) та показники антиоксидантного захисту (АОЗ): глутатіонредуктазу (ГР), глутатіонпероксидазу (ГП) та відновлений глутатіон - G-SH. Концентрацію показників, що досліджувалися, визначали за загальноприйнятими методами [6].

Статистичну обробку результатів здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакетів STATISTICA 10.0, MedCalc 14.8.1 і Microsoft Excel 2010 року з надбудовою AtteStat 12.5. З метою виявлення закономірностей між безліччю якісних ознак застосовували модулі інтелектуального аналізу даних (Data mining) – «Association Rules» і «Feature Selection and Variable Filtering».

Результати та їх обговорення

Грип є тяжким захворюванням з непередбачуваним перебігом, тому визначення критеріїв подальшого прогресування захворювання є надзвичайно важливим. На підставі ретельного дослідження клініко–лабораторних даних історій хвороб пацієнтів з грипом А, були визначені асоціативні правила найбільш значущих факторів ризику тяжкого перебігу грипу А (рис.1).

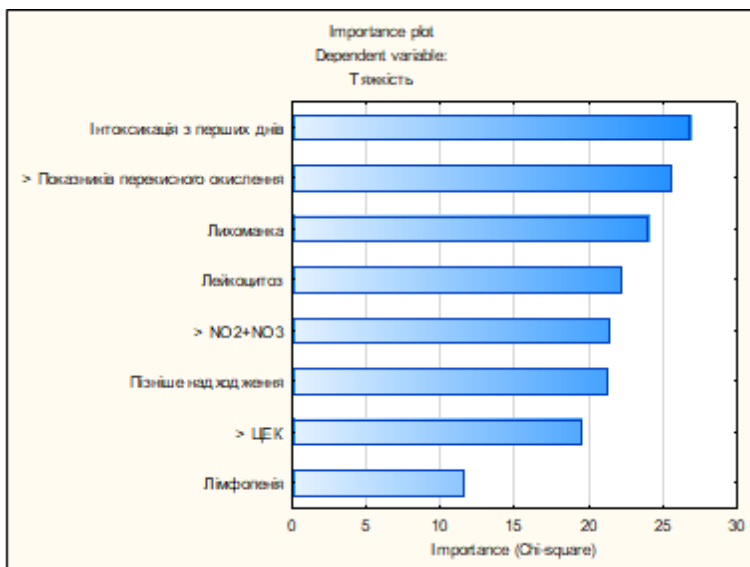


Рис. 1. Найбільш значущих факторів ризику тяжкого перебігу грипу А

Для оцінки та розробки асоціативних правил ризиків проведено ретроспективний аналіз 32 факторів, наданих в медичній документації. З метою зниження розмірності і визначення ієрархічності параметрів використовувався модуль «Feature Selection and Variable Filtering». За результатами статистичного аналізу для подальшої роботи були залишені 8 статистично значущих факторів. Описативний аналіз факторів, які залишилися, показав, що для більшості хворих з ускладненим перебігом грипу характерним є: пізніше надходження до стаціонару, висока лихоманка та виражена інтоксикація з перших днів захворювання. Визначено сильний кореляційний зв'язок з активацією процесів ліпопероксидації: МДА, ДК+КД (згідно нашого дослідження, при легкому перебігу грипу рівень МДА становив - $1,68 \pm 0,2$ мкМ/л, середньо тяжкому - $1,76 \pm 0,45$ мкМ/л, та тяжкому - $2,83 \pm 0,050,45$ мкМ/л.) зростанням рівню NO_x ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) у сироватці хворих та ушкодженням ендотелію - підвищенням загальної кількості ЦЕК (згідно проведеного дослідження, легкий перебіг грипу – (1505 ± 161) кл/мл, середньотяжкий – (2276 ± 232) кл/мл, тяжкий – (3120 ± 287) кл/мл) у поєднанні зі змінами в загальному аналізі крові: лейкоцитозом та лімфопенією. Також, у хворих з високою лихоманкою вірогідність виникнення інтоксикації з перших днів в поєднанні з лейкоцитозом крові достовірно дорівнюється - 93,33% з високим кореляційним зв'язком - 96,60%, а розвиток інтоксикаційного синдрому з

перших днів буде супроводжуватися високою лихорадкою з імовірністю - 95,45% та високою кореляцією - 97,70%.

В організми людини NO окислюється до нітратів та нітритів (NO₂ і NO₃), які є його кінцевими продуктами обміну в організмі людини. При дослідженні рівню продукції сумарних метаболітів оксиду азоту (NO₂⁻ і NO₃⁻) у сироватці крові хворих на грип А, було виявлено підвищення рівня концентрації NOx залежно від тяжкості перебігу. Виявлені статистично значущі відмінності в рівнях сумарної концентрації нітратів і нітритів (NOx) в період розпалу захворювання та ранньої реконвалесценції. Рівень вмісту активних метаболітів оксиду азоту у пацієнтів з різним ступенем тяжкості значно відрізнявся. Середнє значення NOx у хворих на легкий перебіг грипу склало – (28,7±2,7) ммоль/л, середньої тяжкості (41,2±3,7) ммоль/л з максимально високими показниками у хворих на тяжкий грип – (77,2±0,8) ммоль/л (p< 0,05). Отримані дані свідчать про участь оксиду азоту в розвитку тяжких клінічних проявів грипозної інфекції.

Приймаючи до уваги патогенетичні порушення при грипі інтерес являє вітчизняний препарат янтарної кислоти - 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, з антиоксидантною, антигіпоксичною та дезінтоксикаційною дією, який призначався хворим с першого дня госпіталізації по 500 мг 1 раз на добу щодня протягом 5 діб.

Таблиця 1.

Динаміка показників ПОЛ та АОЗ у хворих з середньо тяжким перебігом грипу А залежно від лікування

показник	контрольна (n=30)	підгрупа II-а (n=31) базисне лікування M±m		підгрупа II-б (n=31) комплексне лікування M±m	
		1 день	5 день	1 день	5 день
МДА мкМ / л	0,97±0,099	1,76±0,45*	1,39±0,29*	1,80±0,34*	1,12±0,18
ДК+КД/ мг ліпідів	0,013±0,004	0,03±0,00*	0,02±0,00*	0,03±0,00*	0,018±0,007
NOx(NO ₂ +NO) мкмоль/л	25,97±1,89	41,2± 3,7*	54,3± 4,5*	40,8± 4,4*	31,2± 2,9

* Значимість відмінностей з контрольною групою <0,05

Включення до базисного лікування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату сприяло скороченню періоду лихоманки (3,16±0,17) та загальної слабкості на (3,11±0,12) доби. Також, на тлі комплексного лікування спостерігалось значне зниження концентрації показників МДА – (1,12±0,18) мкМ/л та ДК+КД – (0,018±0,007) Од/мг у хворих II-б підгрупи порівняно з показниками МДА – (1,39±0,29) та ДК+КД (0,02±0,00) Од/мг ліпідів в II-а підгрупі та контролем МДА (0,97±0,099) мкМ/л і ДК+КД (0,013±0,004) Од/мг. Необхідно зазначити позитивний вплив комплексного лікування на динаміку показників антиоксидантного захисту G-SH (120,3±12,9) мкМ/мг порівняно з хворими підгрупи II-а - (104,5±14,8) мкМ/мг.

Встановлено, що використання цього препарату знижує інтенсивність нітросидергічеських процесів: сумарна концентрація кінцевих метаболітів оксиду азоту у хворих, що отримували 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат склала (31,2± 2,9) мкмоль/л, а у пацієнтів, що отримували базисне лікування, рівень продукції оксиду азоту знизився в меншому ступені - (21,2±1,8) мкмоль/л (p≤0,05).

Проведене дослідження показало значення надсинтезу оксиду азоту в патогенезі грипу. Також показано позитивний вплив терапії із застосуванням похідних янтарної кислоти на перебіг грипу та лабораторні показники хворих груп спостереження. Таким чином, повинен бути комплексний підхід в лікуванні хворих на грип з включенням до лікування сполучення препаратів етіотропної, патогенетичної та симптоматичної дії.

Висновки

1. У хворих на тяжкий грип та грип середньої тяжкості виявлено значне збільшення синтезу активних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові, що свідчить про його роль в патогенезі грипу.

2. Визначена роль оксиду азоту в розвитку тяжких клінічних проявів гриппозної інфекції.

Література:

1. Абагуров А. Е., Волосовец А. П., Худяков А. Е. Механизм действия активированных азот-содержащих метаболитов в респираторном тракте: провоспалительное действие (часть 3). *Здоровье ребенка*. 2016. № 2. С. 188–194.
2. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л. А. Лапшина, П. Г. Кравчун, А. Ю. Титова, О. В. Глебова. *Український медичний часопис*. 2009. Т. XI/XII, № 6. С.49-53.
3. Повреждение эндотелия у больных пневмонией во время пандемии гриппа А H1N1 и возможность его коррекции [Электронный ресурс] / В. В. Горбунов и др. *Забайкальский медицинский вестник*. 2011. №2. С. 104–111. Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
4. Ратникова Л. И., Картополова Е. В. Гемодинамические нарушения у больных гриппом и роль оксида азота в их развитии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2012. Т.10, № 4. С. 27–30.
5. Ратникова Л. И., Картополова Е. В. Влияние патогенетической терапии гриппа на продукцию оксида азота и купирование интоксикационного синдрома. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016. № 4. С.100-103.
6. Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. М.: Медицина, 1971. 392 с.
7. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии / Локтионова И. Л., Покровский М. В., Рагулина В. А. и др. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2012. № 4 (123). Вып. 17/1. С. 20-31.
8. A(H1N1)pdm09 dominant influenza strain in Europe: mid-season risk assessment / European Centre for Disease Prevention and Control [Электронный ресурс] URL: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?List=8db7286c-fe2d476c-9133-18ff4cb1b568&ID=1354#sthash.JSOphjFw.dpuf.
9. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek J. Fabian. *Physiol. Bohemoslov*. 1978. Vol. 27, № 2. P. 140-144.
10. Katusic Z. S., Austin S. A. Endotelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Europ. Heart J*. 2014. Vol. 35. P. 888–894.

References:

1. Abaturvov A.Ye., Volosovets A.P., Khudyakov A.Ye. The mechanism of action of activated nitrogen – containing metabolites in the respiratory tract: pro-inflammatory action (part 3). *Child health*. 2016. No. 2. P. 188–194.
2. The value of the determination of nitrite-nitrates as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular pathology / L. A. Lapshina, P. G. Kravchun, A. Yu. Titova, O. V. Glebova. *Ukrainian Medical Watch Room* 2009. T. XI / XII, No. 6. P.49-53.
3. Damage to the endothelium in patients with pneumonia during the pandemic of influenza A H1N1 and the possibility of its correction [Electronic resource] / V. V. Gorbunov et al. *Transbaikalian Medical Journal*. 2011. №2. Pp. 104–111. Access mode: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
4. Ratnikova L. I., Kartopolova E. V. Hemodynamic disorders in patients with influenza and the role of nitric oxide in their development. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2012. V. 10, No. 4. P. 27–30.
5. Ratnikova LI, Kartopolova Ye. V. The effect of pathogenetic therapy of influenza on the production of nitric oxide and the relief of intoxication syndrome. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2016. № 4. С.100-103.
6. Modern methods in biochemistry / Ed. V.N. Orekhovich. M.: Medicine, 1971. 392 p.
7. The state of the function of the vascular endothelium in infectious diseases of various etiologies / Loktionova I. L., Pokrovsky M. V., Ragulina V. A. and others. *Scientific statements. Medicine series. Pharmacy*. 2012. № 4 (123). Issue 17/1. Pp. 20-31.
8. A(H1N1)pdm09 dominant influenza strain in Europe: mid-season risk assessment / European Centre for Disease Prevention and Control [Электронный ресурс] URL:

http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?List=8db7286c-fe2d476c-9133-18ff4cb1b568&ID=1354#sthash.JSOphjFw.dpuf

9. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek J. Fabian. *Physiol. Bohemoslov.* 1978. Vol. 27, № 2. P. 140-144.

10. Katusic Z. S., Austin S. A. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Europ. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 888-894.

Робота надійшла в редакцію 28.05.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.61-036.11-076:616.12-089:616.61-006:616.62-006

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267391>

A. Я. Квасневский², О. П. Никитенко¹, С. Н. Пасечник³, А. И. Гоженко¹

РОЛЬ ЛИПОКАИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЬЮ ПОЧЕК И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

¹Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса, Украина,

²Клиника урологии и нефрологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона, Одесса, Украина,

³Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, Львов, Украина

Summary. Kwasniewsky A. Ya.², Nykytenko O. P.¹, Pasechnik S. N.³, Gozhenko A. I.¹
THE ROLE OF LIPOCAINS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH THE KIDNEYS AND BLADDER CANCER. - *Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa, Ukraine; Clinic of Urology and Nephrology, Military Medical Clinical Center, Southern Region, Odessa, Ukraine², Lviv National Medical University. D. Galitsky, Lviv, Ukraine³; e-mail: nymba.od@gmail.com.* Currently, the incidence of kidney cancer is increasing in most developed countries: the annual increase is from 1.5 to 5.9%. Studies have also shown that in developed countries, acute kidney injury (AKI) develops in 3–10% of hospitalized patients, with a hospital mortality rate of 20%, and mortality in intensive care units as high as 50%. Calculations have shown that approximately 2 million people in developed countries die each year from AKI. **The objective:** to identify and analyze the role of lipocains in the diagnosis of acute kidney injury in patients with the kidneys and bladder cancer. **Materials and methods.** The study involved 18 patients who were hospitalized in the clinic of urology and nephrology of the Military Medical Clinical Center of the Southern Region of the Ministry of Defense of Ukraine. The control group consisted of 18 nephrologically healthy patients. As a biomarker for early detection of AKI, we used the index of lipocalin-2 (associated with neutrophil gelatinase lipocalin - NGAL) in the urine. **Results.** The presence of urinary syndrome in patients with kidney and bladder cancer was observed in 66.67% of cases and renal complaints (pain in the lumbar region - 17 people (94.44%) and dysuric manifestations - 5 (27.78%) patients), however, the level of GFR below 60 ml/(min×1.73 m²) was determined in 27.78% of patients. The average GFR were 113.23±32.06 ml/(min×1.73 m²). Determining the level of lipocalin in patients with the kidneys and bladder cancer and in the comparison group established: the average indices were 73.52±24.57 ng/ml and 11.627±6.73 ng/ml, respectively. **Conclusions:** These results indicate that at this stage of early diagnosis of AKI in patients with kidney and bladder cancer, the level of lipocalin in the urine increases sevenfold, which can be used as a diagnostic marker for the development of AKI in these patients.

Key words: acute kidney injury, kidney cancer, bladder cancer, early diagnosis, lipocalin.

Реферат. Квасневский А. Я., Никитенко О. П., Пасечник С. Н., Гоженко А. И. **РОЛЬ ЛИПОКАИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЬЮ ПОЧЕК И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.** В настоящее время заболеваемость раком почки возрастает в большинстве развитых стран: ежегодный прирост составляет от 1,5 до 5,9 %. Исследования также показали, что в развитых странах острое повреждение почек (ОПП) развивается у 3–10% госпитализированных больных, причем госпитальная смертность составляет 20%, а смертность в отделениях интенсивной терапии достигает 50%. Расчеты позволили установить, что примерно 2 млн. человек в развитых странах ежегодно умирают от ОПП. **Цель исследования:** выявить и проанализировать роль липокаинов в диагностике острого повреждения почек у больных с опухолью почек и мочевого пузыря. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 18 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике урологии и нефрологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона МО Украины. Группу контроля составили 18 нефрологически здоровых пациентов. В качестве биомаркера для раннего обнаружения ОПП использовали показатель содержания липокалина-2 (связанного с желатиназой нейтрофилов липокалина - NGAL) в моче. **Результаты.** Наличие проявлений мочевого синдрома у пациентов с опухолью почек и мочевого пузыря отмечалось в 66,67% случаев и почечных жалоб (боли в поясничной области – 17 человек (94,44 %) и дизурические проявления – 5 (27,78%) больных), при этом уровень СКФ ниже 60 мл/(мин×1,73 м²) определялся у 27,78% больных. Средние показатели СКФ составили 113,23±32,06 мл/(мин×1,73 м²). Определяя уровень липокалина у больных с опухолью почек и мочевого пузыря и в группе сравнения установили: средние показатели составили соответственно 73,52±24,57 нг/мл и 11,627±6,73 нг/мл. **Выводы.** Данные результаты свидетельствуют о том, что на этом этапе ранней диагностики ОПП у больных с опухолью почек и мочевого пузыря уровень липокалина в моче увеличивается в семь раз, что может быть использовано в качестве диагностического маркера развития ОПП у этих пациентов.

Ключевые слова: острое поражение почек, опухоль почек, опухоль мочевого пузыря, ранняя диагностика, липокалин.

Реферат. Квасневський А. Я., Никитенко О. П., Пасічник С. Н., Гоженко А. І. **РОЛЬ ЛІПОКАЛІНУ В ДІАГНОСТИЦІ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ З ПУХЛИНОЮ НИРОК І СЕЧОВОГО МІХУРА.** На даний час захворюваність на рак нирки зростає в більшості розвинених країн: щорічний приріст становить від 1,5 до 5,9%. Дослідження також показали, що в розвинених країнах гостре пошкодження нирок (ГПН) розвивається у 3-10% госпіталізованих хворих, причому госпітальна смертність становить 20%, а смертність у відділеннях інтенсивної терапії досягає 50%. Розрахунки встановили, що приблизно 2 млн. чоловік в розвинених країнах щорічно вмирають від ГПН. **Мета дослідження:** виявити і проаналізувати роль ліпокаліну в діагностиці гострого пошкодження нирок у хворих з пухлиною нирок і сечового міхура та методи. У дослідженні взяли участь 18 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці урології та нефрології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону МОЗ України. Групу контролю склали 18 нефрологічних здорових пацієнтів. Як біомаркери для раннього виявлення ГПН використовували показник вмісту ліпокаліна-2 (пов'язаного з желатиназою нейтрофілів ліпокаліна - NGAL) в сечі. **Результати.** Наявність проявів сечового синдрому у пацієнтів з пухлиною нирок і сечового міхура зазначалося в 66,67% випадків і ниркових скарг (біль у ділянці нирок - 17 осіб (94,44%) і дизуричні прояви - 5 (27,78%) хворих), при цьому рівень ШКФ нижче 60 мл/(хв×1,73 м²) визначався у 27,78% хворих. Середні показники ШКФ склали 113,23 ± 32,06 мл/(хв×1,73 м²). Визначаючи рівень ліпокаліна у хворих з пухлиною нирок і сечового міхура і в групі порівняння встановили: середні показники склали відповідно 73,52±24,57 нг/мл і 11,627±6,73 нг/мл. **Висновки.** Дані результати свідчать про те, що на цьому етапі ранньої діагностики ГПН у хворих з пухлиною нирок і сечового міхура рівень ліпокаліна в сечі збільшується в сім разів, що може бути використано в якості діагностичного маркера розвитку ГПН у цих пацієнтів.

Ключові слова: гостре ураження нирок, пухлина нирок, пухлина сечового міхура, рання діагностика, ліпокалін.

Введение. В структуре онкологических заболеваний рак почки (РП) является одним из распространенных заболеваний [1-4]. Заболеваемость раком почки возрастает в большинстве развитых стран: ежегодный прирост составляет от 1,5 до 5,9 % [5,6]. В США в 2015 году было диагностировано более 61 тысячи случаев почечно-клеточного рака и более 14 тысяч связанных с ним летальных исходов [7]. За последнее десятилетие в Великобритании уровень заболеваемости РП увеличился на 47% [2]. Во многих европейских странах (например, Ирландия, Хорватия, Греция, Эстония и Словакия) показатели смертности от рака органов мочевыделительной системы растут [3]. Самые высокие оценки смертности были замечены в Уругвай (4,4 на 100 000), Аргентина (3,6), Чили (3,1) и США (2,6) с совокупным риском смертности в диапазоне от 0,3% до 0,52%. Самые высокие оценки смертности были замечены в США. Также данные по США демонстрируют ежегодное увеличение заболеваемости РП [4].

Эпидемиологические исследования, проведенные в Шотландии и Северной Калифорнии, показали, что заболеваемость острым повреждением почек (ОПП) составила соответственно 2,1 тыс. и 3,8 тыс. на 1 млн. населения [4, 7]. В развитых странах ОПП развивается у 3–10% госпитализированных больных, причем госпитальная смертность составляет 20%, а смертность в отделениях интенсивной терапии достигает 50%. Расчеты позволили установить, что примерно 2 млн. человек в развитых странах ежегодно умирают от ОПП [8].

Среди злокачественных опухолей органов мочевыделительной системы вторым по частоте наиболее часто встречается рак мочевого пузыря (РМП) [9]. Это тяжёлое инвалидизирующее заболевание, имеющее большую склонность к прогрессированию и рецидивированию, требующее тщательной дифференциальной диагностики и для которого не разработано системы активного выявления [10].

По распространённости РМП занимает 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин. В зависимости от географического положения уровень заболеваемости РМП в разных странах отличается примерно в десятки раз. Так, в Западной Европе и США она выше, чем в Восточной Европе и в странах Азии. РМП встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 5:1), что связано с большим распространением среди мужчин курения и профессий, связанных с канцерогенными веществами, увеличивающими риск развития заболевания. [9-10]

В США в структуре онкологической заболеваемости РМП составляет 6% у мужчин и 2% у женщин, всего в год заболевают 56,9 тыс. человек. Смертность составляет 12 600 человек в год (8600 мужчин и 4000 женщин) [11].

Имеющееся в рекомендациях KDIGO уточнение сообщает, что повышение креатинина сыворотки на 26,5 мкмоль/л на протяжении 48 часов достаточно для диагностики ОПП, однако это увеличивает число больных с ОПП и не решает проблему ее ранней диагностики [12, 13].

В настоящее время ведется поиск новых мочевых маркеров, которые должны иметь высокую чувствительность и специфичность как для ранней диагностики ОПП, так и для оценки его тяжести [14-17].

Одним из таких биомаркеров ренального повреждения, позволяющим проводить раннее выявление патологических изменений в почках и определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, точно устанавливать стадию процесса, оценивать выраженность воспаления и интенсивность фиброгенеза, является neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов [14-18].

Между тем известно, что выживаемость пациентов с РМП напрямую зависит от стадии его выявления [18]. Поэтому своевременная ранняя диагностика опухолей мочевого пузыря, правильная оценка их распространенности и злокачественности имеют решающее значение как для выбора адекватного метода лечения, так и для прогноза развития данного заболевания. Однако клинические проявления ранних стадий РМП неспецифичны и часто совпадают с симптомами воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Поэтому позволяет выявить РМП только на поздних стадиях развития [15, 19].

Таким образом, целью настоящего исследования было выявить и проанализировать роль липокаина в диагностике острого повреждения почек у больных с опухолью почек и мочевого пузыря.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 18 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике урологии и нефрологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона МО Украины.

Группу контроля составили 18 нефрологически здоровых пациентов. У всех больных вместе с ведением истории болезни фиксировали клинические проявления заболевания, влияние проводимых хирургических вмешательств и лекарственной терапии на показатели функционального состояния организма для сопоставления с результатами лабораторных исследований. Также в динамике наблюдений проводили общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, и особенно акцентируя внимание традиционным и наиболее универсальным биомаркерам функционального состояния почек – уровню креатинина в моче (CRB), а также результатам расчета скорости клубочковой фильтрации (GFR).

В качестве одного из новых и перспективных биомаркеров, имеющего важное диагностическое, патогенетическое и прогностическое значение для раннего обнаружения ОПП и хронической болезни почек (ХБП) [20-25], использовали показатель содержания липокалина-2 (связанного с желатиназой нейтрофилов липокалина - NGAL) в моче, который определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью набора фирмы “Нусcult Biotech” (Нидерланды) на анализаторе RT - 2100C “Rayto” (Япония). Перемешивание и термостатирование реагентов проводили в шейкере-инкубаторе – ELM1 Sky line Shaker ST-3 (Латвия). Для центрифугирования образцов использовали центрифугу 5415R «Eppendorf» (Германия), для промывания планшетов – устройство отмывки иммунологических планшетов автоматическое MB-350 фирмы “Technoform Bautech” (Германия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с расчетом таблиц сопряженности качественных признаков с определением χ^2 и корреляционного анализа. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$. Для оценки связи между параметрическими показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты исследований и их обсуждение

Общая характеристика изучаемой группы пациентов с опухолью почек и мочевого пузыря была следующей: возраст от 54 до 63 лет было 6 человек (33,33 %) от общего количества больных; от 64 до 73 лет – 7 (38,89 %) больных; от 74 до 83 лет – 4 (22,22 %) пациента; от 84 до 93 лет – 1 человек, что составило 5,56 %. Средний возраст обследованных пациентов составил $66,25 \pm 2,71$ года ($p < 0,05$).

По клиническим нозоформам отмечали пациентов в раке правой почки – 6 человек (33,33%), раке левой почки – 6 (33,33%) пациентов и раке мочевого пузыря – 6 (33,33%) больных. Средний возраст обследованных пациентов по нозоформам был следующий: с раком правой почки – $67,00 \pm 3,5$ лет, раком левой почки – $59,00 \pm 3,23$ лет и раком мочевого пузыря – $72,75 \pm 5,78$ лет.

Сопутствующая патология у пациентов отмечалась следующая: ИБС – 8 пациентов (44,44%), ГБ II ст. – 2 человека (11,11%), ГБ III ст. – 4 больных (22,22 %), атеросклеротический кардиосклероз – 5 (27,78%), постинфарктный и диффузный кардиосклероз по 3 (16,67 %) пациента, нарушения сердечного ритма имело место у 5 (27,78%) человек, хронический пиелонефрит – 3 (16,67 %) больных и доброкачественная гиперплазия предстательной железы была у 4 (22,22 %) пациентов.

Из наличия почечных жалоб у пациентов отмечались боли в поясничной области – 17 человек (94,44 %) и дизурические проявления – 5 (27,78%) больных. Наличие признаков мочевого синдрома в общей группе больных отмечалось в 66,67% случаев. При этом он имел следующую характеристику: протеинурия выявлена у 12 человек (66,67 %), лейкоцитурия – 15 больных (83,33 %) и эритроцитурия – 14 (77,78%) (рис.1).

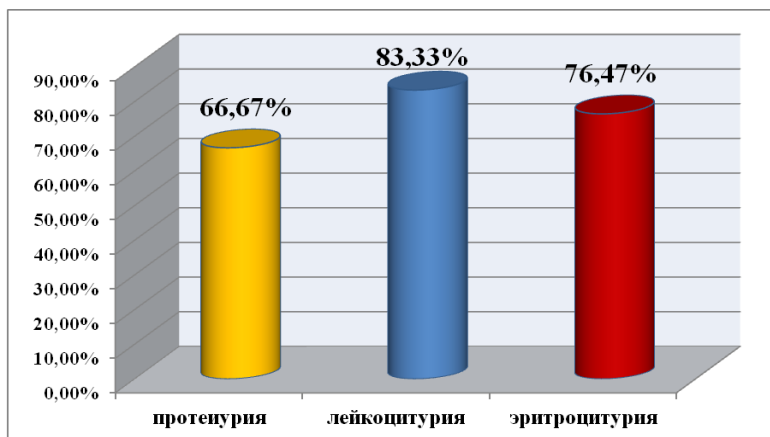


Рис. 1. Показатели мочевого синдрома у пациентов с опухолью почек и мочевого пузыря

Средний показатель плотности мочи у больных составил $1017,5 \pm 1,34$.

Проанализировали показатели общего и биохимического анализа крови у пациентов с опухолью почек и мочевого пузыря (табл. 1). Все показатели были в пределах нормы, за исключением повышения СОЭ. Данные показатели у группы сравнения были в пределах возрастной нормы.

Таблица 1.

Показатели крови у пациентов с опухолью почек и мочевого пузыря

Показатель	М±m
Эритроциты, $1 \times 10^{12}/л$	$4,25 \pm 0,35$
Гемоглобин, г/л	$132,47 \pm 8,3$
Тромбоциты, $1 \times 10^9 /л$	$225,88 \pm 17,46$
Лейкоциты, $1 \times 10^9 /л$	$8,15 \pm 1,15$
СОЭ, мм/ч	$17,38 \pm 5,01$
Общий белок, г/л	$76,84 \pm 3,96$
Билирубин общий, ммоль/л	$10,32 \pm 1,19$
АЛТ, МО/мл	$23,04 \pm 4,01$
АСТ, МО/мл	$19,31 \pm 2,25$
Глюкоза, ммоль/л	$5,82 \pm 0,86$
Креатинин, мкмоль/л	$90,00 \pm 29,41$
Мочевина, ммоль/л	$7,29 \pm 1,19$

Примечание: $p < 0,05$

Рассчитали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД EPI. Средние показатели СКФ составили $113,23 \pm 32,06$ мл/(мин $\times 1,73$ м²). При этом распределение пациентов по уровню СКФ было следующее: от 20 до 50 мл/(мин $\times 1,73$ м²) было 3 пациента, что составило 16,67%, от 50 до 60 мл/(мин $\times 1,73$ м²) было 2 пациента (11,11%), от 60 до 90 мл/(мин $\times 1,73$ м²) – 3 человек (16,67%), от 90 до 125 мл/(мин $\times 1,73$ м²) – 3 больных (16,67%) и выше 125 мл/(мин $\times 1,73$ м²) – 7 (38,89%).

Кроме показателей крови также были проанализированы показатели катионов и анионов в моче и креатинин мочи, что показано в таблице 2. Отмечали увеличение как анионов, так и катионов мочи.

Определяя уровень липокалина у больных с опухолью почек и мочевого пузыря и в группе сравнения установили: средние показатели составили соответственно $73,52 \pm 24,57$ нг/мл и $11,627 \pm 6,73$ нг/мл. Эти результаты свидетельствуют о том, что на этом этапе ранней диагностики ОПП у больных с опухолью почек и мочевого пузыря уровень липокалина в моче увеличивается в семь раз, что может быть использовано в качестве диагностического

Анализ экскреции ионов в моче и креатинина у пациентов с опухолью почек и мочевого пузыря

Показатель	M±m
К, ммоль/сут.	70,10 ± 24,74
Na, ммоль/сут.	231,31 ± 81,66
Хлориды, ммоль/сут.	268,17 ± 27,32
Фосфор, ммоль/сут.	16,98 ± 1,26
Креатинин мочи, ммоль/сут.	1,075±0,36

Примечание: $p \leq 0,05$

Выводы

Таким образом, наличие проявлений мочевого синдрома у пациентов с опухолью почек и мочевого пузыря отмечалось в 66,67% случаев и почечных жалоб (боли в поясничной области – 17 человек (94,44 %) и дизурические проявления – 5 (27,78%) больных), при этом уровень СКФ ниже 60 мл/(мин×1,73 м²) определялся у 27,78% больных. Между тем, уровень липокалина в моче у больных с опухолью почек и мочевого пузыря в семь раз превышает таковой, чем у нефрологически здоровых пациентов, что также может быть использовано в качестве диагностического и прогностического маркера развития ОПП у пациентов с опухолью почек и мочевого пузыря.

Литература/References:

1. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(1):12-20
2. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/kidney-cancer/incidence-heading-Zero>.
3. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int 2008;101:949–58.
4. King SC, Pollack LA, Li J, King JB, Master VA. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. J Urology 2014;191:1665–70.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49:1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. PMID: 23485231.
7. Ljungberg B. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma // European urology. - 2011. - Т. 60, №4. - С. 615-621.
8. Gayed B.A. et al. Prospective evaluation of plasma levels of ANGPT2, TuM2PK, and VEGF in patients with renal cell carcinoma // BMC urology. - 2015. -Vol. 15, №1. - P. 1.
9. Molchanov RN, Shponka IS. [Influence of urinary tract infection on infiltration of bladder tumors by immunecells]. Morphologia. 2014; 8(2):37-44. Russian.
10. Урология: иллюстрированное руководство. От симптомов к диагнозу и лечению / под ред. П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляева, Н. А. Григорьева — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
11. Goebell P. J., Knowles M. A. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions on the urothelium // Urol. Oncol. 2010. № 28 (4). P. 409–428.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Inter. Suppl. 2012;Issue 1: 1–126

13. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, Tolwani AJ, Waikar SS, Weisbord SD. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5):649-672
14. Maroto P., Rini B. Molecular biomarkers in advanced renal cell carcinoma // *Clinical Cancer Research*. -2014. - Vol. 20, №8. - P. 2060-2071.
15. Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С. Биологические маркеры опухолей в клинике: достижения, проблемы, перспективы // *Молекулярная медицина*. 2008. № 3. С. 48–55.
16. Роль липокаина в диагностике острого повреждения почек у больных с мочекаменной болезнью/ Квасневский А.Я., Нетребко А.А., Никитенко О.П., Гоженко А.И./ *Вісник морської медицини*. - №2 (71). – 2016: 100-104.
17. Квасневский А.Я., Самохина Н.А., Шафран Л.М. Микроэлементы в проблеме лабораторной диагностики острого поражения почек. *Материалы III Международного конгресса “Медицина транспорта – 2015”* – С.102-105.
18. Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы) / С. А. Аль-Шукри, В. Н. Ткачук, Н. М. Волков, М. В. Дубина / *Онкология*. 2009. № 2. С. 78–84.
19. Shirodkar S. P., Lokeshwar V. B. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics where do we stand? // *Expert review of Anticancer Therapy*. 2008. Vol. 8 (7). P. 1111– 1123
20. Kim B.H., Yu N., Kim H.R. et al. Evaluation of the optimal neutrophil gelatinase-associated lipocalin value as a screening biomarker for urinary tract infections in children. *Ann Lab Med* 2014; 34: e354–359.
21. Haase, M. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan et al. // *American Journal of Kidney Diseases*, 2009. – Vol. 54. – Iss. 6. – P. 1012-1024.
22. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans / Y. Wang, K.S. Lam, E.W. Kraegen et al. // *Clin. Chem.*, 2007. – Vol. 53. – No. 1. – P. 34-41.
23. Parikh C.R., Jani A., Mishra J., et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation // *Am J Transplant*. 2006. Vol. 6. P.1639–1645.
24. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury / C. Liebetrau, O. Dorr, H. Baumgarten et al. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2013. – Vol. 73. – No. 3. – P. 392-399.
25. Lipocalin-2 plasmatic levels are reduced in patients with long-term type 2 diabetes mellitus / E. De la Chesnaye, L. Manuel-Apolinar, A. Zarate et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015. – Vol. 8. – Iss. 2. - P. 2853-2859.

Робота надійшла в редакцію 03.06.2019 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.314-002.4+616.314.17-008.1
 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267408>

С. А. Шнайдер, О. А. Макаренко, І. Г. Топов

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
 ЕФЕКТИВНОСТІ ВИСОКОЛЕЙНОВОЇ СОНЯШНИКОВОЇ ОЛІЇ
 ПРИ ПРОФІЛАКТИЦІ КАРІЄСУ ТА ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА**

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
 Національної академії медичних наук України»

Summary. Schneider S. A., Makarenko O. A., Topov I. G. **EXPERIMENTAL REASONS THE EFFICIENCY OF HIGH-OLEIC SUNFLOWER OIL FOR PREVENTION OF CAREIS AND PERIODONTAL DISEASES.** - *State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»*; e-mail: vesnik@ukr.net. **The objective:** to investigate the effect of high-oleic sunflower oil, introduced into food, on the state of periodontal disease and solid teeth tissues. **Materials and methods.** Experimental studies were performed on 30 white rats of the Vistar line (males, 5 months, mean live weight 238 ± 13 g), distributed in 3 levels of the group. The experiment lasted 30 days. The first group (control group) received the usual nonfat diet vivarium, the second group received a semi-synthetic diet containing 5 % of common sunflower oil, the third group received a similar diet, but instead of the usual sunflower oil, she received the high oleic sunflower oil "Olive". In blood serum, the activity of urease (biochemical marker of microbial contamination), lysozyme (index of non-specific immunity) and the ratio of their relative activity were calculated by the degree of generalized dysbiosis according to AP Levytsky. In the homogenates gums were determined the level of biochemical markers of inflammation: the content of malondialdehyde (MDA) and the activity of leukocytic elastase. In addition, the activity of the antioxidant enzyme in catalase was determined in the gums, and the antioxidant-prooxidant index of API was calculated on the ratio of catalase activity and MDA content. **Results and discussion.** The results of the determination of urease activity in blood serum show a significant increase by more than 4 times the decrease in the serum level of this enzyme in the rats fed on the diet of Olive oil compared with the second group and 2 times as compared with the control group. This circumstance may indicate a sharp decrease in microbial contamination in the body (a decrease in bacteremia) under the influence of oleic acid. The activity of lysozyme in serum is not significantly different in the rats given to "Olivka", from rats of the 1st and 2nd groups. Calculated according to these data, the degree of generalized dysbiosis when fed with oil "Olive" is reduced by 4.2 times compared with rats fed with conventional sunflower oil. In the gums in the rats receiving Olivka, the level of biochemical markers of inflammation of MDA and elastase is significantly lower, indicating anti-inflammatory effect on the tissues of periodontium of high oleic sunflower oil. In rats of group 3 in comparison with the second, in 1.6 times the activity of catalase increases and, as a result, the AIP index grows 2.3 times. This may indicate a change in the balance of antioxidant and prooxidant systems in favor of the former, which is considered as strengthening the protective capabilities of the body. Conversely, in the second group, the API index is less than 1.4 times compared to the first one, indicating a negative effect of linoleic fatty acids on the antioxidant system of the body. Olive oil significantly reduces the level of atrophy of the alveolar appendix of the mandible of the rats and the indicators of carious lesions of the teeth, which gives grounds to speak about parodontoprotective and caries prophylactic action of oleic

acid in the "Olive" oil. **Conclusions.** 1. Highly preserved sunflower oil of oleic acid has a high caries prophylactic and periodontoprotective efficacy; 2. The introduction of high-oleic sunflower oil into the diet rather than high-linoleic in the prevention and treatment of major dental diseases is appropriate.

Key words: prevention, caries, periodontium, high oleic oil.

Реферат. Шнайдер С. А., Макаренко А. А., Топов И. Г. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫСОКООЛЕИНОВОГО ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ КАРИЕСА И ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА. Целью

Исследовать действие высокоолеинового подсолнечного масла, введенного в состав пищи, на состояние пародонта и твердых тканей зубов.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования были проведены на 30 белых крысах линии Вистар (самцы, 5 месяцев, средний живой вес 238 ± 13 г), распределенных в 3 равные группы. Продолжительность эксперимента составила 30 дней. Первая группа (группа контроля) получала обычный безжировый рацион вивария, вторая группа получала полусинтетический рацион, содержащий 5 % обычного подсолнечного масла, третья группа получала аналогичный рацион, однако вместо обычного подсолнечного масла она получала высокоолеиновое подсолнечное масло «Оливка». В сыворотке крови определяли активность уреазы (биохимический маркер микробной обсемененности), лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) и по соотношению их относительных активностей рассчитывали степень генерализованного дисбиоза по А. П. Левицкому. В гомогенатах десен определяли уровень биохимических маркеров воспаления: содержание малонового диальдегида (МДА) и активность лейкоцитарной эластазы. Кроме того, определяли в деснах активность антиоксидантного фермента каталазы и по соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения в сыворотке крови активности уреазы свидетельствуют о значительном, более чем в 4 раза, снижении уровня этого фермента в сыворотке крови крыс, получавших с кормом масло «Оливка» по сравнению со второй группой, и в 2 раза по сравнению с группой контроля. Это обстоятельство может указывать на резкое снижение микробной обсемененности в организме (снижение уровня бактериемии) под влиянием олеиновой кислоты. Активность лизоцима в сыворотке существенно не отличается у крыс, получавших «Оливку», от крыс 1-й и 2-й групп. Рассчитанная по этим данным степень генерализованного дисбиоза при кормлении маслом «Оливка» снижается в 4,2 раза по сравнению с крысами, которых кормили обычным подсолнечным маслом. В деснах у крыс, получавших «Оливку», достоверно снижается уровень биохимических маркеров воспаления МДА и эластазы, что свидетельствует о противовоспалительном действии на ткани пародонта высокоолеинового подсолнечного масла. У крыс 3-й группы по сравнению со второй, в 1,6 раза возрастает активность каталазы и, как следствие, в 2,3 раза возрастает индекс АПИ. Это может свидетельствовать об изменении баланса антиоксидантных и прооксидантных систем в пользу первых, что рассматривается как усиление защитных возможностей организма. И наоборот, во второй группе индекс АПИ меньше в 1,4 раза по сравнению с первой, свидетельствует о негативном влиянии линолевой жирной кислоты на антиоксидантную систему организма. Масло «Оливка» достоверно снижает показатели уровня атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс и показатели кариозного поражения зубов, что дает основание говорить о пародонтопротекторном и кариеспрофилактичном действии олеиновой кислоты в составе масла «Оливка». **Выводы.** 1. Подсолнечное масло с высоким содержанием олеиновой кислоты имеет высокий кариеспрофилактический и пародонтопротекторный эффект. 2. Введение в рацион питания высокоолеинового подсолнечного масла вместо высоколинолевого при профилактике и лечении основных стоматологических заболеваний является целесообразным.

Ключевые слова: профилактика, кариес, пародонт, высокоолеиновое масло.

Реферат. Шнайдер С. А., Макаренко О. А., Топов І. Г. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИСОКООЛЕЇНОВОЇ СОНЯШНИКОВОЇ ОЛІЇ ПРИ ПРОФІЛАКТИЦІ КАРІЄСУ ТА ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА.

Мета дослідження: дослідити дію високоолеїнової соняшникової олії, введеної до складу їжі, на стан пародонта та твердих тканин зубів. Матеріали та методи. Експериментальні дослідження були проведені на 30 білих щурах лінії Вістар (самці, 5 місяців, середня жива вага 238 ± 13 г), розподілених в 3 рівні групи. Тривалість експерименту складала 30 днів. Перша група (група контролю) отримувала звичайний безжировий раціон віварію, друга група отримувала напівсинтетичний раціон, що містить 5% звичайної соняшникової олії, третя група отримувала аналогічний раціон, однак замість звичайної соняшникової олії вона отримувала високоолеїнову соняшникову олію «Оливка». У сироватці крові визначали активність уреазы (біохімічний маркер мікробного обміненія), лізоциму (показник неспецифічного імунітета) і по співвідношенню їх відносних активностей розраховували ступінь генералізованого дисбіозу по А. П. Левицькому. У гомогенатах ясен визначали рівень біохімічних маркерів запалення: зміст малонового діальдегіду (МДА) і активність лейкоцитарної еластази. Крім того, визначали в яснах активність антиоксидантного ферменту каталази і по співвідношенню активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ. Результати досліджень та їх обговорення. Результати визначення в сироватці крові активності уреазы свідчать про значне, більш ніж в 4 рази, зниження рівня цього ферменту в сироватці крові щурів, які отримували з кормом олію «Оливка» порівняно з другою групою, та в 2 рази порівняно з групою контролю. Ця обставина може указувати на різке зниження мікробного обміненія в організмі (зниження рівня бактеріємії) під впливом олеїнової кислоти. Активність лізоциму в сироватці істотно не відрізняється у щурів, які отримували «Оливку», від щурів 1-ї та 2-ї груп. Розрахована за цими даними ступінь генералізованого дисбіозу при годуванні олією «Оливка» знижується в 4,2 рази у порівнянні з щурами, яких годували звичайною соняшниковою олією.

В яснах у щурів, які отримували «Оливку», достовірно знижується рівень біохімічних маркерів запалення МДА та еластази, що свідчить про протизапальну дію на тканини пародонту високоолеїнової соняшникової олії. У щурів 3-ї групи порівняно з другою, в 1,6 рази зростає активність каталази і, як наслідок, в 2,3 рази зростає індекс АПІ. Це може свідчити про зміну балансу антиоксидантних і прооксидантних систем на користь перших, що розглядається як посилення захисних можливостей організму. І навпаки, у другій групі індекс АПІ менший у 1,4 рази порівняно з першою, що свідчить про негативний вплив лінолевої жирної кислоти на антиоксидантну систему організму. Масло «Оливка» достовірно знижує показники рівня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів і показники каріозного ураження зубів, що дає підставу говорити про пародонтопротекторну і карієспрофілактичну дію олеїнової кислоти у складі олії «Оливка».

Висновки. 1. Соняшникова олія з високим вмістом олеїнової кислоти має високу карієспрофілактичну та пародонтопротекторну ефективність; Введення у раціон харчування високоолеїнової соняшникової олії замість високолінолевої при профілактиці та лікуванні основних стоматологічних захворювань є доцільним.

Ключові слова: профілактика, карієс, пародонт, високоолеїнова олія.

Особливу увагу дослідників в останні роки привертають дані щодо впливу харчування на розвиток стоматологічних захворювань, зокрема вплив жирів на розвиток запально-дистрофічних процесів тканин пародонту та каріозних уражень зубів [1]. Аналіз характеру харчування і стану здоров'я переважної більшості населення України свідчить про зростання споживання жирів, нерідко з низькою або навіть негативною поживністю [2, 3]. Так, у харчуванні населення України переважною складовою жирового раціону є соняшникова олія, у складі якої домінує лінолева кислота (близько 60%). Однак, у зв'язку з обмеженою потребою в ній організму людини, утворюється її надлишок, який негативно впливає на організм через утворення токсичних перекисів і ейкозаноїдів. На відміну від олеїнової кислоти, лінолева окислюється в мітохондріях в 17 разів повільніше. Олеїнова кислота не утворює ейкозаноїдів і значно більш стійка до перекисного окислення [4]. Відмінною особливістю олеїнової кислоти є також її здатність стимулювати ріст і розмноження пробіотичних бактерій, що мешкають в організмі людини. [5, 6].

В Україні, а також в деяких інших країнах, методом селекції були створені гібриди соняшника, що містять велику кількість (до 90%) олеїнової кислоти, при значному зниженні кількості інших жирних кислот, у тому числі лінолевої. За жирнокислотним складом високоолеїнова соняшникова олія «Оливка» наближається до оливкової олії, але містить в 3 рази менше пальмітинової кислоти, яка може приводити до розвитку атеросклерозу [7]. Високоолеїнова соняшникова олія має антидисбіотичну, пародонтопротекторну та карієспрофілактичну дію, сприяє підвищенню рівня антимікробного захисту [8].

Мета дослідження. Дослідити дію високоолеїнової соняшникової олії, введеної до складу їжі, на стан пародонта та твердих тканин зубів.

Матеріали та методи. У дослідженні було використане звичайна (високолінолева) соняшникова олія (олія «Щедрий дар» виробництва ПрАТ «Полтавський олійно-екстракційний завод») та високоолеїнова соняшникова олія «Оливка» (виробник НПА «Одеська біотехнологія». ТУ У 15.4-13903778-36: 2002 . Висновок МОЗ № 5.10 / 27499 від 26.07.2002р).

Експериментальні дослідження були проведені на 30 білих щурах лінії Вістар (самці, 5 місяців, середня жива вага 238 ± 13 г), розподілених в 3 рівні групи. Тривалість експерименту склала 30 днів.

Перша група (група контролю) отримувала звичайний безжировий раціон віварію, друга група отримувала напівсинтетичний раціон, що містить 5 % звичайної соняшникової олії, третя група отримувала аналогічний раціон, однак замість звичайної соняшникової олії вона отримувала високоолеїнову соняшкову олію «Оливка». Склад раціонів представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

Склад раціонів щурів за групами (г/кг)

Компонент	Група №1 (контрольна група)	Група №2 (Олія «Щедрий Дар» із високим вмістом лінолевої ЖК)	Група №3 (Олія «Оливка» із високим вмістом олеїнової ЖК)
Крохмаль кукурудзяний	610	610	610
Шрот соєвий	150	150	150
Овальбумін	50	50	50
Цукор	90	90	90
Соняшникова олія «Щедрий дар»	-	50	-
«Оливка»	-	-	50
Мінеральна суміш	40	40	40
Вітамінна суміш	10	10	10

Тривалість годування щурів склала 1 місяць, після чого здійснили їх евтаназію під тіопенталовим наркозом (20 мг / кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Отримували сироватку крові, висікали ясна і готували препарати нижньої щелепи для визначення ступеня атрофії альвеолярного відростка і підрахунку каріозних уражень зубів.

У сироватці крові визначали активність уреазі (біохімічний маркер мікробного обсіменіння), лізоциму (показник неспецифічного імунітета) і по співвідношенню їх відносних активностей розраховували ступінь генералізованого дисбіозу по А. П. Левицькому. У гомогенатах ясен визначали рівень біохімічних маркерів запалення: зміст малонового діальдегіду (МДА) і активність лейкоцитарної еластази. Крім того, визначали в яснах активність антиоксидантного ферменту каталази і по співвідношенню активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ.

Результати та їх обговорення. В табл. 2 представлені результати визначення в сироватці крові активності уреазі, які свідчать про значне, більш ніж в 4 рази, зниження рівня цього ферменту в сироватці крові щурів, які отримували з кормом олію «Оливка» порівняно з другою групою, та в 2 рази порівняно з групою контролю. Ця обставина може

указувати на різке зниження мікробного обмінення в організмі (зниження рівня бактеріємії) під впливом олеїнової кислоти.

Таблиця 2

Вплив олії «Оливка» на активність уреаз, лізоциму в сироватці крові і ступінь генералізованого дисбіозу у щурів (M ± m, n = 10)

Показники	Група №1 (контрольна група)	Група №2 (Олія «Щедрий Дар» із високим вмістом лінолевої ЖК)	Група №3 (Олія «Оливка» із високим вмістом олеїнової ЖК)
Уреаза сироватки, нкат/л	0,99±0,46	2,15±0,21 p<0,04	0,52±0,13 p>0,1 p1<0,001
Лізоцим сироватки, од/л	105±9	90±8 p>0,2	92±5 p>0,2 p1>0,8
Ступінь генералізованого дисбіозу	1,00±0,18	2,52±0,19 p<0,001	0,60±0,04 p<0,05 p1<0,001

Примітка: p - показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №1; p1 - показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №2.

Активність лізоциму в сироватці істотно не відрізняється у щурів, які отримували «Оливку», від щурів 1-ї та 2-ї груп. Розрахована за цими даними ступінь генералізованого дисбіозу при годуванні олією «Оливка» знижується в 4,2 рази у порівнянні з щурами, яких годували звичайною соняшниковою олією.

Як видно з даних таблиці 3, в яснах у щурів, які отримували «Оливку», достовірно знижується рівень біохімічних маркерів запалення МДА та еластази, що свідчить про протизапальну дію на тканини пародонту високоолеїнового соняшникової олії.

Таблиця 3

Рівень маркерів запалення в яснах у щурів, які отримували звичайну соняшникову олію і масло «Оливка»

Маркери запалення	Група №1 (контрольна група)	Група №2 (Олія «Щедрий Дар» із високим вмістом лінолевої ЖК)	Група №3 (Олія «Оливка» із високим вмістом олеїнової ЖК)
МДА, ммоль/кг	12,1±1,6	15,4±1,7 p>0,1	10,9±0,6 p>0,4 p1<0,03
Еластаза, мк-кат/кг	51±4	55±4 p>0,4	41±3 p>0,05 p1<0,02

Примітка: p - показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №1; p1 - показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №2.

В таблиці 4 представлені результати визначення в яснах активності антиоксидантного ферменту каталази і індексу АПІ. У щурів 3-ї групи порівняно з другою, в 1,6 рази зростає активність каталази і, як наслідок, в 2,3 рази зростає індекс АПІ. Це може свідчити про зміну балансу антиоксидантних і прооксидантних систем на користь перших, що розглядається як посилення захисних можливостей організму. І навпаки, у другій групі індекс АПІ менший у 1,4 рази порівняно з першою, що свідчить про негативний вплив лінолевої жирної кислоти на антиоксидантну систему організму.

**Активність каталази і індекс АПІ в яснах щурів,
які отримували звичайну соняшникову олію і масло «Оливка»**

Показники	Група №1 (контрольна група)	Група №2 (Олія «Щедрий Дар» із високим вмістом лінолевої ЖК)	Група №3 (Олія «Оливка» із високим вмістом олеїнової ЖК)
Каталаза, мкат/кг	4,98±0,62	4,72±0,44 p>0,7	7,74±0,67 p<0,008 p1<0,002
Індекс АПІ	4,12±0,32	3,06±0,29 p<0,03	7,10±0,43 p<0,001 p1<0,001

Примітка: p - показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №1; p1 - показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №2.

**Інтенсивність, глибина ураження зубів карієсом зубів
та ступінь атрофії альвеолярного відростка у щурів**

Показники	Група №1 (контрольна група)	Група №2 (Олія «Щедрий Дар» із високим вмістом лінолевої ЖК)	Група №3 (Олія «Оливка» із високим вмістом олеїнової ЖК)
Інтенсивність карієсу зубів у щурів, бали	4,67±0,21	4,58±0,18 p>0,7	2,80±0,12 p<0,001 p1<0,001
Глибина ураження зубів карієсом у щурів, бали	1,82±0,12	2,05±0,16 p>0,2	1,44±0,11 p<0,04 p1<0,006
Рівень атрофії альвеолярного відростка (мм*10 ⁻²)	3,781±0,211	3,928±0,123 p>0,5	3,354±0,178 p<0,02 p1<0,05

Примітка: p - показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №1; p1 - показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №2.

На таблиці представлені результати визначення рівня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів і показники каріозного ураження зубів. Видно, що масло «Оливка» достовірно знижує ці показники, що дає підставу говорити про пародонтопротекторну і карієспрофілактичну дію олеїнової кислоти у складі олії «Оливка».

Висновки. Соняшникова олія з високим вмістом олеїнової кислоти має високу карієспрофілактичну та пародонтопротекторну ефективність.

2. Введення у раціон харчування високоолеїнової соняшникової олії замість високолінолевої при профілактиці та лікуванні основних стоматологічних захворювань є доцільним.

Література:

1. Лапина Н. В. Современные аспекты этиологии и патогенеза кариеса зубов (обзор литературы) Ч. II / Н. В. Лапина, О. И. Лобач // Клиническая стоматология. - 2017. - №4. - С. 76-79.
2. Левицкий А. П. Идеальная формула жирового питания / А.П. Левицкий. – Одесса: КП «Одеська міська друкарня». - 2002. – 62 с.
3. Левицкий А. П. Оливка. Уникальное подсолнечное масло, аналог оливкового / А.П. Левицкий. – Одесса: КП «Одеська міська друкарня». - 2013. - 18 с.

4. Левицкий А. П. Роль високоолеїнової соняшникової олії у вирішенні проблеми жирового забезпечення сільськогосподарських тварин та птиці / А. П. Левицкий, А. П. Лапінська, І. В. Ходаков // Зернові продукти і комбіорма. – 2016. – т. 62, № 2. – с.38-43.

5. Williams W. L. Oleic acid and related compounds as growth factors for lactic acid bacteria. / W. L. Williams, H. P. Broquist, E. E. Snell // J. Biol. Chem. - 1997. Vol. 170, - N 2. - P. 619-630.

6. Применение высокоолеинового подсолнечного масла «Оливка» для профилактики неинфекционных заболеваний: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. Одесса, 2016. 15 с.

7. Роль пальмитиновой жирной кислоты в инициации гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза и атероматоза / В. Н. Титов, Т. А. Рожкова, В. А. Амелиушкина // Международный медицинский журнал. – 2015. – т. 21, №2(82). – с. 5-14.

8. Состояние тканей полости рта крыс после кормления высокоолеиновым подсолнечным маслом / С. А. Шнайдер, И. Г. Топов, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2016. - №3. – с. 6-10.

References:

1. Lapyna N. V., Lobach O. Y. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of dental caries (literature review) Part II. *Klynycheskaia stomatolohyia*. 2017;4:76-79.

2. Levytskyi A. P. *Ydealnaia formula zhyrovoho pytanyia* [Ideal formula of fat nutrition]. *Odessa: KP «Odeska miska drukarnia»*; 2002:62.

3. Levytskyi A. P. Olyvka. Unikalnoe podsolnechnoe maslo, analoh olyvkovoho [Olive. Unique sunflower oil, an analogue of olive oil]. *Odessa: KP «Odeska miska drukarnia»*; 2013:18.

4. Levytskyi A. P., Lapinska A. P., Khodakov I. V. The role of high-oleic sunflower oil in solving the problem of fat supply of farm animals and poultry. *Zernovi produkty i kombikorma*. 2016;2(62):38-43.

5. Williams W. L., Broquist H. P., Snell E. E. Oleic acid and related compounds as growth factors for lactic acid bacteria. *J. Biol. Chem.* 1997; 170,2: 619-630.

6. Levytskyi A. P., Makarenko O. A., Selyvanskaia Y. A. i dr. Prymenenye vysokooleynovoho podsolnechnoho masla «Olyvka» dlia profylaktyky neynfektsyonnykh zabolevanyi: metod. rekomendatsyy [The use of high-oleic sunflower oil "Olive" for the prevention of noncommunicable diseases: guidelines]. *Odessa*; 2016:15.

7. Tytov V. N., Rozhkova T. A., Ameliushkyna V. A. The role of palmitic fatty acid in the initiation of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis and atheromatosis. *Mezhdunarodnyi medytynskyi zhurnal*. 2015; 21, 2(82):5-14.

8. Shnaider S. A., Topov Y. H., Levytskyi A. P. Condition of rat oral tissues after feeding with high oleic sunflower oil. *Visnyk stomatolohii*. 2016;3:6-10.

Робота надійшла в редакцію 05.06.2019 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

А. П. Левицкий¹, А. В. Бочаров², И. В. Ходаков¹, А. В. Марков³

РАЗВИТИЕ КОЛИТА У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОПАЛЬМИТИНОВЫЕ ПИЩЕВЫЕ ЖИРЫ

¹Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины» (Украина, г. Одесса);

²Буковинский государственный медицинский университет (Украина, г. Черновцы)

³Львовский национальный медицинский университет (Украина)

Summary. Levitsky A. P., Bocharov A. V., Khodakov I. V., Markov A. V. **THE DEVELOPMENT OF COLITIS IN RATS, GETTING HIGH-PALMITIC ACID FOOD FATS.** - ¹*State Institution "Institute of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Ukraine, Odessa);* ²*Bukovsky State Medical University; (Ukraine, Chernivtsi);* ³*Lviv National Medical University (Ukraine);* e-mail: flavan.ua@gmail.com

The objective: To determine the effect of high-fat diet on the state of the mucous membrane of the colon. **Methods:** Rats received feed with the addition of 15% of one of the following fats: sunflower, high oleic sunflower, butter, palm and coconut for 64 days. After euthanasia of animals in the colon mucosa, the activity of elastase, urease, lysozyme, catalase and the content of malondialdehyde (MDA) were determined. The antioxidant prooxidant index API was calculated by the ratio of catalase activity and the content of MDA, and the degree of dysbiosis was calculated by the ratio of relative activities of urease and lysozyme. **Results:** A significant increase in elastase activity was observed in rats treated with butter and palm oil. A significant increase in the content of MDA was observed in rats treated with conventional sunflower, butter and, especially, palm oil. Urease activity increased in rats receiving butter and palm oil. A significant decrease in lysozyme activity and a significant increase in the degree of dysbiosis was observed in rats treated with butter, palm and coconut oil. Catalase activity in the colon mucosa of rats receiving a high-fat diet did not change significantly, while the API index decreased in all groups of rats except those receiving high-oleic sunflower oil. **Conclusion:** high palmitic fats (butter and palm) cause the development of colitis, dysbiosis, as well as reduce the level of antioxidant protection.

Key words: fat diet, palmitic acid, colon mucosa, colitis, dysbiosis.

Реферат. Левицкий А. П., Бочаров А. В., Ходаков И. В., Марков А. В. **РАЗВИТИЕ КОЛИТА У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОПАЛЬМИТИНОВЫЕ ПИЩЕВЫЕ ЖИРЫ.** При потреблении крысами кормов с добавлением 15 % одного из пищевых жиров (подсолнечное, высокоолеиновое подсолнечное, пальмовое, сливочное и кокосовое масла) в течение 64 дней определяли в слизистой толстой кишки биохимические маркеры воспаления (эластаза, МДА), бактериального обсеменения (уреаза), неспецифического иммунитета (лизоцим) и антиоксидантной защиты (каталаза, индекс АПИ). Установлено повышение уровня эластазы, МДА, уреазы и снижение активности лизоцима и индекса АПИ при увеличении степени дисбиоза у крыс, получавших высокопальмитиновые масла (сливочное и пальмовое масло), что свидетельствует о развитии колита. Высокоолеиновое подсолнечное масло не оказывало патогенного действия на толстую кишку.

Ключевые слова: жировое питание, пальмитиновая кислота, слизистая толстой кишки, колит, дисбиоз.

Реферат. Левицький А. П., Бочаров А. В., Ходаков І. В., Марков А. В. **РОЗВИТОК КОЛІТУ У ЩУРИВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ВИСОКОПАЛЬМІТИНОВІ ХАРЧОВІ ЖИРИ.** При споживанні щурами кормів з додаванням 15 % одного з харчових жирів (соняшникова, високоолеїнова соняшникова, пальмова і кокосова олії, вершкове масло) на протязі 64 днів визначали в слизовій товстості кишки біохімічні маркери запалення (еластаза, МДА), бактеріального обміненія (уреаза), неспецифічного імунітета (лізоцим) і антиоксидантного захисту (каталаза, АПІ). Встановлено підвищення рівня еластази, МДА, уреазі, зниження активності лізоцима та індекса АПІ, але зростання ступеня дисбіозу. Отримані дані свідчать про розвиток коліту після вживання високопальмітинових жирів (вершкове масло і пальмова олія). Високоолеїнова соняшникова олія не справила токсичної дії на товсту кишку.

Ключові слова: жирове харчування, пальмітинова кислота, слизова товстої кишки, коліт, дисбіоз.

В последние десятилетия существенно увеличилось потребление жиров, особенно жиров животного происхождения [1, 2]. Установлено, что высокожировое питание приводит не только к развитию ожирения, стеатоза печени, сахарного диабета 2 типа, но и лежит в основе патогенеза дисбиотического синдрома [3, 4]. Последний является главным патогенетическим механизмом наиболее массовых неинфекционных заболеваний [5-7].

Установлено, что биологическое действие разных пищевых жиров в значительной степени зависит от их жирнокислотного состава и, в частности, от содержания насыщенных жирных кислот, особенно пальмитиновой кислоты (C_{16:0}) [8, 9]. Показано, что триглицериды, содержащие пальмитиновую кислоту, трудно поддаются гидролизу липазой липопротеидов [10], что затрудняет их утилизацию тканями.

Сейчас в пищевой индустрии, а, следовательно, и в питании людей, получило большее распространение пальмовое масло, в котором пальмитиновая кислота составляет более 40 %.

Учитывая все вышеизложенное, мы поставили перед собой **задачу** изучить влияние пищевых жиров с разным жирнокислотным составом на состоянии слизистой оболочки толстой кишки крыс.

Материалы и методы исследования

Были использованы следующие жиры:

- подсолнечное нерафинированное масло (фирма «Смак сонця» «Марченко В. В.», Украина);
- высокоолеиновое подсолнечное масло «Оливка» (ТУ У 15.4-13903778-36-2002, НПА «Одесская биотехнология», Украина);
- сливочное масло крестьянское 72,5 % жирности (ВКФ «Агромарин», Украина);
- пальмовое масло (Dukecs RBD, Малайзия);
- кокосовое масло марки «Bess» (PGFO Edible oils SDN BHD, Малайзия).

Жирнокислотный состав этих жиров определяли с помощью газохроматографического метода на масс-спектрометре «Shimadzu» [11].

Опыты по кормлению жирами были проведены на белых крысах линии Вистар (самцы, 8-9 месяцев, живая масса 240-260 г), распределенных на 6 групп по 6 голов в каждой. 1-ая группа получала стандартный рацион вивария (содержание жира 5 %), 2-ая получала корм, содержащий 15 % подсолнечного масла, 3-я – корм с содержанием 15 % высокоолеинового подсолнечного масла «Оливка», 4-ая – с 15 % сливочного масла, 5-ая – с 15 % пальмового масла и 6-ая – с 15 % кокосового масла. Продолжительность кормления составила 64 дня.

После эвтаназии животных под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца выделяли слепую и восходящую часть поперечно-ободочной кишки, промывали от содержимого холодным 0,9 %-ным раствором NaCl и соскабливали слизистую, которую хранили до исследования при минус 30 °С.

В гомогенате слизистой определяли уровень маркеров воспаления [12]: активность еластазы [13] и содержание малонового альдегида (МДА) [14], активность антиоксидантного фермента каталазы [15], показатель микробного обсеменения активность уреазы [16] и показатель уровня неспецифического иммунитета активность лизоцима [17].

По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [12], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по А. П. Левицкому [18].

Результаты исследования подвергали стандартной статобработке [19].

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлены результаты определения жирнокислотного состава использованных пищевых жиров. Отобраны только основные жирные кислоты, в сумме составляющие 84,2-98,9 % всех жирных кислот.

Таблица

Жирнокислотный состав использованных жиров (%)

Жирные кислоты	Краткая формула	Подсолнечное масло	«Оливка»	Сливочное масло	Пальмовое масло	Кокосовое масло
Лауриновая	C _{12:0}	0	0	3,0	0,2	46,6
Миристиновая	C _{14:0}	0,1	0	10,4	1,2	22,7
Пальмитиновая	C _{16:0}	9,7	4,4	27,9	42,0	11,7
Стеариновая	C _{18:0}	3,9	3,1	12,7	4,9	13,6
Олеиновая	C _{18:1}	30,6	88,7	26,6	40,9	0,3
Линолевая	C _{18:2}	53,5	1,2	3,1	9,5	0
Линоленовая	C _{18:3}	0	0,1	0,5	0,2	0
Сумма		97,8	97,5	84,2	98,9	94,9

Для обычного подсолнечного масла главной жирной кислотой является линолевая, содержащая две двойные связи и относящаяся к ω-6 ряду полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). В высокоолеиновом подсолнечном масле «Оливка» основной кислотой является мононенасыщенная олеиновая кислота. В сливочном масле сумма трех насыщенных жирных кислот (миристиновой, пальмитиновой и стеариновой) составляет 41 %, в пальмовом масле сумма этих кислот составляет 48,1 %, в кокосовом масле – 48 %, однако главной кислотой является среднецепочечная лауриновая кислота, которая составляет 46,6 %.

На рис. 1 представлены результаты определения в слизистой толстой кишки уровня двух маркеров воспаления: активность эластазы и содержание МДА, уровень которых отражает и степень пероксидации липидов. Из этих данных видно, что из 5 испытанных масел три, а именно подсолнечное, сливочное и пальмовое повышают активность эластазы: подсолнечное масло на 23 % (p>0,05), сливочное на 40 % (p<0,05) и пальмовое на 93 % (p<0,01). Второй маркер воспаления (МДА) повышается после потребления подсолнечного масла на 36 %, сливочного масла на 43 % и пальмового масла на 82 %.

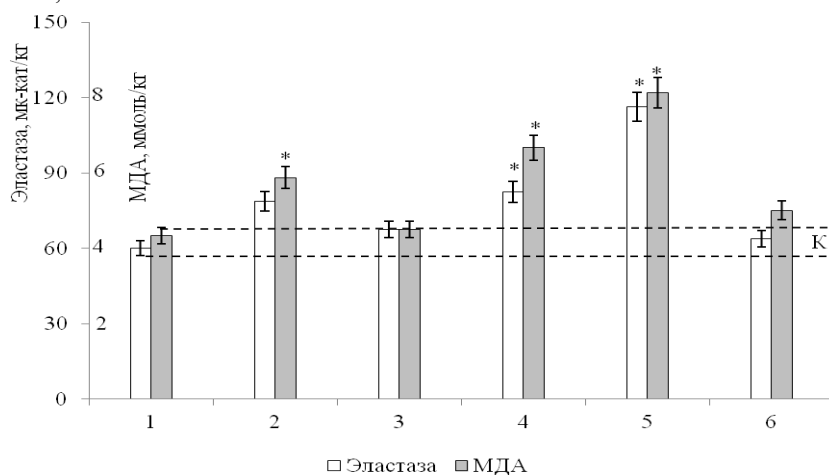


Рис. 1. Влияние пищевых жиров на активность эластазы и содержание МДА в слизистой толстой кишки крыс, которые получали + 15 % жира: 1 – контроль (5 % жира), 2 – 15 % подсолнечного масла, 3 – 15 % «Оливки», 4 – 15 % сливочного масла, 5 – 15 % пальмового масла, 6 – 15 % кокосового масла

Потребление кокосового масла увеличивает содержание МДА на 9 % ($p>0,1$). Лишь одно масло не повлияло на уровень маркеров воспаления в слизистой толстой кишки, а именно масло «Оливка».

Результаты, представленные на рис. 1, дают основание считать, что сливочное и, особенно, пальмовое масло вызывают развитие колита.

На рис. 2 представлены результаты определения в слизистой толстой кишки активности уреазы. Видно, что только потребление сливочного и пальмового масел достоверно увеличивает активность уреазы: сливочное масло на 33 %, а пальмовое масло на 40 %. Эти результаты свидетельствуют об увеличении бактериального обсеменения слизистой оболочки толстой кишки.

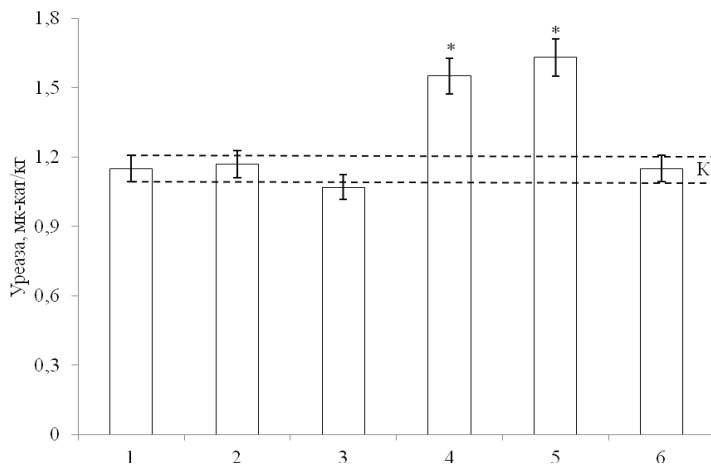


Рис. 2. Влияние пищевых жиров на активность уреазы в слизистой толстой кишки крыс, которые получали + 15 % жира: 1-6 – см. рис. 1

На рис. 3 показано снижение активности лизоцима в слизистой толстой кишки, однако достоверное снижение в пределах 33-42 % отмечено для сливочного, пальмового и кокосового масел, которые характеризуются высоким содержанием насыщенных жирных кислот. Оба подсолнечных масла (обычное и «Оливка») мало повлияли на активность лизоцима.

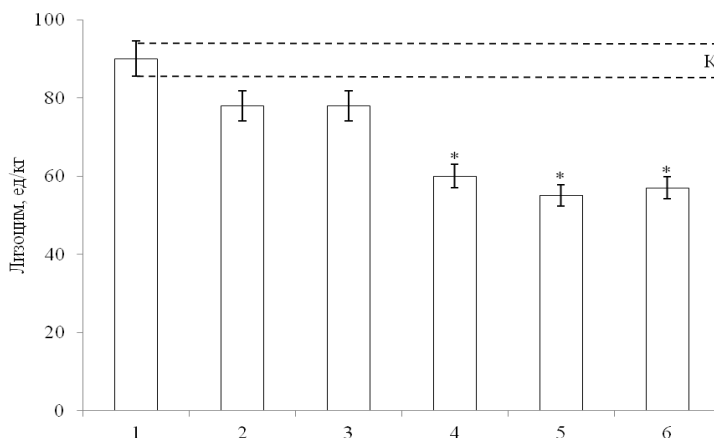


Рис. 3. Влияние пищевых жиров на активность лизоцима в слизистой толстой кишки крыс, которые получали + 15 % жира: 1-6 – см. рис. 1

Следовательно, потребление сливочного, пальмового и кокосового масел существенно снижает уровень неспецифического иммунитета слизистой толстой кишки, о чем свидетельствует снижение активности лизоцима.

На рис. 4 представлены результаты определения степени дисбиоза. Видно, что те же три масла, которые достоверно снижают активность лизоцима, достоверно увеличивают

степень дисбиоза толстой кишки: сливочное масло в 2 раза, пальмовое масло в 2,3 раза и кокосовое в 1,5 раза. Два масла (подсолнечное и «Оливка») не увеличивают степень дисбиоза в слизистой толстой кишки.

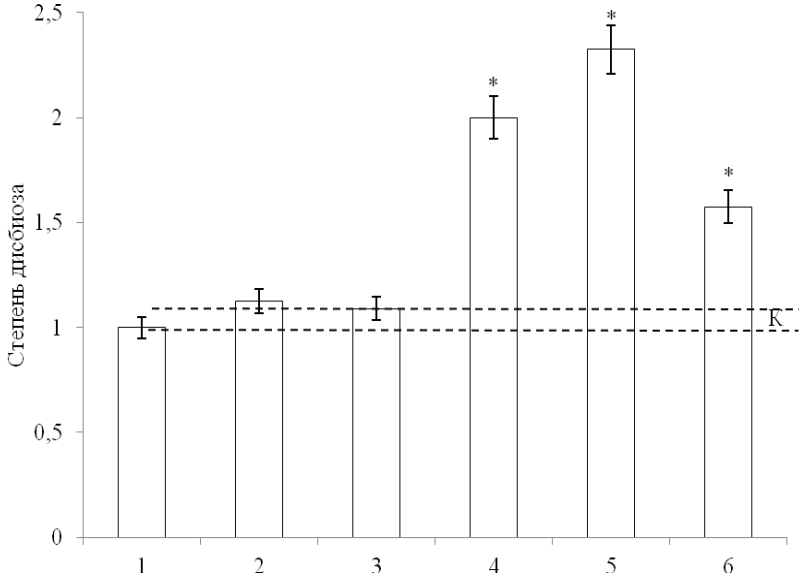


Рис. 4. Влияние пищевых жиров на степень дисбиоза в слизистой толстой кишки крыс, которые получали + 15 % жира: 1-6 – см. рис. 1

На рис. 5 представлены результаты определения активности каталазы и индекса АПИ. Видно, что потребление всех масел существенно не снижает уровень каталазы, однако все масла, за исключением «Оливки», достоверно снижают индекс АПИ, особенно пальмовое масло (в 2,2 раза), что свидетельствует о нарушении баланса антиоксидантных и прооксидантных систем в пользу последних.

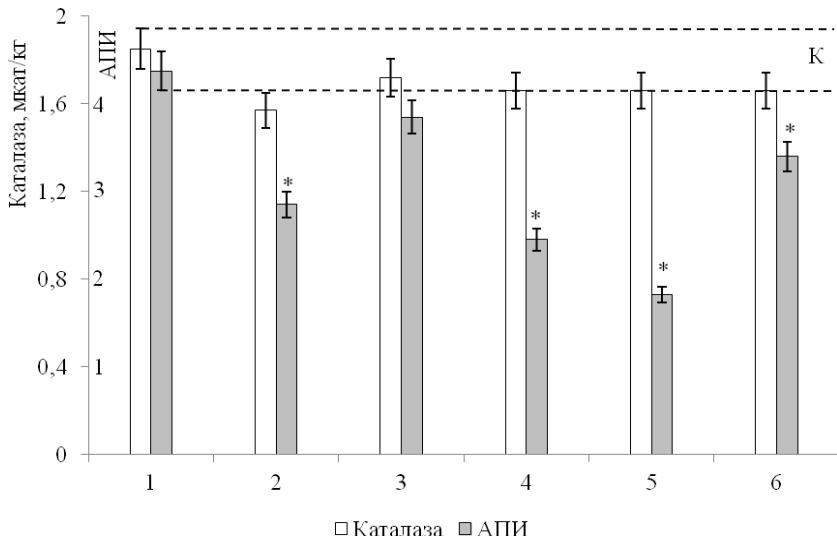


Рис. 5. Влияние пищевых жиров на активность каталазы и индекс АПИ в слизистой толстой кишки крыс, которые получали + 15 % жира: 1-6 – см. рис. 1

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать вывод, что высокожировое питание с использованием масел с высоким содержанием пальмитиновой кислоты (сливочное и пальмовое) вызывает в слизистой толстой кишки снижение неспецифического иммунитета (о чем свидетельствует снижение активности лизоцима), увеличение бактериального обсеменения (на что указывает увеличение

активности уреазы) и повышение степени дисбиоза.

Однако воспалительный процесс в слизистой толстой кишки (колит) развивается лишь после потребления сливочного и пальмового масла. Частично он повышен и после потребления обычного подсолнечного масла (увеличивается уровень лишь одного маркера – МДА).

Развитие колита находится в обратной зависимости от степени снижения антиоксидантно-прооксидантного индекса АПИ. Так, потребление пальмового масла вызывает самое сильное снижение индекса АПИ и самое высокое повышение уровня маркеров воспаления.

Складывается впечатление, что развитие колита в большей степени зависит от процессов перекисидации липидов, которое отражает содержание МДА, чем от уровня неспецифического иммунитета, который отражает активность лизоцима.

Выводы

1. Высокожировое питание с использованием жиров с большим содержанием пальмитиновой кислоты (сливочное и пальмовое масла) вызывает развитие колита, дисбиоза, усиление перекисного окисления липидов.

2. Развитие воспаления в слизистой толстой кишки в большей степени зависит от активности перекисного окисления липидов, чем от уровня неспецифического иммунитета.

Литература:

1. Левицкий А. П. Патопфизиология высокожирового питания и пути профилактики его осложнений / А. П. Левицкий // Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого. – Одесса, 2018. – С. 120-124.

2. Корниенко Е. А. Ожирение и кишечная микробиота: современная концепция взаимосвязи / Е. А. Корниенко, О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2012. – т. 91, № 2. – С. 110-122.

3. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation / C. Erridge, T. Attina, C. M. Spickett [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – v. 86. – P. 1286-1292.

4. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P. D. Cani, J. Amar, M. A. Iglesias [et al.] // Diabetes. – 2007. – v. 56. – P. 1761-1772.

5. Velichko V. I. Развитие дисбиоза в тканях крыс, получавших высокожировую рацион / V. I. Velichko, V. V. Tkachuk, A. P. Levitsky // Journal of Health Sciences. – 2014. – т. 4, № 12. – С. 84-92.

6. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system / A. L. Kau, P. P. Ahern, N. W. Griffin [et al.] // Nature. – 2011. – v. 474. – P. 327-336.

7. Авдеева М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) / М. Г. Авдеева, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3-10.

8. Левицкий А. П. Гиперлипидемическое и продисбиотическое действие сливочного масла / А. П. Левицкий, Е. М. Левченко, С. И. Конкин // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – т. 2 (38-II), № 4. – С. 127-131.

9. Levitsky A. P. Influence of high fat diets with different composition of fatty acids on the content of essential fatty acids in liver lipids / A. P. Levitsky, I. V. Khodakov, E. M. Levchenko // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – v. 5, № 12. – P. 598-607.

10. Титов В. Н. Избыток пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина липоидоза инсулинозависимых клеток: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, педипортальных гепатоцитов, макрофагов Купфера и β -клеток поджелудочной железы / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – т. 61, № 2. – С. 68-77.

11. Левицкий А. П. Методы исследования жиров и масел / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. В. Ходаков. – Одесса: КП ОГТ, 2015. – 32 с.

12. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

13. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

14. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью

тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии (под редакцией Орехович В. Н.). – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

15. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.

16. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтической инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.

17. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

18. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К.: ГФЦ, 2007. – 23 с.

19. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

References:

1. Levitsky A. P. The pathophysiology of high-fat diet and ways to prevent its complications. *Biulleten XVII chtenii im. V. V. Podvysotskogo*. Odessa, 2018: 120-124.

2. Kornienko E. A., Netebenko O. K. Obesity and intestinal microbiota: the modern concept of the relationship. *Pediatrics*. 2012; 91(2): 110-122.

3. Erridge C., Attina T., Spickett C. M. [et al.]. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 1286-1292.

4. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A. [et al.]. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56: 1761-1772.

5. Velichko V. I, Tkachuk V. V., Levitsky A. P. Развитие дисбиоза в тканях крыс, получавших высокожировой рацион= Development of dysbiosis in tissues of rats fed with a high fat food. *Journal of Health Sciences*. 2014; 4(12): 84-92.

6. Kau A. L., Ahern P. P., Griffin N. W. [et al.]. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011; 474: 327-336.

7. Avdeeva M. G., Shubich M. G. The pathogenic mechanisms of initiation of syndrome of system inflammatory response (literary review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2003; 6: 3-10.

8. Levitsky A. P., Levchenko E. M., Konkin S. I. Hyperlipidemic and prodysbiosis action of butter. *Aktualnye problemy transportnoi meditsiny*. 2014; 2(38-II)(4): 127-131.

9. Levitsky A. P., Khodakov I. V., Levchenko E. M. Influence of high fat diets with different composition of fatty acids on the content of essential fatty acids in liver lipids. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(12): 598-607.

10. Titov V. N. Excess palmitic fatty acid in food is the main cause of lipidosis of insulin-dependent cells: skeletal myocytes, cardiomyocytes, periportal hepatocytes, Kupffer macrophages and pancreatic β -cells. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(2): 68-77.

11. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. *Metody issledovaniya zhirov i masel [Methods to investigate fats and oils]*. Odessa: KP OGT, 2015: 32.

12. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. i dr. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]*. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

13. Levitsky A. P., Stefanov A. V. *Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i eye ingibitorov: metodicheskie rekomendatsii [The methods of the determination of the activity of elastase and its inhibitors: method guidelines]*. Kiev, GFK, 2002:15.

14. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]*. Moskva, Meditsina, 1977: 66-68.

15. Girin S. V. The modification of the method of the determination of catalase activity in biological substrates. *Laboratornaya diagnostika*. 1999; 4: 45-46.

16. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute

odontogenic infection of maxillo-facial part. Stomatologiya. 1996; The extra issue: 49-50.

17. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.

18. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. i dr. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 23.

19. Truhacheva N. V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.

Робота надійшла в редакцію 18.04.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК.616-092:616-036.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267436>

С. В. Циповяз, І. В. Савицький, Р. Г. Ленік, Р. Г. Зашук, О. В. Білаш, І. В. М'ястківська

ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

Одеський національний медичний університет, Україна

Summary. Tsyroviaz S. V., Savytskyi I. V., Lenik R. G., Zashchuk R. H., Bilash O. V., Miastkivska I. V. **PROGNOSTIC MODEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN EXPERIMENTAL PERITONITIS.** We used logistic regression method to predict occurrence on endothelial dysfunction (ED). The following factors were used as predictors: leukocyte index on intoxication (LII), erythrocyte index on intoxication (EII) and von Willebrand Factor (VWF). It was found that the prognostic model developed by us in 91.30% on cases correctly suggests the emergence on ED. In 92.59% on cases the model correctly assumes the absence on ED, the proportion on false predictions is 7.41%. This prognosis quality allows us use this model in practice.

Key word: peritonitis, experiment, prognostic model, endogenous intoxication, endothelial dysfunction

Реферат. Циповяз С. В., Савицький І. В., Ленік Р. Г., Зашук Р. Г., Білаш А. В., М'ястківська І. В. **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ.** Для прогнозирования возникновения эндотелиальной дисфункции использовался метод логистической регрессии. В качестве факторов-предикторов были использованы лейкоцитарный и эритроцитарный индексы интоксикации и фактор Виллебранда. В результате исследования было установлено, что разработанная модель в 91,30% случаев верно предполагает возникновение эндотелиальной дисфункции. Процент ложных предсказаний составляет 8,70%. При этом в 92,59% случаев модель верно предполагает отсутствие возникновения ЭД, доля ошибочных предсказаний составляет соответственно 7,41%. Можем утверждать, что такое качество прогноза позволяет использование данной модели на практике.

Ключевые слова: перитонит, эксперимент, прогностическая модель, эндогенная интоксикация, эндотелиальная дисфункция.

Реферат. Циповяз С. В., Савицький І. В., Ленік Р. Г., Защук Р. Г., Білаш О. В., М'ястківська І. В. **ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ.** Для прогнозування виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕД) використовувався метод логістичної регресії. У якості факторів-предикторів були використані лейкоцитарний та еритроцитарний індекси інтоксикації і фактор Віллебранда. В результаті дослідження було встановлено, що розроблена модель в 91,30% випадків вірно передбачає виникнення ЕД. Відсоток хибних передбачень складає 8,70%. При цьому в 92,59% випадків модель вірно передбачає відсутність виникнення ЕД, частка хибних передбачень складає відповідно 7,41%. Можемо стверджувати, що така якість прогнозу дозволяє використання даної моделі у практиці.

Ключові слова: перитоніт, експеримент, прогностична модель, ендогенна інтоксикація, ендотеліальна дисфункція.

Актуальність. Перитоніт на сьогоднішній день є одним з найбільш важких ускладнень гострих запальних захворювань органів черевної порожнини із високим відсотком летальності [1, 2]. За даними різних авторів, вона складає від 18,3 до 62,8 % [3]. Найвища летальність спостерігається при післяопераційному перитоніті – від 45 до 92,3 % [4]. Серед усіх інтраабдомінальних ускладнень після операцій поширений перитоніт займає перше місце, складаючи 23,2 % випадків [5].

Зарубіжні автори наводять цифри летальності при розлитих формах перитоніту в тих же межах – 20 – 25 % [6, 7].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є дисбалансом між системами регуляції гомеостазу і судинного тонуусу, медіаторами анти- і прокоагуляції [7]. Головною умовою її розвитку є зменшення секреції ендотеліоцитами оксиду азоту, що перш за все може бути зумовлено пригніченням синтезу NO [8].

Основним етіопатогенетичним фактором ЕД є розвиток ендотоксичної агресії [8]. Ендогенна інтоксикація, у свою чергу, розвивається через кишкову недостатність, зміни кількості і якості внутрішньої просвітної мікрофлори, концентрації токсинів і мікроорганізмів в судинному руслі і в просвіті черевної порожнини [9].

Причиною розвитку ЕД є хронічна ендотоксична агресія. ЕД при перитоніті не обмежується судинними реакціями окремого органу, і призводить, в результаті, до поліорганної недостатності. Тому саме підвищення концентрації ендотоксину в плазмі крові необхідно вважати основним тригером ЕД та пов'язаних з нею захворювань у віддаленому післяопераційному періоді.

Після перенесеної інтраабдомінальної інфекції у хворого зберігається системна ендотоксинемія, що порушує функції печінки і викликає важкі метаболічні розлади та ЕД [10]. Вивчення дисметаболических наслідків перитоніту показало, що при хірургічному інтраабдомінальному сепсисі, що супроводжує практично усі абдомінальні катастрофи, як і при атеросклерозі, ініціююча роль належить ендотоксину грамнегативної мікрофлори, який реалізує свій патофізіологічний потенціал через дисфункцію ендотелію. ЕД була визначена В. С. Савельєвим (2009) головною причиною серцево-судинних захворювань і летальних випадків у пацієнтів після перенесеного перитоніту [10].

Мета: розробити прогностичну модель розвитку ЕД, спричиненої ендогенною інтоксикацією на тлі експериментального перитоніту.

Матеріали та методи.

Дослідження проведене на 50 щурах лінії Вістар масою 180 - 220 г. У 27 тварин не виникало ЕД, 23 тварини мали ЕД. У всіх тварин був змодельований каловий перитоніт із подальшою стандартною його корекцією.

Для прогнозування виникнення ЕД використовували метод логістичної регресії [11], суть якого полягає в отриманні рівняння, яке дозволить визначати прогнозу вірогідність досліджуваного патологічного процесу. Дане рівняння вираховується, виходячи з емпіричних даних дослідження. У нашому випадку важливим є прогнозування ЕД, виходячи із зміни значень індексів ендогенної інтоксикації при моделюванні перитоніту у лабораторних тварин. Обрана нами експериментальна модель є відповідною до тих патологічних змін, які відбуваються у людському організмі при перитоніті, тому створення прогностичної математичної моделі допоможе у подальшому обрати правильну тактику

ведення конкретного пацієнта і, найголовніше, спрогнозувати виникнення у нього такого загрозливого ускладнення, як ЕД.

З математичної точки зору логістична регресія використовується для передбачення вірогідності виникнення певної події по значеннях багатьох ознак.

Для цього вводиться так звана залежна перемінна, яка приймає лише одне із двох значень – як правило, це числа 0 (подія не відбулася) та 1 (подія відбулася), та деяка кількість незалежних перемінних (їх також називають ознаками, предикторами чи регресорами).

Отже, за подію приймаємо «виникнення ЕД», а не - подія – «відсутність ЕД». Після отримання кількісної оцінки вірогідності (від 0% до 100%) виникнення ЕД маємо змогу варіювати фактори, у тому числі і покращувати показники стану пацієнта перед операцією та у післяопераційному періоді, для того, щоб знизити ризик виникнення ЕД у віддаленому періоді.

У якості факторів-предикторів були використані наступні:

1. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ).
2. Фактор Віллебранда (ФВ).
3. Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ).

Розрахунки проводили, використовуючи процедури пакету для математично-статистичного аналізу та програмування Matlab (серійний номер 1293-0415-9995-9609-9701).

Модель представляє собою суму константи, яку розраховували і добуток коефіцієнтів при кожному факторі-предикторі. Після цього за допомогою перетворення типу

$$\frac{\exp(y)}{\exp(y) + 1}$$

розраховували підсумкову вірогідність настання події. У нашому випадку – це розвиток ЕД.

У якості методу оцінки використовували метод «Rosen brock and quasi-Newton», який поєднує в собі робустність по відношенню до початкових даних і чутливість. У якості функції втрат використовували метод максимальної правдоподібності (likelihood), статистична значущість моделі оцінювалася за допомогою методу Хі-квадрат (Chi-square).

Виходячи з точності моделі розраховувалось відношення шансів (ВШ) (OddsRatio), яке показує адекватність моделі; модель вважається адекватною при перевищенні параметра ВШ одиниці. В цілому, чим величина ВШ більше одиниці, тим більш оптимальною вважається модель.

Результати дослідження:

Первинні розрахункові параметри для моделі склали:

Максимум функції втрат по найбільшій правдоподібності = 8,79, а значення критерія хі-квадрат склало 51,41 при кількості ступенів свободи $df = 3$ на рівні статистичної значущості $p < 10^{-7}$, відповідно, модель має дуже високу статистичну значущість. Відношення шансів для цієї моделі склало 131,25; відсоток вірних передбачень склав середньому 92,00% (див. Табл. 1, де наведена класифікація випадків відповідні відсотки вірних передбачень наявності чи відсутності ЕД).

Таблиця 1.

Класифікація випадків вірних та помилкових передбачень моделі

	Абсолютні числа передбачень – тварини без ЕД	Абсолютні числа передбачень – тварини з ЕД	Відсоток вірно передбачених випадків
Розвиток ЕД	21 – вірні передбачення	2 – помилкові передбачення	91,30%
без ЕД	2 – помилкові передбачення	25 – вірні передбачення	92,59%

Отже, в результаті дослідження було встановлено, що розроблена нами прогностична модель в 91,30% випадків вірно передбачає виникнення ЕД. Відсоток псевдо негативних (тобто щодо відсутності ЕД при фактичній її наявності) передбачень складає 8,70%. При цьому в 92,59% випадків модель вірно передбачає відсутність виникнення ЕД, частка

псевдо позитивних передбачень склала відповідно 7,41%.

Далі, в таблиці 2 представлені коефіцієнти моделі.

Таблиця 2

Параметри моделі прогнозування виникнення ендотеліальної дисфункції

	Константа моделі	ЛП	ФВ	ЕП
Оцінка параметра	-136,20	15,00	0,239	0,60

Отже, заключна формула для ризику виникнення ЕД виглядає наступним чином:

$$\text{Ризик} = -136,20 + 15,00 \cdot \text{ЛП} + 0,239 \cdot \text{ФВ} + 0,60 \cdot \text{ЕП}$$

Підставляючи в неї значення показників конкретної тварини зі змодельованим перитонітом, яка не відноситься до даної досліджуваної групи, можна визначити ступінь ризику виникнення ЕД.

Далі, для отримання числового значення вірогідності ризику виникнення ЕД (у межах 0-100%), згідно з правилами використання логістичної регресії, потрібно отримане значення трансформувати наступним чином:

$$\exp(\text{Ризик ЕД})$$

$$\text{Вірогідність ЕД} = \frac{\exp(\text{Ризик ЕД})}{\exp(\text{Ризик ЕД}) + 1} \cdot 100\%$$

Тобто чисельником формули є основа натурального логарифму (рівна приблизно 2,72) у ступені, значенням якого є ризик, а знаменником – сума значення чисельника та одиниці. Домножуючи на 100%, виходимо на звичне значення вірогідності в межах від 0 - 100%.

Наведемо приклади використання даної формули, виходячи із конкретних клінічних параметрів, визначених у піддослідних тварин, у котрих у подальшому спостерігалась або не спостерігалась ЕД.

Приклад з низькою вірогідністю розвитку ЕД (лабораторна тварина №10).

$$\text{Ризик} = -136,20 + 15,00 \cdot 4,37 + 0,239 \cdot 91 + 0,60 \cdot 71,59 = -5,95$$

Підставляємо в формулу для логістичної регресії:

$$\exp(-5,95)$$

$$\text{Вірогідність ЕД} = \frac{\exp(-5,95)}{\exp(-5,95) + 1} \cdot 100\% = 0,26\%$$

Слід підкреслити, що вірогідність розвитку ЕД обумовлена сукупністю параметрів стану тварини, а не будь-яким одним, що ілюструє актуальність застосування моделі, а не оцінку окремих параметрів, тому що кожен із них вносить нерівноцінний внесок у загальну вірогідність розвитку ЕД. Значення показників індивідуальне для кожної тварини.

Приклад з високою вірогідністю розвитку ЕД (лабораторна тварина № 46).

$$\text{Ризик} = -136,20 + 15,00 \cdot 4,60 + 0,239 \cdot 101 + 0,60 \cdot 87,12 = 9,21$$

Підставляємо в формулу для логістичної регресії:

$$\exp(9,21)$$

$$\text{Вірогідність ЕД} = \frac{\exp(9,21)}{\exp(9,21) + 1} \cdot 100\% = 99,99\%$$

На загал, як було зазначено, вірогідність розвитку ЕД може варіювати від 0% до 100%, тому бажано мати оціночну шкалу для ризику її виникнення.

Беручи за основу класифікацію рівнів статистичної значущості та квантилів статистичного розподілу, з урахуванням клінічного підходу, пропонуємо наступну класифікацію вірогідності розвитку ЕД по балах від 1 до 9:

1. Ризик відсутній – 0-1%.
2. Ризик мінімальний – 1-5%.
3. Ризик слабкий – 5-10%
4. Ризик помірний – 10-25%.
5. Ризик середній – 25-50%.
6. Ризик виражений – 50-75%.
7. Ризик високий – 75-90%.

8. Ризик дуже високий – 90-95%.
9. Ризик максимальний – 95-100%.

Висновки:

1. Ендотеліальна дисфункція є загрозливим ускладненням жовчного перитоніту, яке розвивається і при своєчасній корекції даного патологічного стану.

2. Заключна формула для ризику виникнення ендотеліальної дисфункції виглядає наступним чином:

$$\text{Ризик} = -136,20 + 15,00 \cdot \text{ЛШ} + 0,239 \cdot \text{ФВ} + 0,60 \cdot \text{ЕП}$$

Підставляючи в неї значення показників конкретної тварини зі змодельованим перитонітом, яка не відноситься до даної досліджуваної групи, можна визначити ступінь ризику виникнення ендотеліальної дисфункції.

3. Для отримання числового значення вірогідності ризику виникнення ЕД (у межах 0-100%), згідно з правилами використання логістичної регресії, потрібне отримане значення трансформувати наступним чином:

$$\text{exp(Ризик ЕД)}$$

$$\text{Вірогідність ЕД} = \frac{\text{exp(Ризик ЕД)} + 1}{\text{exp(Ризик ЕД)} + 1} \cdot 100\%.$$

4. Нами, на основі даної прогностичної моделі, розроблена класифікація вірогідності розвитку ендотеліальної дисфункції при перитоніті, яка виражена у бальній шкалі (від 1 до 9).

5. Представлені статистичні параметри характеризують високе співвідношення моделі із реальними даними, тож така якість прогнозу може бути вагомим підґрунтям для подальшого використання у клінічній практиці.

Список літератури

1. Kumar S, Kumar S, Kumar S, Gautam S. Spontaneous gallbladder perforation in a patient of situs inversus totalis, misdiagnosed as perforation peritonitis due to gas under the right dome of the diaphragm. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Sep 22]; 2015:1-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/26123454/doi:10.1136/bcr-2014-208003>
2. Kim T, Hong SI, Park SY, Jung J, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical Features and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis Caused by Streptococcus pneumoniae: A Matched Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 May [cited 2017 Sep 22]; 95(22): e3796. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900721/doi:10.1097/MD.0000000000003796>
3. Mazuski J. E. Intra—abdominal infections / J. E. Mazuski, J. S. Solomkin // *Surg. Clin. N. Am.* — 2009. — Vol. 89, N 2. — P. 421 — 437.
4. Sartelli M. A focus on intra—abdominal infections / M. Sartelli // *World J. Emerg Surg.* — 2010. — Vol. 19. — P. 5 — 9.
5. Brook I. Microbiological and management of abdominal infections / I. Brook // *Dis. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, № 10. — P. 2585–2591.
6. Кондратенко П.Г., Кочетов Е. А. Роль и место программных санаций брюшной полости в хирургическом лечении разлитого гнойного перитонита // *Український Журнал Хірургії.* — 2011. — № 3 (12). — С. 86–91.
7. Поливода С.Н. Поражение органов мишечной при гипертонической болезни: практическое руководство / С.Н. Поливода, Ю.М. Колесник, А.А. Черепок. — К.: Четверта хвиля, 2005. — 800 с.
8. Дзюбановський І.Я. Діагностика ендотеліальної дисфункції в умовах синдрому ентеральної та печінково-клітинної недостатності у хворих з поширеним перитонітом / І.Я. Дзюбановський, А.Д. Беденюк, А.Є. Бурак, Т.В. Романюк // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* — 2014 — Т.13. — № 2 — С.34-37.
9. Сергиенко В. И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее коррекции при экспериментальном желчном перитоните / В. И. Сергиенко, Э. А. Петросян, О. А. Терещенко, А. А. Боташев, Ю. В. Помещик, М. А. Хасаева, С. Г. Губаз // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2012. — №3. — С.54-58.
10. Савельев В.С. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и

References

1. Kumar S, Kumar S, Kumar S, Gautam S. Spontaneous gallbladder perforation in a patient of situs inversus totalis, misdiagnosed as perforation peritonitis due to gas under the right dome of the diaphragm. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Sep 22]; 2015:1-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/26123454/> doi: 10.1136/bcr-2014-208003
2. Kim T, Hong SI, Park SY, Jung J, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical Features and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis Caused by Streptococcus pneumoniae: A Matched Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 May [cited 2017 Sep 22]; 95(22): e3796. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900721/> doi: 10.1097/MD.0000000000003796
3. Mazuski J. E. Intra—abdominal infections / J. E. Mazuski, J. S. Solomkin // *Surg. Clin. N. Am.* — 2009. — Vol. 89, N 2. — P. 421 —437.
4. Sartelli M. A focus on intra—abdominal infections / M. Sartelli // *World J. Emerg Surg.* — 2010. — Vol. 19. — P. 5 — 9.
5. Brook I. Microbiological and management of abdominal infections / I. Brook // *Dis. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53, № 10. – P. 2585–2591.
6. Kondratenko P. G., Kochetov EA. The role and place of programal sanitation of the abdominal cavity in the surgical treatment of diffuse purulent peritonitis // *Ukrainian Journal of Surgery.* - 2011. - No. 3 (12). - P. 86-91.
7. Polivoda C.H. Defeat of target organs with hypertonic pain: practical guide / SN Polivoda, Yu.M. Kolesnik, AA Potsherd. - K.: Fourth wave, 2005. - 800 p.
8. Dzyubanovsky I.Ya. Diagnosis of endothelial dysfunction under conditions of enteral and hepatocellular insufficiency syndromes in patients with common peritonitis / I.Ya. Dzyubanovsky, AD Badenyuk, A.E. Burak, T.V. Romanyuk // *Clinical Anatomy and Operative Surgery.* - 2014 - T.13. - No. 2 - p.34-37.
9. Sergienko V. I. Endothelial dysfunction and methods of its correction in experimental bile peritonitis / V. I. Sergienko, E. A. Petrosyan, O. A. Tereshchenko, A. Botashev, Yu. V. Pomeshchik, MA Khaseeva, S. G. Gubaz // *Surgery. Magazine N.I. Pirogov* - 2012. - No. 3. - P.54-58.
10. Saveliev VS Endothelial dysfunction with lipid distress syndrome and dismetabolic effects of peritonitis / Saveliev VS, Petukhov VA, An E.S., Semenov Zh .S., Mironov AV // *Breast Cancer* - 2009. - №14. - P. 881

Робота надійшла в редакцію 24.05.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

А. П. Левицкий¹, В. Т. Степан², И. П. Пустовойт³

СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ВЫСОКОЖИРОВОМ ПИТАНИИ КРЫС

¹Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины» (Украина, г. Одесса);

²Буковинский государственный медицинский университет (Украина, г. Черновцы);

³КУ «Одесская областная клиническая больница (Украина)

Summary. Levitsky A. P., Stepan V. T., Pustovoit I. P. **STATE OF RAT KIDNEY AT HIGH FATTY NUTRITION.** - ¹*State Institution "Institute of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Ukraine, Odessa);* ²*Bukovsky State Medical University; (Ukraine, Chernivtsi);* ³*Lviv National Medical University (Ukraine);* e-mail: flavan.ua@gmail.com. The objective: To determine state of kidney at high fatty nutrition. Methods: Rats received feeds with 20 % palm oil or 20 % butter in during 60 days. The content of triglyceride and cholesterol, the activities of elastase, urease, lysozyme, and the content of MDA were determined in serum. Those indices and the activity of catalase were determined in kidney. Results: The content of cholesterol, and the activity of elastase in serum, the activity of elastase in kidney increased, but the activities of urease and lysozyme in kidney decreased in rats, received palm oil. The content of triglyceride and cholesterol, the activities of urease in serum, the activities of elastase and urease in kidney increased, but the content of MDA of in kidney decreased in rats, received butter. Conclusion: High fatty nutrition provoke the system inflammation and the inflammation in kidney. The butter act more aggressive than palm oil.

Key words: kidney, serum, high fatty nutrition, inflammation, dysbiosis.

Реферат. Левицкий А. П., Степан В. Т., Пустовойт И. П. **СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ВЫСОКОЖИРОВОМ ПИТАНИИ КРЫС.** При кормлении крыс в течение 60 дней полусинтетическим рационом, содержащим 20 % пальмового либо 20 % сливочного масла установлено в обоих случаях развитие гиперхолестеринемии, генерализованного дисбиоза и системного воспаления, а в почках воспаления и снижение активности лизоцима. В отличие от пальмового масла сливочное масло вызывает гипертриглицеридемию, бактериемию, а также развитие дисбиоза в почках.

Ключевые слова: почки, сыворотка крови, жировое питание, воспаление, дисбиоз.

Реферат. Левицкий А. П., Степан В. Т., Пустовойт И. П. **СТАН НИРОК ЗА УМОВ ВИСОКОЖИРОВОГО ХАРЧУВАННЯ ЖИРІВ.** При годівлі щурів на протязі 60 днів напівсинтетичним раціоном з вмістом 20 % пальмової олії або 20 % вершкового масла встановлено в обох випадках розвиток гіперхолестеринемії, генералізованого дисбіозу та системного запалення, а в нирках запалення та зниження активності лізоцима. На відміну від пальмової олії, вершкове масло викликає гіпертригліцеридемию, бактеріємію, а також розвиток в нирках дисбіозу.

Ключові слова: нирки, сироватка крові, жирове харчування, запалення, дисбіоз.

Питание современного человек в развитых странах характеризуется высоким уровнем потребления жиров, обеспечивающих 40-60 % потребности в энергии [1-3]. К сожалению, высокожировое питание (ВЖП), особенно при потреблении животных жиров с высоким уровнем насыщенных жирных кислот, а в последние десятилетия и широкое использование пальмового масла, содержащего до 50 % пальмитиновой кислоты, приводит

к негативным последствиям [4-6]. Эти негативные последствия ВЖП состоят в развитии ожирения, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, неалкогольного стеатогепатита. Как известно, патология печени влияет на развитие патологических процессов в почках (гепато-ренальный синдром) [7]. В нашей предыдущей работе [8] было показано, что в патогенезе гепато-ренального синдрома существенную роль может играть дисбиоз, возникающий за счет нарушения антимикробной функции печени [9].

Целью настоящего исследования стало определение состояния почек при высокожировом питании, используя пальмовое или сливочное масло.

Материалы и методы исследования

В работе использовали пальмовое масло (Dukecs RBD, Малайзия) и сливочное масло крестьянское 72,5 % жирности (ВКФ «Агромарин», Украина).

Жирнокислотный состав масел определяли газо-хроматографическим методом [10] (табл. 1).

Таблица 1

Жирнокислотный состав пальмового и сливочного масел (%)

Жирная кислота	Краткая формула	Пальмовое масло	Сливочное масло
Каприловая	C _{8:0}	0	1,25
Каприновая	C _{10:0}	0	2,67
Лауриновая	C _{12:0}	0,19	2,97
Миристиновая	C _{14:0}	1,16	10,43
Пальмитиновая	C _{16:0}	42,02	27,88
Стеариновая	C _{18:0}	4,87	12,73
Олеиновая	C _{18:1}	40,93	26,61
Линолевая	C _{18:2}	9,49	3,08
Линоленовая	C _{18:3}	0,17	0,53
Арахидиновая	C _{20:0}	0,47	0,28
Эйкозеновая	C _{20:1}	0,16	0,12
Арахидононовая	C _{20:4}	0	0,05
Бегеновая	C _{22:0}	0,13	0
Лигноцериновая	C _{24:0}	0,10	0

Опыты по кормлению осуществляли на белых крысах линии Вистар (самцы, 3-4 месяца, средняя живая масса 224±18 г), распределенных в 3 группы: 1-ая группа (8 крыс) получала безжировую рацион (БЖР), состав которого представлен в таблице 2. 2-ая группа (16 крыс) получала высокожировую рацион (ВЖР), содержащий 20 % пальмового масла, а 3-я группа (16 крыс) получала ВЖР, содержащий 20 % (по жирности) сливочного масла.

Кормление крыс продолжалось 60 дней. После эвтаназии животных под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца выделяли почки и получали сыворотку крови.

В сыворотке крови определяли содержание триглицеридов и общего холестерина ферментативными методами [12], активность уреазы [13], лизоцима [14], эластазы [15] и содержание малонового диальдегида (МДА) [16]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по А. П. Левицкому [17].

В гомогенате почек определяли активность уреазы, лизоцима, эластазы, каталазы [18], содержание МДА. По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [18], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза [17].

Результаты опытов подвергали стандартной статистической обработке [19].

Результаты исследования и их обсуждение

Из представленных в таблице 1 данных следует, что оба использованных в работе масла относятся к высокопальмитиновым с общим содержанием насыщенных жирных кислот 48 % в пальмовом и 54 % в сливочном.

Состав (%) полусинтетических рационов для крыс [11]

Компонент	1 БЖР	2 Пальмовое масло	3 Сливочное масло
Крахмал маисовый	70	50	50
Соевый шрот	15	15	15
Овальбумин	5	5	5
Сахар	5	5	5
Жир	<1	20	20
Минеральная смесь	4	4	4
Витаминная смесь	1	1	1

В таблице 3 представлены результаты определения в сыворотке крови содержания липидов (триглицеридов и общего холестерина). Видно, что пальмовое масло не увеличивает содержание триглицеридов, тогда как сливочное масло достоверно их увеличивает (на 22,6 %). В то же время содержание холестерина увеличивают оба масла: пальмовое на 32,0 %, сливочное – на 35,2 %.

Таблица 3

Влияние высокожирового питания на содержание триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови крыс

№№ пп	Группы	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л
1	БЖР	0,53±0,03	1,22±0,08
2	Пальмовое масло	0,51±0,03 p>0,3	1,61±0,12 p<0,05
3	Сливочное масло	0,65±0,02 p<0,01; p ₁ <0,01	1,65±0,09 p<0,05; p ₁ >0,3

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p₁ – в сравнении с гр. 2.

В таблице 4 показаны данные об уровне в сыворотке крови крыс, получавших ВЖР, уреазы и лизоцима. Видно, что сливочное масло, в отличие от пальмового, достоверно увеличивает в сыворотке крови активность уреазы (на 26,2 %), что свидетельствует о росте бактериемии. Активность лизоцима, напротив, достоверно снижается при действии обоих масел, что приводит к достоверному увеличению степени дисбиоза.

Таблица 4

Влияние высокожирового питания на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в сыворотке крови крыс

№№ пп	Группы	Уреазы, нкат/л	Лизоцим, ед/л	Степень дисбиоза
1	БЖР	2,90±0,14	90±9	1,00±0,16
2	Пальмовое масло	3,08±0,38 p>0,3	61±3 p<0,05	1,56±0,20 p<0,05
3	Сливочное масло	3,66±0,43 p<0,05; p ₁ >0,3	64±4 p<0,05; p ₁ >0,3	1,77±0,22 p<0,05; p ₁ >0,3

Примечания: см. табл. 3.

В таблице 5 представлены результаты определения в сыворотке крови уровня биохимических маркеров воспаления – активность эластазы и содержание МДА. Последний показатель отражает также степень перекисного окисления липидов. Видно, что активность эластазы значительно возрастает при потреблении пальмового масла (на 84 %) и сливочного (на 56 %), что свидетельствует о развитии системного воспаления [20]. В отличие от активности эластазы, содержание МДА в сыворотке крови существенно не изменяется.

Влияние высокожирового питания на уровень маркеров воспаления в сыворотке крови крыс

№№ пп	Группы	Эластаза, мк-кат/л	МДА, ммоль/л
1	БЖР	86,2±10,1	1,17±0,06
2	Пальмовое масло	158±8,5 p<0,001	1,15±0,05 p>0,5
3	Сливочное масло	134,4±3,6 p<0,01; p ₁ <0,05	1,07±0,05 p>0,3; p ₁ >0,2

Примечания: см. табл. 3.

В таблице 6 представлены результаты определения в почках активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза. Видно, что оба масла ведут себя диаметрально противоположно в отношении активности уреазы: пальмовое масло снижает почти в 4 раза, тогда как сливочное почти в 1,5 раза повышает. Что же касается лизоцима, то его уровень достоверно снижается при действии как пальмового, так и сливочного масла. Различие в реакции уреазы на эти масла сказались и на степени дисбиоза в почках: пальмовое масло ее более чем в 2 раза снижает, тогда как сливочное ее почти в 2 раза увеличивает.

Таблица 6

Влияние высокожирового питания на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в почках крыс

№№ пп	Группы	Уреазы, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг	Степень дисбиоза
1	БЖР	0,44±0,03	4299±336	1,00±0,17
2	Пальмовое масло	0,12±0,06 p<0,01	2791±224 p<0,05	0,42±0,19 p<0,05
3	Сливочное масло	0,61±0,03 p<0,01; p ₁ <0,01	3043±290 p<0,05; p ₁ >0,3	1,96±0,38 p<0,05; p ₁ <0,01

Примечания: см. табл. 3.

В таблице 7 представлены результаты определения в гомогенате почек уровня маркеров воспаления. Видно, что потребление пальмового масла достоверно увеличивает активность эластазы на 28 %, а сливочное – на 43 %. Содержание МДА в почках, напротив, достоверно снижается на 17 % у крыс, получавших сливочное масло.

Таблица 7

Влияние высокожирового питания на уровень маркеров воспаления в почках крыс

№№ пп	Группы	Эластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	БЖР	430±36	52,3±4,3
2	Пальмовое масло	550±45 p<0,05	49,6±2,1 p>0,3
3	Сливочное масло	613±47 p<0,05; p ₁ >0,3	43,3±1,8 p<0,05; p ₁ <0,050,2

Примечания: см. табл. 3.

В таблице 8 представлены результаты определения в почках активности антиоксидантного фермента каталазы и индекса АПИ. Видно, что у крыс, получавших пальмовое масло, активность каталазы снижается, тогда как у получавших сливочное масло она мало изменяется. В то же время индекс АПИ не изменяется у крыс, получавших пальмовое масло, однако достоверно возрастает у крыс, получавших сливочное масло.

**Влияние высокожирового питания на активность каталазы и индекс АПИ
в почках крыс**

№№ пп	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ
1	БЖР	4,53±0,07	0,87±0,04
2	Пальмовое масло	4,28±0,09 p<0,05	0,86±0,05 p>0,5
3	Сливочное масло	4,44±0,05 p>0,2; p ₁ >0,05	1,03±0,05 p<0,05; p ₁ <0,05

Примечания: см. табл. 3.

Таким образом, проведенные нами исследования сыворотки крови показали, что ВЖП вызывает развитие гиперхолестеринемии, увеличение степени генерализованного дисбиоза и системного воспаления.

В почках крыс, получавших ВЖП, развивается воспаление, о чем свидетельствует достоверное увеличение активности эластазы и снижение активности лизоцима.

В отличие от пальмового масла, сливочное масло вызывает развитие гипертриглицеридемии, бактериемии, увеличение бактериального обсеменения почек и степени дисбиоза на фоне снижения в почках перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня МДА.

Отличие в действии на почки пальмового и сливочного масел может заключаться в том, что сливочное масло содержит большее количество короткоцепочечных (C₄-C₆) и среднецепочечных (C₈-C₁₄) жирных кислот: сливочное масло почти 25 %, тогда как пальмовое менее 1,5 %. Возможно, что именно эти кислоты и определяют различие в действии двух масел [21].

Выводы

1. Высокожировое питание с использованием пальмового масла вызывает гиперхолестеринемию, снижает активность лизоцима в сыворотке крови, вызывает системное воспаление и воспаление в почках, однако снижает степень дисбиоза и активность каталазы.

2. Высокожировое питание с использованием сливочного масла вызывает гиперлипидемию, бактериемию, увеличение степени дисбиоза и системного воспаления, развитие воспаления в почках, увеличение в почках степени дисбиоза и индекса АПИ.

3. Различия в действии двух пищевых жиров могут определяться наличием в составе сливочного масла большого количества короткоцепочечных и среднецепочечных жирных кислот.

Литература:

1. Левицкий А. П. Патофизиология высокожирового питания и пути профилактики его осложнений / А. П. Левицкий // Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого. – Одесса, 2018. – С. 120-124.

2. Interaction between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice / C. Zhang, M. Zhang, S. Wang [et al.] // The ISME Journal. – 2010. – v. 4. – P. 232-241.

3. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity / Y.-T. Zhou, P. Grayburn, A. Karim [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – v. 97. – P. 1784-1789.

4. Титов В. Н. Избыток пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина липоидоза инсулинозависимых клеток: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, педиопортальных гепатоцитов, макрофагов Купфера и β-клеток поджелудочной железы / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – т. 61, № 2. – С. 68-77.

5. Левицкий А. П. Гиперлипидемическое и продисбиотическое действие сливочного масла / А. П. Левицкий, Е. М. Левченко, С. И. Конкин // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – т. 2 (38-II), № 4. – С. 127-131.

6. Levitsky A. P. Influence of high fat diets with different composition of fatty acids on the

content of essential fatty acids in liver lipids / A. P. Levitsky, I. V. Khodakov, E. M. Levchenko // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – v. 5, № 12. – P. 598-607.

7. Маммаев С. Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – № 6. – С. 4-13.

8. Ренопротекторное действие антидисбиотических средств при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите / А. И. Гоженко, В. Т. Степан, М. Ф. Ярынич [и др.] // Фітотерапія. Часопис. – 2016. – № 2. – С. 25-28.

9. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.

10. Левицкий А. П. Методы исследования жиров и масел / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. В. Ходаков. – Одесса: КП ОГТ, 2015. – 32 с.

11. Эггум Б. Методы оценки использования белка животными / Б. Эггум. – М.: Колос, 1977. – 190 с.

12. Тиц Н. У. (ред.). Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н. У. Тиц. – М.: Лабинформ, 1997. – С. 128, 459-460.

13. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.

14. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

15. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

16. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии (под редакцией Орехович В. Н.). – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

17. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К.: ГФЦ, 2007. – 23 с.

18. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

19. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

20. Левицкий А. П. Дисбиотические аспекты патогенеза и антидисбиотическая профилактика профессиональных заболеваний / А. П. Левицкий // Вісник морської медицини. – 2016. – № 1(70). – С. 3-9.

21. Intake of medium-chain fatty acids induces myocardial oxidative stress and atrophy / Y. Miyagawa, T. Mori, K. Goto [et al.] // Lipids Health. Disease. – 2018. – v. 17. – P. 1-7.

References:

1. Levitsky A. P. The pathophysiology of high-fat diet and ways to prevent its complications. Biulleten XVII chtenii im. V. V. Podvysotskogoю Odessa, 2018: 120-124.

2. Zhang C., Zhang M., Wang S. [et al.]. Interaction between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. The ISME Journal. 2010; 4: 232-241.

3. Zhou Y.-T., Grayburn P., Karim A. [et al.]. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000; 97: 1784-1789.

4. Titov V. N. Excess palmitic fatty acid in food is the main cause of lipidosis of insulin-dependent cells: skeletal myocytes, cardiomyocytes, pediportal hepatocytes, Kupffer macrophages and pancreatic β -cells. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2016; 61(2): 68-77.

5. Levitsky A. P., Levchenko E. M., Konkin S. I. Hyperlipidemic and prodysbiosis action of butter. Aktualnye problemy transportnoi meditsiny. 2014; 2(38-II)(4): 127-131.

6. Levitsky A. P., Khodakov I. V., Levchenko E. M. Influence of high fat diets with different composition of fatty acids on the content of essential fatty acids in liver lipids. Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(12): 598-607.

7. Mammaev S. N., Karimova A. M. Hepato-renal syndrome 1 and 2 types: modern situation of the problem. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 18(6): 4-13.
8. Gozhenko A. I., Stepan V. T., Iarynich M. F. [et al.]. Renoprotective action of antidysbiotics formulations on experimental non-alcoholic steatohepatitis. *Fitoterapiia. Chasopis*. 2016; 2: 25-28.
9. Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011:141.
10. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. Metody issledovaniya zhirov i masel [Methods to investigate fats and oils]. Odessa: KP OGT, 2015: 32.
11. Eggum B. Metody otsenki ispol'zovaniya belka zhivotnymi [Methods to evaluate utilization of proteins by animal]. Moskva: Kolos, 1977: 189.
12. Entsiklopediya klinicheskikh laboratornykh testov [The encyclopedia of clinical laboratoric tests]. Red. N. U. Tica. Moskva: Labinform, 1997: 128, 459-460.
13. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. *Stomatologiya*. 1996; The extra issue: 49-50.
14. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
15. Levitsky A. P., Stefanov A. V. Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i eye ingibitorov: metodicheskie rekomendatsii [The methods of the determination of the activity of elastase and its inhibitors: method guidelines]. Kiev, GFK, 2002: 15.
16. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moskva, Meditsina, 1977: 66-68.
17. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringa pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 23.
18. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. i dr. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.
19. Truhacheva N. V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.
20. Levitsky A. P. The dysbiotic aspects of the pathogenesis and antidysbiotic prevention of the professional diseases. *Vestnik morskoy meditsiny*. 2016; 1(70): 3-9.
21. Miyagawa Y., Mori T., Goto K. [et al.]. Intake of medium-chain fatty acids induces myocardial oxidative stress and atrophy. *Lipids Health. Disease*. 2018; 17: 1-7.

Робота надійшла до редакції 18.04.2019 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

А. Э. Деньга, Д. Д. Жук, О. А. Макаренко

ПРОЦЕССЫ МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ЗУБОВ

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», г. Одесса

Summary. Denga A. E., Zhuk D. D., Makarenko O. A. **PROCESSES OF RATS BONE TISSUE MINERALIZATION DURING MODELING OF METABOLIC SYNDROME AND DENTAL ORTHODONTIC MOVEMENT.** – *State Institution «The Institute of Stomatology and Maxillo – facial Surgery NAMS of Ukraine»*; e-mail.vesnyk@ukr.net. Studies have shown that development of metabolic syndrome reduces the intensity of mineralization processes and enhance the resorption of animals jaws bone tissue, and modeling of orthodontic treatment additionally aggravates the destruction processes of organic and inorganic component. It was shown that proposed therapeutic and prophylactic complex in combination with physiotherapy course No. 1, started prior to orthodontic treatment, inhibits the degradation of protein component of jaw bone tissue, caused by the modeling of metabolic syndrome and orthodontic treatment, and simultaneously stimulates bone resorption. Therapeutic and prophylactic complex in combination with physiotherapy course No. 2, carried out after fixation of springs, inhibited the processes of protein and mineral component of the alveolar process destruction and also stimulated processes of bone mineralization in rats.

Key words: experiment, rats, metabolic syndrome, dental orthodontic movement, bone tissue.

Реферат. Деньга А. Э., Жук Д. Д., Макаренко О. А. **ПРОЦЕССЫ МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ЗУБОВ.** Проведенные исследования показали, что развитие метаболического синдрома снижает интенсивность процессов минерализации и одновременно усиливает резорбцию костной ткани челюстей животных, а моделирование ортодонтического лечения при этом дополнительно усугубляет процессы деструкции органического и неорганического компонента. Показано, что предложенный лечебно-профилактический комплекс в сочетании с курсом физиотерапии №1, начатым до проведения моделирования ортодонтического лечения, тормозит деградацию белкового компонента костной ткани челюстей, вызванную моделированием метаболического синдрома и ортодонтического лечения, и одновременно стимулирует резорбцию костной ткани. Лечебно-профилактический комплекс в сочетании с физиотерапевтическим курсом №2, проведенным после фиксации пружин, тормозил процессы деструкции белкового и минерального компонента альвеолярного отростка, а также стимулировал процессы минерализации костной ткани челюстей крыс.

Ключевые слова: эксперимент, крысы, метаболический синдром, ортодонтическое перемещение зубов, костные ткани.

Реферат. Деньга А. Э., Жук Д. Д., Макаренко О. А. **ПРОЦЕСИ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ КІСТКОВИХ ТКАНИН ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ОРТОДОНТИЧНОГО ПЕРЕМІЩЕННЯ ЗУБІВ.** Проведені дослідження показали, що розвиток метаболічного синдрому знижує інтенсивність процесів мінералізації і одночасно підсилює резорбцію кісткової тканини щелеп тварин, а

моделювання ортодонтичного лікування при цьому додатково посилює процеси деструкції органічного та неорганічного компонента. Показано, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс в поєднанні з курсом фізіотерапії №1, розпочатим до проведення моделювання ортодонтичного лікування, гальмує деградацію білкового компонента кісткової тканини щелеп, викликану моделюванням метаболічного синдрому і ортодонтичного лікування, і одночасно стимулює резорбцію кісткової тканини. Лікувально-профілактичний комплекс в поєднанні з фізіотерапевтичним курсом №2, проведеним після фіксації пружин, гальмував процеси деструкції білкового і мінерального компонента альвеолярного відростка, а також стимулював процеси мінералізації кісткової тканини щелеп щурів.

Ключові слова: експеримент, щури, метаболічний синдром, ортодонтичне переміщення зубів, кісткові тканини.

Вступление. Процессы ремоделирования костной ткани при ортодонтическом лечении зубочелюстных аномалий (ЗЧА) существенно зависят от сопутствующей соматической патологии. Такая сложная соматическая патология как метаболический синдром (МС) может существенно влиять на изменения процессов ремоделирования кости, в первую очередь, вследствие уменьшения остеобластической активности, что сопровождается изменением различных биохимических показателей, как в костных тканях, так и в организме, и влияет, как на процесс, так и на результат ортодонтического лечения [1-3].

Также при МС в организме наблюдаются нарушение обмена веществ, перекисного окисления липидов, трофики, остеопороз и остеолит, нарушение неспецифической резистентности, вторичный иммунодефицит и аутоагрессия [4].

Цель работы: оценить биохимические показатели тканей альвеолярной кости крыс молодого возраста при моделировании МС и перемещении зубов на фоне применения лечебно-профилактических мероприятий, включающих детоксиканты, антиоксиданты, препараты противовоспалительного и регенерационного механизма действия, электрофоретическое введение на разных этапах эксперимента препаратов, усиливающих у животных резорбцию костных тканей, разрыхляющих коллаген, а затем способствующих её формированию и останавливающих процесс её деструкции.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 30 самцов белых лабораторных крыс возрастом 3 месяца, средней массы 158 г. Животные были распределены на 5 групп: 1 (7 особей) – интактная (1-7 недели); 2 (8 особей) – «модель МС» (1-7 недели); 3 (5 особей) – «модель МС» (1-7 недели) + «модель ортодонтического лечения (МОЛ)» (4-7 недели); 4 (5 особей) – «модель МС» (1-7 недели) + лечебно-профилактический комплекс (ЛПК) (2-7 недели) + «МОЛ» (4-7 недели) + физиопроцедуры (ФП №1) (3-4 недели); 5 (5 особей) – «модель МС» (1-7 недели) + ЛПК (2-7 недели) + «МОЛ» (4-7 недели) + физиопроцедуры (ФП №2) (6-7 неделя).

Воспроизведение метаболического синдрома у крыс осуществляли при помощи алиментарной жировой нагрузкой (высокожировой рацион ВЖР), а также дополнительного моделирования дисбиоза и иммунодефицита. ВЖР состоял стандартного рациона с добавлением 15 % пальмового масла, предварительного расплавленного и гомогенно перемешанного с кормом. Дисбиоз воспроизводили путем введения в питьевую воду крыс линкомицина 60 мг/кг первые 5 дней. Иммунодефицит моделировали при помощи внутрибрюшинного введения цитостатика циклофосфана 20 мг/кг 1 раз в 7 дней. Общая продолжительность моделирования МС составила 7 недель.

ЛПК, вводимый животным через неделю после начала моделирования МС (2-7 недели), включал: рег ос «Чистосорбин» – 180 мг/кг (детоксикант, регулятор микробиоценоза), «Капилляропротект» – 135 мг/кг (антиоксидант, биофлавоноид, витаминный комплекс), «Перфектил» – 55 мг/кг (поливитаминный минеральный комплекс) и ополаскиватель «ЭксДент А» – 1/10 с водой (антисептические, противовоспалительные и регенерационные экстракты).

Моделирование ортодонтического перемещения зубов у крыс 3-й и 4-й группы проводили с 4-й по 7-ю недели перемещением мезиально моляров верхней челюсти с помощью закрывающей пружины, установленной при подкожном наркозе [5].

Физиопроцедуры ФП № 1 проводили на 3-4 неделе: электрофорез с 1 % р-ром трилона В + ультразвук чередовали через день с электрофорезом с лидазой (1 флакон в 30 мл H₂O + 5-6 кап. 0,1 N кислоты HCl) + ультразвук (4 группа).

Физиопроцедуры ФП № 2 проводили на 6-7 неделе: электрофорез с 5 % глюконатом кальция + красный He-Не-лазер (0,63 мкм) чередовали с электрофорезом с препаратом «Дона» (Синарта 1 флакон в 30 мл H₂O + 5-6 кап. 0,1 N кислоты HCl) + красный лазер (5 группа).

Животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг) через 4 недели после фиксации пружин (или 7 недель моделирования МС).

В процессе эксперимента в костных тканях альвеолярного отростка животных определяли содержание кальция, белка, активность щелочной (ЩФ) и кислой фосфатазы (КФ), эластазы[6].

Результаты и их обсуждение. В альвеолярной кости челюстей экспериментальных крыс проводили биохимический анализ показателей, характеризующих процессы минерализации костной ткани: содержание кальция и белка, а также маркера остеобластов – активности ЩФ (табл. 1).

Таблица 1

Содержание кальция, белка и активность щелочной фосфатазы в костной ткани челюстей крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического лечения на фоне комплексной профилактики

Группы крыс	Содержание кальция, моль/кг	Содержание белка, г/кг	Активность щелочной фосфатазы, мк-кат/кг
Интактная	1,55 ± 0,13	24,59 ± 2,41	93,0 ± 10,1
Метаболический синдром (МС)	1,29 ± 0,07 p = 0,1	20,67 ± 1,46 p > 0,05	56,8 ± 8,4 p < 0,05
МС + МОЛ	1,31 ± 0,06 p > 0,05	22,93 ± 1,29 p > 0,05	70,3 ± 9,2 p > 0,05
МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1	1,18 ± 0,09 p < 0,05	18,25 ± 1,32 p < 0,05	61,5 ± 3,1 p < 0,01
МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2	1,87 ± 0,15 p > 0,05	26,43 ± 1,90 p > 0,05	104,2 ± 17,9 p > 0,05

Примечание. p – показатель достоверности отличий от интактной группы

Как видно из приведенных данных, моделирование МС вызвало угнетение процессов минерализации в костной ткани челюстей животных 2-й группы. Так, содержание кальция в челюстных костях уменьшилось на 16,8%, активность ЩФ снизилась на 38,9%, а содержание белка при этом достоверно не изменилось. Полученные результаты снижения активности ЩФ и уменьшения содержания кальция в костной ткани свидетельствуют о том, что развитие экспериментального МС тормозит процессы остеогенеза в челюстях животных (табл. 1).

Дополнительное моделирование ортодонтического лечения (МОЛ) при помощи фиксации пружин не оказало существенного влияния на исследуемые показатели минерализации челюстей крыс с МС. Содержание кальция, белка и активность ЩФ соответствовали значениям показателей в костной ткани челюстей крыс 2-й группы, у которых воспроизводили только МС (табл. 1).

Введение комплекса профилактических препаратов с последующим курсом физиотерапии ФП № 1 (ультразвук + электрофорез с ЭДТА и лидазой) на фоне моделирования МС и ортодонтического перемещения зубов крысам 4-й группы также не повлияло на уровень показателей, характеризующих интенсивность процессов минерализации костной ткани (активность ЩФ и содержание кальция), и на содержание в ней белка.

Проведениена фоне моделирования МС и ортодонтического перемещения зубов физиотерапевтического курса ФП № 2 (лазер + электрофорез с глюконатом кальция и глюкоамингликанами) в сочетании с лечебно-профилактическим комплексом способствовало интенсификации процессов минерализации в костной ткани челюстей животных. Об этом свидетельствует увеличение содержания кальция в челюстях крыс, достоверное даже по отношению к уровню у интактной группы. Содержание белка в костной ткани крыс 5-й группы достоверно повысилось по отношению к уровню этого показателя у крыс с МС. Активность ЩФ костной ткани челюстей крыс 5-й группы соответствовала нормальному уровню и достоверно превышала значения у крыс с МС на 83,4 % и у животных с МС и МОЛ на 48,2 % (табл. 1).

В таблице 2 приведены результаты исследования показателей, характеризующих интенсивность процессов резорбции костной ткани животных: активность КФ и эластазы. В результате установлено, что воспроизведение МС индуцирует активацию процессов деградации костной ткани челюстей, причем как минеральной (КФ), так и белковой (эластаза) части кости. Активность эластазы костной ткани челюстей крыс 2-й группы повысилась на 25,5 %, а кислой фосфатазы более существенно – на 100,4 %. В результате индекс минерализации (ЩФ/КФ) в костной ткани челюстей крыс с МС уменьшился в 3,3 раза (табл.2).

Таблица 2

Активность эластазы, кислой фосфатазы и индекс минерализации в костной ткани челюстей крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического лечения на фоне комплексной профилактики

Группы крыс	Активность эластазы, мк-кат/кг	Активность кислой фосфатазы, мк-кат/кг	Индекс минерализации ЩФ/КФ
Интактная	14,28 ± 1,76	5,19 ± 0,70	17,93 ± 2,53
Метаболический синдром (МС)	18,92 ± 1,07 p < 0,03	10,41 ± 0,66 p < 0,001	5,43 ± 0,60 p < 0,001
МС + МОЛ	21,92 ± 0,84 p < 0,005	12,88 ± 1,34 p < 0,001	5,46 ± 0,39 p < 0,001
МС + МОЛ + ЛПК + ФП №1	13,97 ± 1,72 p > 0,05	17,48 ± 1,86 p < 0,001	3,52 ± 0,28 p < 0,001
МС + МОЛ + ЛПК + ФП №2	15,11 ± 1,12 p > 0,05	7,03 ± 0,65 p > 0,05	14,82 ± 1,57 p > 0,05

Примечание. p – показатель достоверности отличий от интактной группы

Фиксация пружин крысам 3-й группы вызвала более значительное повышение активности эластазы в челюстях: на 53,5 % по отношению к уровню в интактной группе и на 22,3 % по сравнению с активностью этого фермента в костной ткани челюстей крыс с МС.

Моделирование ортодонтического лечения на фоне МС привело и к активации кислой фосфатазы. Активность этой фосфатазы, участвующей в резорбции костной ткани, увеличилась на 148,2 % по отношению к здоровым животным и на 23,7 % по сравнению с этим показателем у крыс с МС. Индекс минерализации челюстей крыс 3-й группы сохранился на уровне значений крыс с МС. Полученные результаты говорят о том, что МОЛ стимулирует процессы деградации белковой части и резорбции минерального компонента костной ткани челюстей крыс (табл. 2).

Лечебно-профилактические мероприятия в 4-й группе крыс (ЛПК + ФП № 1) способствовали нормализации активности эластазы в костной ткани челюстей, что свидетельствует о торможении деструкции белкового матрикса альвеолярной кости животных. При этом активность костной кислой фосфатазы в челюстях крыс после

введения ЛПК и проведения ФП № 1 (ультразвук, электрофорез с ЭДТА и лидазой) увеличилась еще в большей степени – в 3,4 раза по сравнению с интактной группой, в 1,7 раза по отношению к группе крыс с МС и в 1,4 раза превышала значения этого показателя у животных с МС и МОЛ. В результате существенного снижения активности КФ в челюстях крыс 4-й группы индекс минерализации снизился до 3,52. Полученные данные говорят о способности процедуры ФП №1 на фоне применения ЛПК тормозить деградацию белкового компонента костной ткани, вызванную МС и МОЛ, и одновременно стимулировать резорбцию гидроксиапатита (табл. 2).

Курс физиотерапии ФП №2 (электрофорез с глюконатом кальция и глюкоамингликанами в сочетании с лазером), проведенный после фиксации пружин, способствовал также как и курс ФП №1 торможению активности эластазы в челюстях крыс 5-й группы и оказал выраженное угнетающее действие на активность КФ костной ткани альвеолярного отростка, которая снизилась почти до уровня интактных животных. Вследствие нормализации активности костных фосфатаз в 5-й группе крыс индекс минерализации соответствовал значениям в группе интактных крыс (табл. 2). Приведенные результаты исследования доказывают способность курса электрофореза с глюконатом кальция и глюкоамингликанами в сочетании с лазером и приемом ЛПК эффективно тормозить процессы резорбции костной ткани, индуцированные МС и МОЛ. Таким образом результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что: развитие МС снижает интенсивность процессов минерализации и одновременно усиливает резорбцию костной ткани челюстей животных; моделирование ортодонтического лечения при помощи фиксации пружин на фоне МС усугубляет процессы деструкции органического и неорганического компонента костной ткани челюстей экспериментальных животных; ЛПК в сочетании с курсом ультразвука и электрофореза с трилоном В и лидазой, начатыми до проведения МОЛ, оказывает способность тормозить деградацию белкового компонента костной ткани челюстей, вызванную МС и МОЛ, и одновременно стимулировать резорбцию гидроксиапатита костной ткани; ЛПК и курс лазера, электрофореза с глюконатом кальция и глюкоамингликанами, проведенный после фиксации пружин, тормозил процессы деструкции белкового (активность эластазы) и минерального компонента альвеолярного отростка (активность КФ), а также стимулировал процессы минерализации костной ткани челюстей крыс, о чём свидетельствовало увеличение активности ЩФ и содержания кальция.

Выводы. Проведенные исследования показали, что развитие МС снижает интенсивность процессов минерализации и одновременно усиливает резорбцию костной ткани челюстей животных, а моделирование ортодонтического лечения при этом дополнительно усугубляет процессы деструкции органического и неорганического компонента. Показано, что предложенный ЛПК в сочетании с курсом физиотерапии ФП №1, начатым до проведения моделирования ортодонтического лечения, тормозит деградацию белкового компонента костной ткани челюстей, вызванную моделированием метаболического синдрома и ортодонтического лечения, и одновременно стимулирует резорбцию костной ткани. Предлагаемый ЛПК и физиотерапевтический курс ФП №2, проведенный после фиксации пружин, тормозил процессы деструкции белкового и минерального компонента альвеолярного отростка, а также стимулировал процессы минерализации костной ткани челюстей крыс.

Литература:

1. Bensch L, Braem M, Van Acker K et al. Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus / L Bensch, M Braem, K Van Acker, G Willems // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. – 2003. – № 123(1). – С. 74-78.
2. Mona Aly Abbassy, Ipeei Watari, Ahmed Samir Bakry et al. The Effect of Type 1 Diabetes Mellitus on the Dento Craniofacial Complex / Mona Aly Abbassy, Ipeei Watari, Ahmed Samir Bakry, Takashi Ono // Type 1 Diabetes: A Guide for Children, Adolescents, Young Adults and Their Caregivers, Third Edition. – 2005. – June 7. – P. 401-430.
3. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic /SM Grundy //Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2008. – № 28(4). – P. 629-636.
4. Проданчук А. И. Развитие заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом // Молодой ученый. – 2015. – № 11. – С. 708- 710.

5. Патент 21033 Україна МПК G09B 23/28 Спосіб моделювання ортодонтичного переміщення зубів шурів / Горохівський В.Н. Мірчук Б.М., Деньга О.В.; опубл.15.02.2007, Бюл. №2.

6. Левицкий А.П. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза/ А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга [и др.] // Методические рекомендации. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.

References:

1. Mona Aly Abbassy, Ippai Watari, Ahmed Samir Bakry, Takashi Ono. The Effect of Type 1 Diabetes Mellitus on the DentoCraniofacial Complex in book Type 1 Diabetes: A Guide for Children, Adolescents, Young Adults and Their Caregivers. Third Edition Paperback. 2005; June 7:401-430.

2. Bensch L, Braem M, Van Acker K, Willems G. Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2003;123(1):74-78.

3. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(4):629-636.

4. Prodanchuk A.I. The development of periodontal disease in children with diabetes. Molodoy uchenyy. 2015;11:708-710.

5. Gorokhivskiy V.N. Mirchuk B.N., Denga O.V. Patent №21033, Ukraine, МПК G09B 23/28. Method of modeling orthodontic movement of teeth in rats; publ.15.02.2007, Bul. №2.

6. Levickij A.P., Makarenko O.A., Den'ga O.V. [et al.] Eksperimental'nyye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza [Experimental methods for the study of osteogenesis stimulants] Metodicheskie rekomendatsii. Kiev, GFC; 2005:50.

Робота надійшла до редакції 17.05.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 613.32:616.36 - 002.1 - 036.22 (477.74)
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267469>

Н. Ф. Петренко, А. В. Мокієнко, С. М. Платов

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПОВЕРХНЕВИХ ВОДОЙМ ТА ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

Summary. Petrenko N. F., Mokienko A. V., Platov S. M. **HYGIENIC ASSESSMENT OF SURFACE WATERS AND DRINKING WATER SUPPLY OF THE LVIV REGION POPULATION.** The relevance of the work is due to the significant environmental and hygienic problems of surface water bodies and drinking water supply of the population of the Lviv region. The purpose of the work is a hygienic assessment of surface water bodies and drinking water supply of the population of the Lviv region. Research methods - bibliometric, compiled, analytical. Research results and discussion. The results of the monitoring assessment of water resources of the Lviv region in 2006-2013. indicate that the water quality of most reservoirs does not meet environmental and hygienic standards. The excess of the standards of physiological usefulness of the mineral composition of drinking water (calcium, magnesium, total alkalinity, potassium, sodium, salinity) in the Lychakivsky, Sykhivsky and Shevchenkovsky districts of Lviv has been established. Research of technological parameters of work of 8 sites of a distributive network of a water supply of Lviv testifies to their unsatisfactory sanitary and technical condition. Analysis of water quality in 11 of the most popular sources, captions in the territory of the city of Lviv and in with. Rakovets (alternative sources of water supply) showed that only three sources meet the hygienic requirements. As a result of monitoring studies, significant problems have been identified with the pollution of the Dniester and its tributaries (the Tismenitsa, Zubr, Strivigor, Stir rivers) in the Lviv region. The results of field observations indicate an unsatisfactory ecological state of 37 (thirds) of the 118 surface water bodies of the city of Lviv.

Key words: water, population, Lviv region, hygienic assessment.

Реферат. Петренко Н. Ф., Мокієнко А. В., Платов С. М. **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДОЕМОВ И ПИТЬЕВОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ.** Актуальность работы обусловлена существенными эколого-гигиеническими проблемами поверхностных водоемов и питьевого водоснабжения населения Львовской области. Цель работы - гигиеническая оценка поверхностных водоемов и питьевого водоснабжения населения Львовской области. Методы исследований - библиометрические, компелятивные, аналитические. Результаты исследований и их обсуждение. Результаты мониторинговой оценки водных ресурсов Львовской области за 2006-2013 гг. свидетельствуют, что качество воды большинства водоемов не удовлетворяет эколого-гигиеническим норм. Установлено превышения нормативов физиологической полноценности минерального состава питьевой воды (кальций, магний, общая щелочность, калий, натрий, минерализация) в Личаковском, Сиховском и Шевченковском районах г. Львова. Исследование технологических параметров работы 8 участков распределительной сети водоснабжения г. Львова свидетельствуют об их неудовлетворительном санитарно-техническом состоянии. Анализ качества воды в 11 наиболее популярных источниках-каптажах на территории г. Львова и в с. Раковец (альтернативных источников водоснабжения) показал, что гигиеническим требованиям отвечает вода лишь в трех источниках. В результате мониторинговых исследований установлены существенные проблемы с загрязнением Днестра и его притоков

(рек Тисменица, Зубра, Стривигор, Стир) на території Львовської області. Результати натурних спостережень свідчать про недовільний екологічний стан 37 (третини) із 118 поверхневих водоемів г. Львова.

Ключеві слова: вода, населення, Львівська область, гігієнічна оцінка.

Реферат. Петренко Н. Ф., Мокієнко А. В., Платов С. М. **ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПОВЕРХНЕВИХ ВОДОЙМ ТА ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ.** Актуальність роботи обумовлена суттєвими еколого-гігієнічними проблемами водопостачання населення Львівської області. Мета роботи: провести гігієнічну оцінку поверхневих водойм та питного водопостачання населення Львівської області. Методи досліджень - бібліометричні, комп'ютерні, аналітичні. Результати досліджень та їх обговорення. Результати моніторингової оцінки водних ресурсів Львівської області за 2006-2013 роки свідчать, що якість води більшості водойм не задовольняє еколого-гігієнічних норм. Встановлено перевищення нормативів фізіологічної повноцінності мінерального складу питної води (кальцій, магній, загальна лужність, калій, натрій, мінералізація) в Личаківському, Сихівському і Шевченківському районах м. Львів. Дослідження технологічних параметрів роботи 8 ділянок розподільної мережі водопостачання м. Львів свідчать про їх незадовільний санітарно-технічний стан. Аналіз якості води в 11 найбільш популярних джерелах-каптажках на території м. Львова та у с. Раковець (альтернативних джерел водопостачання) показав, що гігієнічним вимогам відповідає лише вода у трьох джерелах. В результаті моніторингових досліджень встановлено суттєві проблеми із забрудненням Дністра та його притоків (річки Тисменица, Зубра, Стривигор, Стир) на території Львівської області. Результати натурних спостережень свідчать про незадовільність екологічного стану 37 (третини) із 118 поверхневих водойм м. Львова.

Ключові слова: вода, населення, Львівська область, гігієнічна оцінка.

Вступ. За результатами регіональної оцінки, яка була проведена у 1975-1980 рр., прогностичні ресурси підземних вод України складають 61689,2 тис.м³/добу, з яких з мінералізацією до 1500 мг/дм³ - 57499,9 тис.м³/добу. Розподілені прогностичні ресурси підземних вод по регіонах нерівномірно, що зумовлено відмінністю геолого-структурних і фізико-географічних умов різних регіонів України. У Львівській області видобуток з розвіданих експлуатаційних запасів підземних вод становив 316,5 тис.м³/добу. Відсоток освоєння розвіданих експлуатаційних запасів підземних вод у Львівській області становить 24 %, що є найвищим по Україні [1].

У понад 80 % сільських поселень області відсутні мережі водовідведення та очистки стоків, що призводить до неконтрольованого забруднення водних ресурсів і негативно впливає на екологічний стан ґрунтових та підземних вод. Особливої уваги та індивідуальних технологічних рішень потребують сільські поселення в карпатському регіоні і селища поблизу санаторно-лікувальних закладів та заповідно-рекреаційних територій.

Львівська область межує з країнами Європейського Союзу, на території яких діють жорстке екологічне законодавство та відповідні нормативи використання і охорони водних ресурсів. Спільні з цими країнами повітряний простір, басейни прикордонних рік та водоймищ, міграції ґрунтових та підземних вод вимагають комплексного підходу до загосподарювання водними ресурсами, який на регіональному рівні забезпечуватиме гармонізацію програм соціально-економічного розвитку територій з міжнародними, перш за все європейськими, програмами та заходами охорони довкілля і водних ресурсів [2].

Аналіз даних літератури щодо якості води поверхневих водойм та стану питного водопостачання населення Львівської області свідчить про необхідність їх узагальнення.

Мета роботи. Гігієнічна оцінка поверхневих водойм та питного водопостачання населення Львівської області.

Методи досліджень. Бібліометричні, комп'ютерні, аналітичні.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати моніторингової оцінки водних ресурсів Львівської області за 2006-2013 роки свідчать, що якість води більшості водойм не задовольняє еколого-гігієнічних норм. Перевантаження, незадовільний

технічний стан, неправильна експлуатація та неефективна робота очисних споруд зумовлює забруднення поверхневих вод області неочищеними та недостатньо очищеними стічними водами, особливо за рахунок житлово-комунального господарства, підприємств теплоенергетики, хімічної та нафтохімічної, машинобудівної та харчової галузей промисловості. Найвищий рівень забруднення реєструється у водах річок басейнів Дністра та Західного Бугу, особливо у створах, розташованих поблизу великих населених пунктів та адміністративних районів області. У Львівській області сьогодні централізованим водопостачанням забезпечені усі міста і 24 селища міського типу. Забір води на 99 % здійснюється із підземних джерел питного водопостачання, лише 1 % – із поверхневих водозаборів.

Згідно даним «Львівводоканалу» водопостачання м. Львова здійснюється виключно з підземних джерел (артезіанських свердловин), розміщених на території Львівської області. Централізоване водопостачання отримують 82,5 % жителів міста, 17,5 % населення користуються свердловинами та криницями. Особливістю водопостачання міста є велика кількість водозаборів, які розташовані на території Львівської області й налічують 197 свердловин: найближча із них знаходиться в 13 км від Львова у с. Малечковичі, до найвіддаленішої свердловини поблизу м. Стрий – майже 100 км. Деякі свердловин мають глибину 250 м. У зв'язку з тим, що у м. Львові є великий перепад геодезичних відміток (до 120 м), це обумовлює потребу в роботі 27 насосних станцій 2,3,4 підйомів, а також 23 локальних насосних станцій підкачки. Термін експлуатації цих станцій становить від 20 до 110 років, тому значна частина їх потребує реконструкції із заміною застарілого обладнання на сучасне високоєфективне, адже більшість відпрацювало свій ресурс, а окремі – не відповідають вимогам гідравлічної системи. У 2000 р. лише 15 % мешканців міста мали доступ до цілодобового постачання води. З 2010 р. місто забезпечене цілодобовим холодним і гарячим водопостачанням.

Всі водозабори, що використовуються для водопостачання м. Львів, об'єднані в західну, північну, східну та південну групу. До західної групи відносяться наступні водозабори: Кам'янобрід, Воля Добростанська, Великополе, Мальчиця, Будзень та Керниця, які експлуатують нижньобаденські родовища підземних вод і розміщені на схилі території Розточчя. Північна група водозаборів експлуатує водоносний горизонт верхньокрейдяних відкладів, поширений на північному схилі Розточчя. До неї входять водозабори Магерів, Рава-Руська, Крехів, Зарудці, Кунин. До Східної групи відносяться водозабори Вільшаниця, Пługів та Ремезівці. Перший відбирає підземні води верхньокрейдяних відкладів і є аналогом водозаборів Північної групи. До Південної групи входять водозабори Стрийської групи (Жулинський, Любинецький, Братківський), а також водозабори Бібрка та Глина Наварія.

Аналіз досліджень якості води, яка подається до Львова, свідчить про її відповідність чинним вимогам [4], за винятком твердості та вмісту заліза. Підвищеним вмістом заліза характеризується вода, що видобувається на водозаборах Будзень і Бібрка. Для поліпшення якості води на майданчику насосної станції Будзень-2 у 2005 р. збудовано станцію знезалізнення води з фільтрами, заповненими цеолітовим завантаженням. Вода з підземних джерел, що надходить до Львова, характеризується незначним перевищенням значення загальної твердості. Таку воду отримують дві третини львів'ян. Воду з підвищеною твердістю подає насосна станція Пługів (Золочівський напрям). М'яку воду для третини мешканців Львова подає водозабір Стрий, Воля Добростанська, Великополе, Кам'яноброди, Мальчиці.

Таким чином, вода, яка подається до Львова з різних напрямків, різна, а тому кожен район міста вживає воду з різним хімічним складом.

Коливання показників від найменшого до найбільшого значення відбувається за рахунок різниці хімічного складу води у різних свердловинах.

Якісний склад підземних вод для водопостачання характеризується підвищеною твердістю (наприклад, у Личаківському районі), зумовленою наявністю солей кальцію та магнію, які не шкодять здоров'ю людини, однак створюють певні побутові незручності, оскільки на стінках труб, посуду утворюється значна кількість осаду.

Встановлено перевищення нормативів фізіологічної повноцінності мінерального складу питної води (кальцій, магній, загальна лужність, калій, натрій, мінералізація) в Личаківському, Сихівському і Шевченківському районах. Мінералізацію в межах норми

(200–500 мг/л) виявлено у Франківському районі (360–440), найвищу – в Личаківському і Сихівському (780–860) і Шевченківському (690–820), а в Залізничному – 570–650 мг/л.

Дослідження технологічних параметрів роботи 8 ділянок розподільної мережі водопостачання м. Львів свідчать про наступне [5-7]:

- Підвищення загальної твердості та лужності води пояснюється змішуванням води з різних водозаборів у розподільній мережі.

- Зростання значення окисності води пояснюється можливими аварійними ситуаціями з потраплянням у трубопровід забруднювальних речовин органічного походження.

- Збільшення концентрації загального заліза у воді зумовлено корозією ділянок розподільної мережі, що характеризуються тривалим терміном експлуатації (від 2 до понад 50 років) та великою протяжністю (до 10785 м).

- Зменшення вмісту вільного залишкового хлору у воді під час її транспортування до споживача свідчить про його витрачання на окиснення хімічних речовин та інактивацію мікроорганізмів.

За даними соціологічного опитування львів'ян 2011 р. щодо водозабезпеченості 25 % респондентів вказали, що для питних потреб відбирають воду з природних джерел на території міста, 14 % з них використовують з цією метою воду Раковецького джерела.

Мета роботи [8] полягала в аналізі та оцінці якості води в 11 найбільш популярних джерелах-каптажах на території м. Львова та у с. Раковець (Пустомитівського р-ну Львівської області). Встановлено, що гігієнічним вимогам відповідає лише вода у трьох джерелах (сmt. Брюховичі, вул. Львівська, 2; вул. Черемшин, каптаж № 2; с. Раковець Пустомитівського р-ну). Решта джерел на території м. Львова доцільно розглядати як елементи ландшафту та не використовувати для питних потреб.

Результати аналізу проектної документації та безпосередніх натурних спостережень за екологічним станом 132 водойм м. Львова, з яких 118 ідентифіковано як водні об'єкти [9] показали наступне. Для 46 водойм загальний екологічний стан визначено як добрий, для 21 водойми - як задовільний, для 37 водойм - як незадовільний. Відмінним станом було відзначено тільки три водойми: два стави ТзОВ «Колиба» в Брюховичах і став «Винниківське озеро». Основними причинами незадовільного екологічного стану водойм названо забруднення води неочищеними дренажними стоками та погане водорегулювання, що призвело до евтрофікації, заростання та замулення водойм [10].

В результаті моніторингових досліджень встановлено суттєві проблеми із забрудненням Дністра та його притоків на території Львівської області [11, 12]. Наприклад, дослідження якості води притоків Дністра р. Тисмениця — м. Дрогобич та р. Зубра дозволили розрахувати індекс забруднення води 5 та 6 категорії якості, тобто брудна та дуже брудна відповідно [13, 14].

За індексом забруднення води (ІЗВ) р. Стривігор у всі періоди досліджень крім 1971-1980 рр. відносилася до 3 категорії – помірно забруднена, а в 1971-1980 рр. – до забрудненої (4 к.я.). Вода річки слабо забруднена зваженими частками, помірно забруднена фторидами, амонійним азотом, фосфатами, БСК₅, брудна за прозорістю, фенолами, нітратним азотом, дуже брудна за нітритним азотом [15].

Вода річки Стир – м. Жидачів слабо забруднена фосфатами, нафтопродуктами, загальним залізом, міддю, помірно забруднена фторидами, зваженими частками, БСК₅, амонійним та нітратним азотом, брудна за нітритним азотом, прозорістю. За індексом забруднення води (ІЗВ) р. Стир у всі періоди досліджень відносилася до 3 категорії – помірно забруднена [16].

Висновок.

Вирішення питань усунення забруднення і відновлення якості води поверхневих водойм та доочищення підземних вод повинні бути віднесені до рівня державних пріоритетів області, найважливіших напрямів у галузі охорони довкілля.

Література:

1. Стан підземних вод України, щорічник — Київ: Державна служба геології та надр України, Державне науково-виробниче підприємство «Державний інформаційний геологічний фонд України», 2018. 121 с.

2. Подольський М.Р., Кульчицька-Жигайло Л.З., Гвоздевич О.В. Екологічні аспекти використання водних ресурсів в Україні та у Львівській області Збірник наукових статей

Вісімнадцятої міжн. наук.-практ. конф. “Ресурси природних вод Карпатського регіону” (проблеми охорони та раціонального використання), 23-24 травня 2019 р., м. Львів. С. 245-247.

3. Лотоцька-Дудик У.Б., Крупка Н.О. Еколого-гігієнічна оцінка водноресурсного потенціалу Львівської області *Вода: гігієна та екологія* 2014. №1-4. С. 5-15.

4. Про затвердження Державних санітарних норм та правил “Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною” 2.2.4-171– 10. Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 12 травня 2010 року N 400. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 1 липня 2010 р. за N 452/17747.

5. Мацієвська О.О. Якість питної води, що надходить у мережу централізованого водопостачання м. Львів *Науково-виробничий журнал Одеської національної академії харчових технологій “Харчова наука і технологія”*. 2013. №1 (22). С. 87-89.

6. Мацієвська О.О. Дослідження якості води у розподільній мережі системи централізованого водопостачання м. Львів *Східно-Європейський журнал передових технологій*. 2015. Т. 6, N 6(78). С. 62-70. 90-91.

7. Мацієвська О.О. Моніторинг якості води у розподільній мережі Збірник наукових статей Вісімнадцятої міжн. наук.-практ. конф. “Ресурси природних вод Карпатського регіону” (проблеми охорони та раціонального використання), 23-24 травня 2019 р., м. Львів. С. 52-53.

8. Гігієнічна оцінка якості води джерел м. Львова У.Б. Лотоцька-Дудик та ін. *Довкілля та здоров’я* 2013 №4 С. 60-62.

9. Шушняк В.М., Савка Г.С., Вергелес Ю.В. Результати інвентаризації водних об’єктів м. Львова *Вісник Львівського університету*. Серія: Географічна. 2014. Вип. 48. С. 322-327.

10. Шандра Ю. Я., Шушняк В. М. Проблеми реконструкції водойм міста Львова Збірник наукових статей Вісімнадцятої міжн. наук.-практ. конф. “Ресурси природних вод Карпатського регіону” (проблеми охорони та раціонального використання), 23-24 травня 2019 р., м. Львів. С. 258-259.

11. Санітарно-гігієнічна і гідрохімічна характеристика води у верхів’ї річки Дністер О. В. Лотоцька та ін. *Вода: гігієна та екологія*. 2014. Т. 2, № 1-4. С. 16–22.

12. Санітарно-гігієнічні проблеми середніх і малих річок Тернопільщини як джерел водопостачання В. А. Кондратюк та ін. *Вода: гігієна та екологія*. 2013. № 3-4 (1). С. 33–46.

13. Лозовіцький П.С. Якість води річки Тисмениця Збірник наукових статей Сімнадцятої міжн. наук.-практ. конф. “Ресурси природних вод Карпатського регіону” (проблеми охорони та раціонального використання), 24-25 травня 2018 р., м. Львів. С. 32-38.

14. Лозовіцький П.С. Забруднення води річки Зубри Збірник наукових статей Сімнадцятої міжн. наук.-практ. конф. “Ресурси природних вод Карпатського регіону” (проблеми охорони та раціонального використання), 24-25 травня 2018 р., м. Львів. С. 39-45.

15. Лозовіцький П.С. Забруднення води річки Стривігор Збірник наукових статей Вісімнадцятої міжн. наук.-практ. конф. “Ресурси природних вод Карпатського регіону” (проблеми охорони та раціонального використання), 23-24 травня 2019 р., м. Львів. С. 35-41.

16. Лозовіцький П.С. Екологічний стан води річки Стир Збірник наукових статей Вісімнадцятої міжн. наук.-практ. конф. “Ресурси природних вод Карпатського регіону” (проблеми охорони та раціонального використання), 23-24 травня 2019 р., м. Львів. С. 42-41.

References:

1. State of underground waters of Ukraine, yearbook - Kyiv: State Service of Geology and Subsoil of Ukraine, State Research and Production Enterprise "State Information Geological Fund of Ukraine", 2018. 121 p.

2. Podolsky M.R., Kulchytska-Zhigailo L.Z., Gvozdevich O.V. Environmental aspects of water resources use in Ukraine and in the Lviv region. Collection of scientific articles Eighteenth International. sci. pract. conf. "Resources of the Natural Waters of the Carpathian Region"

(problems of protection and rational use), May 23-24, 2019, Lviv. P. 245-247.

3. Lototskaya-Dudyk, U.B., Krupka N.O. Ecological-hygienic assessment of the water resources potential of the Lviv region *Water: Hygiene and Environment* 2014. №1-4. P. 5-15.

4. On approval of the State sanitary norms and rules "Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption" 2.2.4-171- 10. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated May 12, 2010 N 400. Registered with the Ministry of Justice of Ukraine 1 July 2010 for N 452/17747.

5. Matsievskaya O.O. Quality of drinking water entering the network of centralized water supply in Lviv *Scientific and production journal of the Odessa National Academy of Food Technologies "Food Science and Technology"*. 2013, No. 1 (22). P. 87-89.

6. Matsievskaya O.O. Research of water quality in the distribution network of the centralized water supply system in Lviv *The Eastern European Journal of Advanced Technologies*. 2015. T. 6, N 6 (78). Pp. 62-70. 90-91

7. Matsievskaya O.O. Monitoring of water quality in the distribution network *Collection of scientific articles Eighteenth International. sci. pract. conf. "Resources of the Natural Waters of the Carpathian Region"* (problems of protection and rational use), May 23-24, 2019, Lviv. P. 52-53.

8. Hygienic estimation of water quality of sources of Lviv city U.B. Lototskaya-Dudyk and others. *Environment and Health* 2013 №4 P. 60-62.

9. Shushnyak V.M., Savka G.S., Vergeles Y.V. Results of inventory of water objects in Lviv *Lviv Visnyk of Lviv University. Series: Geographic*. 2014. Issue 48. P. 322-327.

10. Shandra Yu.Ya., Shushnyak V.M. Problems of Reconstruction of the reservoirs of the city of Lviv. *Collection of scientific articles of the Eighteenth International. sci. pract. conf. "Resources of the Natural Waters of the Carpathian Region"* (problems of protection and rational use), May 23-24, 2019, Lviv. P. 258-259.

11. Sanitary-hygienic and hydrochemical characteristics of water in the upper reaches of the Dniester River OV V. Lototska and others. *Water: Hygiene and Ecology*. 2014. T. 2, No. 1-4. P. 16-22.

12. Sanitary-hygienic problems of medium and small rivers of Ternopil region as water sources V. A. Kondratyuk et al. *Water: Hygiene and Ecology*. 2013, No. 3-4 (1). P. 33-46.

13. Lozovitsky P.S. Water quality of the Tismenytsia River *Collection of scientific articles of the Seventeenth Int. sci. pract. conf. "Resources of natural waters of the Carpathian region"* (problems of protection and rational use), May 24-25, 2018, Lviv. P. 32-38.

14. Lozovitsky P.S. Water pollution of the river Zubry *Collection of scientific articles Seventeenth International. sci. pract. conf. "Resources of natural waters of the Carpathian region"* (problems of protection and rational use), May 24-25, 2018, Lviv. P. 39-45.

15. Lozovitsky P.S. Water pollution of the Stryvivig River. *Collection of scientific articles of the Eighteenth International. sci. pract. conf. "Resources of the Natural Waters of the Carpathian Region"* (problems of protection and rational use), May 23-24, 2019, Lviv. P. 35-41.

16. Lozovitsky P.S. The ecological status of the river Str. *Collection of scientific articles of the Eighteenth International. sci. pract. conf. "Resources of the Natural Waters of the Carpathian Region"* (problems of protection and rational use), May 23-24, 2019, Lviv. P. 42-41.

Робота надійшла до редакції 21.05.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 616.379-008.64

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267478>¹А. І. Гоженко, ²Ю. М. Гришко, ³С. М. Граматюк**ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИХ ТА ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИХ
ТКАНИН В РІЗНІ ПЕРІОДИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ОРГАНІЗМУ**¹УкрНДІ «Медицина транспорту МОЗУ», м. Одеса;²Українська медична стоматологічна академія, Полтава³ТОВ Інститут кліткової біореабілітації, м. Харків

Summary. Gozhenko A. I., Hryshko Yu. M., Gramatyuk S. M.. **ENERGY SUPPLY OF INSULIN DEPENDENT AND INSULIN INDEPENDENT TISSUES IN DIFFERENT PERIODS OF BODY FUNCTIONING.** - *Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava; e-mail:*

The major condition for the human body existence is the constant energy supply of each cell in the organism. Thus, in the process of joint evolution of the brain and gastrointestinal tract, central and peripheral mechanisms aimed at maximizing the conservation of energy resources were improved. Regulatory systems provide energy homeostasis of insulin-dependent and insulin-independent tissues in different periods of body functioning: depending on food intake, fasting, stress, physical activity. Thus, the existing systems of energy homeostasis regulation provide adequate needs of the body depending on both the energy supply and the use of energy. Moreover, organization of energy supply has its own characteristics in insulin-dependent and insulin-independent tissues.

Key words: insulin-dependent tissues, insulin-independent tissues, energy supply, metabolism, insulin resistance.

Реферат. Гоженко А. И., Гришко Ю. М., Граматюк С. Н. **ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫХ И ИНСУЛИНОНЕЗАВИСИМЫХ ТКАНЕЙ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА.** Главным условием существования организма человека является постоянное энергообеспечение каждой клетки организма. Так, в процессе совместной эволюции мозга и желудочно-кишечного тракта совершенствовались центральные и периферические механизмы, направленные на максимальное сохранение энергетических ресурсов. Регуляторные системы обеспечивают энергетический гомеостаз инсулинозависимых и инсулинонезависимых тканей в разные периоды функционирования организма: в зависимости от приема пищи, при голодании, стрессе, физической нагрузке. Таким образом, существующие системы регуляции энергетического гомеостаза обеспечивают адекватные потребности организма в зависимости как от поступления так и использования энергии. При этом организация энергообеспечения имеет свои особенности в инсулинозависимых и инсулинонезависимых тканях.

Ключевые слова: инсулинозависимые ткани, инсулинонезависимые ткани, энергообеспечение, метаболизм, инсулинорезистентность.

Реферат. Гоженко А. І., Гришко Ю. М., Граматюк С. М. **ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИХ ТА ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИХ ТКАНИН В РІЗНІ ПЕРІОДИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ОРГАНІЗМУ.** Головною умовою існування організму людини є постійне енергозабезпечення кожної клітини організму. Так, в процесі спільної еволюції мозку і шлунково-кишкового тракту удосконалювалися центральні і периферичні механізми, спрямовані на максимальне збереження енергетичних ресурсів. Регуляторні

системи забезпечують енергетичний гомеостаз інсулінозалежних та інсулінонезалежних тканин в різні періоди функціонування організму: в залежності від прийому їжі, при голодуванні, стресі, фізичному навантаженні. Таким чином, існуючі системи регуляції енергетичного гомеостазу забезпечують адекватні потреби організму в залежності як від надходження так і використання енергії. Причому організація енергозабезпечення має свої особливості в інсулінозалежних та інсулінонезалежних тканинах.

Ключові слова: інсулінозалежні тканини, інсулінонезалежні тканини, енергозабезпечення, метаболізм, інсулінорезистентність.

Вступ. Головною умовою існування організму людини є постійне енергозабезпечення кожної клітини організму. Так, в процесі спільної еволюції мозку і шлунково-кишкового тракту удосконалювалися центральні і периферичні механізми, спрямовані на максимальне збереження енергетичних ресурсів. Чи продовжується генетично обумовлена схильність до запасання надлишкової енергії і в наш час як адаптивна перевага, обумовлена природною селекцією, залишається питанням, що обговорюється в рамках академічних дебатів. Безперечно, що «еволюція» характеру харчування (споживання великої кількості висококалорійної їжі), що спостерігається протягом останніх десятиліть, може звести до мінімуму досягнення мільйонів років біологічної оптимізації, сприяючи стрімкій трансформації *Homo sapiens* в *Homo obese*. Дана трансформація спричиняє негативний вплив на здоров'я наступних поколінь шляхом епігенетичного програмування [1, 2, 3, 4]. Тому, вивчення механізмів розвитку ожиріння та інших порушень метаболізму, розробка ефективних методів лікування з метою профілактики безлічі асоційованих захворювань відносяться до числа пріоритетних завдань сучасних біомедичних досліджень [1, 2, 3].

Таким чином, системи регуляції забезпечують субстратну доставку до клітин як в різні періоди їх надходження до організму так і в залежності від видів та інтенсивності роботи.

Усі тканини організму людини поділяють на інсулінонезалежні (перша група) та інсулінозалежні (друга група). Остання представлена м'язовою тканиною та жировою, функції якої різко відрізняються. Енергозабезпечення м'язової тканини на першому етапі відбувається за рахунок мобілізації глікогену, що знаходиться в міоцитах, з наступним збільшенням надходженням глюкози до м'язової тканини шляхом стимуляції трансмембранного перенесенням інсуліном. В жировій тканині інсулін збільшує надходження глюкози до адипоцитів і синтез нейтрального жиру, як запасного депо енергії. Такий інсулінозалежний шлях енергозабезпечення включається при гіперліпемії харчовій і тоді як правило і у м'язах і у жировій тканині глюкоза активно депонується у вигляді глікогену чи нейтрального жиру.

Фізіологічними субстратами для синтезу АТФ *in vivo* є, в першу чергу, екзогенні жирні кислоти (ЖК) і в другу - глюкоза. Питома енергоємність ЖК більш ніж удвічі вища за таку для глюкози. Як енергетичний субстрат для багатьох клітин, і в першу чергу м'язових, ЖК є кращими. Однак не всі ЖК в рівній мірі забезпечують швидкість напрацювання мітохондріями АТФ. З двох основних ЖК в організмі людини, пальмітинової і олеїнової, з більш високою швидкістю мітохондрії піддають β -окисненню ω -9 С18: 1 олеїнову моно ненасичену жирну кислоту (МЖК) [5,6]. Аналогічна закономірність спостерігається і в модельних системах окиснення індивідуальних ЖК *in vitro* [7]. Тобто, при рівному енергетичному виході двох енергетичних субстратів напрацювання АТФ при окисненні олеїнової ЖК відбувається швидше.

Відомо, що активація в цитоплазмі ферментів піруватдегідрогеназного комплексу посилює утворення пірувату з лактату. Зниження в цитоплазмі вмісту молочної кислоти активує біохімічні реакції гліколізу і знижує концентрацію глюкози в цитоплазмі клітин. І тільки тепер, при збільшенні градієнта міжклітинне середовище - цитоплазма, спрацьовує фактор - поглинання глюкози стимулює не інсулін, а гіперглікемія у зовнішньому середовищі і гіпоглікемія в цитоплазмі клітин. Блокуючи ліполіз в інсулінозалежних підшкірних адипоцитах, інсулін знижує вміст НЕЖК в міжклітинному середовищі. Одночасно в клітинах інсулін експресує утворення і виставлення на мембрану GLUT4, прискорюючи активоване поглинання глюкози по градієнту концентрації. Інсулін активує

поглинання клітинами глюкози з метою використовувати її для ендогенної ω -9 олеїнової МЖК, яку мітохондрії окиснюють з більш високою швидкістю [5,8,9].

З точки зору деяких авторів [10], біологічна роль інсуліну - регуляція *in vivo* метаболізму ЖК в забезпеченні біологічної функції локомоції і, вторинно - регуляція метаболізму глюкози. Тому споживання вуглеводів при синдромі резистентності до інсуліну є оптимально необхідним, оскільки воно постачає субстрат для синтезу *in vivo* тих ЖК, які мітохондрії окиснюють з найбільш високою швидкістю.

Вищенаведене свідчить, що організм з точки зору забезпечення енергією в різних умовах повинен адаптуватися і ці процеси можуть суттєво відрізнятись.

Відмінності у поглинанні клітинами жирних кислот і глюкози. Незалежно від наявності рецепторів до інсуліну, більшість типів клітин *in vivo* практично не поглинають глюкозу з міжклітинного середовища і з плазми крові, якщо є можливість поглинати ЖК. Це зумовлено тим, що:

а) градієнт концентрації НЕЖК по обидві сторони плазматичної мембрани завжди високий: 05-08 ммоль / л поза клітиною і слідові кількості в цитоплазмі;

б) в той же час градієнт концентрації глюкози становить всього кілька десятих ммоль/л при невираженій активності глюкозних транспортерів ГЛЮТ1-3;

в) транспортер ЖК - CD36-транслоказа переносить ЖК при взаємодії з клатріном на мембрані з асоціатів з альбуміном; в цитоплазмі НЕЖК пов'язують НЕЖК, які переносять білки і швидко переносять їх до мітохондрій; органели поглинають НЕЖК, метаболізують їх в ацетил-КоА і в біохімічних реакціях циклу Кребса і фізико-хімічних реакціях дихального ланцюга напрацьовують макроергічні АТФ;

г) після поглинання клітиною глюкози через транспортери ГЛЮТ1-3 в цитоплазмі слідує реакція фосфорилювання при дії гексокінази (глюкокінази) і атомарного кисню; далі йдуть 9 реакцій гліколізу з утворенням молочної кислоти. Після цього з лактату в цитоплазмі утворюється піруват, і вже з нього клітини утворюють ацетил-КоА, який метаболізують мітохондрії з утворенням АТФ.

Виражені відмінності в шляхах метаболізму в клітинах ЖК і глюкози є основою того, що клітини поглинають глюкозу в ситуації, коли немає можливості поглинати з міжклітинного середовища ЖК. В біологічній функції трофології, в біологічній реакції екзотрофії, інсулін, блокуючи ліполіз в підшкірних адипоцитах, знижує вміст НЕЖК в крові і міжклітинному середовищі і «змушує» клітини поглинати глюкозу [5]. Інгібуючи ліполіз, інсулін одночасно стимулює ліпогенез, сприяючи синтезу з глюкози олеїнової ЖК в адипоцитах і перипортальних гепатоцитах, що призводить до зниження концентрації глюкози в цитоплазмі цих клітин, і градієнт концентрації глюкози на їх клітинній мембрані зростає. Створюються умови для більш активного надходження глюкози в клітини, а активація цього процесу інсуліном за рахунок експонування на мембрані переносників ГЛЮТ4 різко підвищує ефективність захоплення глюкози саме пулом тих клітин, які експресують ГЛЮТ4. В результаті досягається краща адресна доставка глюкози в інсулінозалежні клітини і її переробка в оптимальну олеїнову ЖК. При енергетичному запиті організму ця олеїнова ЖК буде спрямована в цільову популяцію клітин через систему кровообігу. Посмуговані міоцити також будуть посилено поглинати глюкозу за допомогою ГЛЮТ4, проте в цих клітинах в нормі глюкоза переважно трансформується в глікоген для внутрішнього споживання - додаткового гліколітичного вироблення АТФ [5].

Енергозабезпечення при голодуванні. Інша ситуація, щодо енергозабезпечення, у разі зменшення зовнішнього надходження енергосубстратів. Здорова молода людина може витримати повне голодування протягом 45-60 діб. В цей період поступово зникає підшкірна жирова клітковина, зменшується маса тіла, м'язів, печінки, селезінки, шкіра обвисає, вкривається зморшками. Але рівень глюкози в крові, яка абсолютно необхідна для нормальної роботи мозку, зберігається незмінним (80-120 мг%) до самого кінця: це дає можливість людині навіть на порозі смерті шукати і знаходити щось їстівне, намагатись знаходити вихід зі стресової ситуації. Однак відомо, що короточасне (3-5 діб) повне голодування за умови достатньої кількості питної води (краще мінеральної) активізує життєві процеси, розумову і фізичну діяльність, підвищує імунітет і загальну резистентність, роботу серця і дихання [11].

В період голодування зростає роль кетонових тіл в енергозабезпеченні. До кетонових тіл відносяться ацетоацетат, β -оксипутират і ацетон. Вони синтезуються в печінці з ацетил-

КоА і утилізуються в периферичних тканинах для задоволення енергетичних потреб клітин [12]. У нормі в організмі утворюються ацетоацетат і β -оксибутират, при цукровому діабеті (ЦД) і голодуванні виробляються всі три зазначені сполуки. Вміст в крові кетонів тіл в нормі невеликий (1-3 мг/дл), так як швидкість їх утворення врівноважується швидкістю їх утилізації. При ЦД і голодуванні концентрація кетонів тіл в крові зростає і становить при 2-добовому голодуванні 5-6 мг / дл, при тижневому голодуванні 40-50 мг / дл, при ЦД 300-400 мг / дл [12]. Щоб зрозуміти, як і чому розвивається кетоз при дефіциті інсуліну, необхідно розглянути механізми, що перешкоджають накопиченню кетонів тіл при нормальному метаболічному стані організму. Основними енергетичними субстратами для клітин у людини служать глюкоза і ЖК, звідси переважними шляхами для отримання енергії в клітині є або окиснення глюкози (аеробний гліколіз), або бета-окиснення ЖК [13]. Включення того чи іншого субстрату в метаболізм для забезпечення енергією біологічних процесів визначається потребами тканин в АТФ і гормональним статусом організму. У нормі, в присутності інсуліну, в тканинах активно йде аеробний гліколіз (інсулін є активатором гліколізу), в результаті якого напрацьовується ацетил-КоА. Основна кількість що утворюється ацетил-КоА «згоряє» в циклі трикарбонових кислот (ЦТК, цитратному циклі, або циклі Кребса) і дає енергію для тканин. Але, щоб «згоріти» в ЦТК, ацетил-КоА повинен з'єднатися зі шавелевооцтовою кислотою (ЩОК), або оксалоацетату. У нормі ЩОК утворюється з гліколітичного пірувату в реакції, що каталізується піруваткарбоксілазою, аллостеричним активатором якої є ацетил-КоА [12, 13]. Реакція конденсації ацетил-КоА і ЩОК здійснюється під дією цитратсинтази. Таким чином, в умовах активного протікання гліколізу ацетил-КоА і оксалоацетат, що утворюється з пірувату, грають певну роль в регуляції швидкості утворення цитрату: підвищення концентрації ЩОК, а також надлишок ацетил-КоА сприяють активації цитратного циклу [14].

Оскільки в нормі, тобто в присутності інсуліну, гліколіз йде активно, то з гліколітичного пірувату утворюється достатня кількість ЩОК. Причому співвідношення між ацетил-КоА і ЩОК таке, що при наявності активної цитратсинтази ацетил-КоА активно «згоряє» в ЦТК і дає тканинам достатню кількість енергії. Тому немає необхідності в отриманні енергії шляхом β -окиснення жирних кислот [12].

В умовах утилізації в ЦТК переважної більшості ацетил-КоА відносно невелике число цих молекул використовується на синтез кетонів тіл. Швидкість утворення останніх врівноважується здатністю тканин до їх утилізації, тому в нормі концентрація кетонів тіл в крові не перевищує 3 мг / дл [12]. Гармонійне функціонування процесів, що забезпечують напрацювання енергії для клітин в нормальних умовах, порушується при нестачі інсуліну, що призводить до розвитку кетозу.

Нестача інсуліну призводить до зниження утилізації глюкози периферичними тканинами. Глюкоза не проникає в клітини інсулінозалежних тканин (перш за все, м'язової і жирової); в інсулінонезалежні тканини глюкоза проникає, але в обох типах тканин гліколіз гальмується під час відсутності інсуліну. Тканини відчують "енергетичний голод". Подразнюються хеморецептори, імпульси по аферентних нервових волокнах надходять до ЦНС, звідти по еферентних нервових волокнах - до ендокринних залоз, де стимулюють вироблення і секрецію антагоністів інсуліну, або контрінсулярних гормонів (головним чином, глюкагону і катехоламінів, а також кортизолу і гормону росту) [12]. Підвищення в крові концентрації антагоністів інсуліну призводить до активації: ліполізу, протеїнолізу, глюконеогенезу.

Внаслідок активації ліполізу в жировій тканині відбувається розщеплення тригліцеридів з утворенням жирних кислот, які надходять в кров, звідти - в тканини, де піддаються β -окисненню. При β -окисненні жирних кислот утворюються відновлені еквіваленти ФАДН₂ і НАДН₂. Окислення ФАДН₂ і НАДН₂ в ланцюзі тканинного дихання призводить до утворення молекул АТФ, які частково задовольняють "енергетичний голод" клітин. Посилене окиснення жирних кислот в печінці супроводжується також напрацюванням значних кількостей ацетил-КоА, основним шляхом утилізації якого в нормі є ЦТК. Однак, щоб «згоріти» в циклі Кребса, ацетил-КоА повинен з'єднатися зі ЩОК. Але так як за відсутності інсуліну гліколіз загальмований, то зменшується утворення гліколітичного пірувату і, відповідно, знижується його перетворення в ЩОК.

При голодуванні, як і при ЦД I типу, знижений вміст інсуліну в крові. Однак, на відміну від ЦД, гіпоінсулінемія при голодуванні обумовлена зменшенням концентрації

глюкози в крові (глюкоза є стимулятором секреції інсуліну) [12]. Механізм розвитку кетозу при голодуванні, в принципі, такий же, як і при ЦД. Проте, повної ідентичності в складній послідовності взаємопов'язаних метаболічних перетворень при зазначених станах не спостерігається. За метаболічної картині [12, 14] голодування нагадує лише легку форму діабету.

Зазвичай при діабеті виникають метаболічні зрушення того ж характеру, що відбуваються при нормальній адаптації організму до голодування, але надзвичайно посилені і призводять до більш тяжких наслідків [12].

Енергозабезпечення при ожирінні. Цілком очевидно, що в розвитку ожиріння велику роль відіграє позитивний баланс енергії, що виникає при її недостатній витраті і надмірному споживанні їжі. На епідеміологічному рівні існує суворі кореляція між ожирінням і ЦД. Цей зв'язок призвів до розуміння того, що рівень ІР у індивідуума підвищується паралельно з його жировою масою [15].

Мобілізація енергії з депо жирової тканини (жирні кислоти) в інші тканини знаходиться під контролем нервової системи і гормонів / цитокінів. Такі цитокіни, як ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6 та інші, активують вихід енергії з адипоцитів шляхом посилення ліполізу, при якому з тригліцеридів під впливом гідролізу утворюються вільні жирні кислоти (ВЖК) і надходять в системний кровотік. ВЖК потім в нормальних умовах окиснюються в мітохондріях з утворенням аденозинтрифосфату [16]. Підвищене утворення ВЖК може призводити до посилення витрачання енергії. Однак, коли утворення ВЖК перевищує споживання, ВЖК можуть запасатися не тільки в адипоцитах в формі ектопічних депозитів жиру. В умовах обмеження надходження калорій продукція ВЖК знижена як наслідок зменшення споживання калорій з відповідним ослабленням ризику формування депозитів ектопічного жиру. Така стратегія може попереджати розвиток атеросклерозу і жирової хвороби печінки [16].

Енергозабезпечення при стресі. Стрес є комплексною адаптивною реакцією, що потребує додаткових енергозатрат як для забезпечення локомоції так і активності інших систем. Швидкість напрацювання АТФ має важливе біологічне значення для забезпечення високого рівня рухливості організму. Спосіб депонувати в клітинах АТФ для тривалого використання не створено; якщо в біологічній реакції стресу потрібно витратити велику кількість АТФ, він повинен бути синтезований в цей же проміжок часу. Підвищення «кінетичної ефективності» не тільки біологічної функції локомоції, а й біологічних функцій адаптації, біологічних реакцій стресу і адаптації є першочерговою біологічною відповідальністю інсуліну на рівні організму [5].

Порушення циклу сон-неспанья, пов'язані з цим зрушення в секреції гормонів і нейромедіаторів сьогодні розглядають як важливий фактор старіння мозку, розвитку стресіндукованих реакцій і, нарешті, як суттєвий компонент патогенезу різних неврологічних і психічних захворювань і, зокрема, неврозів, цереброваскулярної патології, метаболічних порушень, депресивних розладів та ін. [17, 18, 19].

Потреби організму зростають при стресі. Стресіндукована гіперглікемія (СГ) - це збільшення вмісту глюкози в крові хворих або постраждалих до 6,1-11,0 ммоль / л і більше (без вказівок на наявність ЦД в анамнезі). СГ можлива і у хворих з ЦД, коли в результаті виникнення критичного стану у пацієнтів з компенсованими формами ЦД різко підвищується рівень цукру в крові аж до розвитку кетоацидозу, який часто є причиною розвитку коматозного стану і гострої церебральної недостатності [20].

Таким чином, гіперглікемія є важливою складовою стресу, зокрема при критичних станах організму.

Отже, патогенез гіперглікемії при критичних станах:

- гіперглікемія є одним із проявів синдрому гіперметаболізму, характерного для критичних станів різної природи, обумовленого підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, активацією ліполізу, протеолізу та циклу Корті;

- важливу роль в стабілізації гіперглікемії в умовах стресової відповіді на пошкодження грає резистентність до інсуліну клітин скелетної мускулатури, гепатоцитів, жирової тканини в поєднанні з відносною інсуліновою недостатністю, пов'язаною з обмеженою компенсаторною здатністю β -клітин підшлункової залози; [20]

Таким чином, у частини здорових осіб при стресі виявляється порушення метаболізму у вигляді порушення енергопродукції, що виявляється його парадоксальним

зниженням у відповідь на пропонувані підвищені вимоги, що характеризує знижену здатність адекватно реагувати на стрес. Основним механізмом при цьому стані може служити генетично детермінована обмежена здатність організму до адекватної енергопродукції при зростанні потреби в ній, що і супроводжується зниженням утилізації глюкози клітинами при підвищених навантаженнях. В цьому випадку організм забезпечує компенсаторне підвищення утилізації жирів як енергетичних субстратів. Однак, при короткочасному інтенсивному стресі енергетичний метаболізм не встигає переключитися на продукцію енергії за рахунок ВЖК, внаслідок чого і має місце падіння загального рівня енергопродукції [21].

Проведене дослідження показало, що різні види напруженої діяльності можуть сприяти прояву енергодисфункцій, які залишаються прихованими в умовах, характерних для основного обміну. Такий дисбаланс отримав в літературі назву гіпоергоз, коли швидкість ресинтезу АТФ відстає від зростання загального метаболізму в діяльному стані. У людини виникає хронічна втома, швидко падає працездатність, знижується стійкість до стресів, проявляється симптомокомплекс, що називається астено-вегетативним синдромом. Ці прояви спостерігаються при роботі в нав'язаному (примусовому) темпі, обумовленому нерациональним режимом діяльності, технологічним процесом та ін. Подібні розлади часто передують і супроводжують захворювання самої різної етіології, представляючи найбільш ранні неспецифічні прояви будь-якої патології [21].

Енергозабезпечення при фізичному навантаженні. Ще одним варіантом, коли зростають потреби в енергії є м'язова робота. Від її рівня (зростання чи зменшення) суттєво залежить стан енергозабезпечення. Так, зниження фізичної активності - другий за значимістю після переїдання фактор зовнішнього середовища, що сприяє розвитку ожиріння і ІР. При гіподинамії відбувається уповільнення ліполізу і утилізації тригліцеридів м'язової та жирової тканини і зниження транслокації транспортерів глюкози в м'язах, що і призводить до розвитку ІР. Спадкова схильність до ІР та ожиріння в поєднанні з низькою фізичною активністю і надмірним харчуванням визначає розвиток ожиріння і тканинної ІР, і, як наслідок, - компенсаторної гіперінсулінемії з подальшим розвитком порушеної толерантності до глюкози і формуванням метаболічного синдрому [22].

Фізичні тренування різної інтенсивності визначають специфічні зміни в складі субстратів, що використовуються. Відомо, що навантаження високої інтенсивності переважно забезпечуються вуглеводами, тоді як тривалі малоінтенсивні навантаження потребують значного залучення жирів в якості енергетичного субстрату. Відомо, що спортсмени відрізняються більш високим рівнем метаболізму у стані спокою. Як показали дослідження Суздальницького та співавторів [23], високий рівень метаболізму може бути наслідком високого рівня кортизолу. Кортизол забезпечує надлишок катаболічних реакцій та мобілізацію субстратів у кров. Проте у стані спокою субстрати знову поступають на ресинтез глікогену та жирів. Тому ми розглядаємо обіг субстратів у крові, який вищий у спортсменів. Це забезпечує більш ефективне їх залучення до системи енергозабезпечення під час роботи. Так, наприклад у спринтерів, висока концентрація інсуліну знижує ліполітичну дію кортизолу і одночасно забезпечує ресинтез глікогену з глюкози крові. Кортизол одночасно активує процеси глюконеогенеза. У марафонців високий рівень кортизолу і дещо знижений рівень інсуліну призводять до високих показників концентрації ВЖК. Група стайерів, що використовує порівну обидва субстрати, менш відрізняється за вмістом гормонів та субстратів у крові, проте демонструвала їх чітко виражені зміни у відповідь на фізичне навантаження. Основний модулюючий вплив на потоки субстратів спричиняє інсулін, як у стані спокою, так і при фізичному навантаженні. Його концентрація у спокої та зміни у відповідь на фізичне навантаження визначають високий кругообіг глюкози у стані спокою та її мобілізацію при фізичному навантаженні у спринтерів та жирів - у групі марафонців. Це проявлялось у меншому падінні рівня глюкози в крові у спринтерів, стайерів, марафонців [23].

На прикладі спортсменів-бігунів після впливу крайніх фізичних навантажень (ФН) у вигляді багатогодинного марафону показано, що більша частина жирів, що використовуються м'язами бігуна-марафонця, надходить з адипоцитів. Тригліцериди самі по собі не можуть покинути жирові тканини, але на початку виконання фізичних вправ, наприклад, під час розминки перед змаганнями, рівень спеціальних гормонів (адреналін, норадреналін, глюкагон, соматоморфін) в крові підвищується, в той час як рівень інших

гормонів (інсуліну) знижується, сприяючи ліполізу, тобто розщепленню молекул тригліцеридів на чотири плементарних молекули - одну молекулу гліцерину і три молекули жирної кислоти. У цей момент ВЖК можуть покинути адипоцити, перенесені в кров молекулою білка (альбумін) через печінку і ЛПДНЩ і потім до робочих м'язів. Тут вони розщеплюються на два атома вуглецю, зв'язаних в коензим "А", і надходять в мітохондрії. Тут вони спалюються і виділяють частину енергії, необхідної робочим м'язам. Ці жирні кислоти використовуються, головним чином, м'язовими волокнами типу I [24].

Таким чином, результат спортсмена залежить не тільки від споживання кисню, а й від наявності вуглеводів і / або від кількості жирів, які м'язи можуть спалити. Сумарної кількості енергії, що отримується з вуглеводів, буде недостатньо для задоволення енергетичних потреб для всієї марафонської дистанції. Це положення вірне і для спортсменів, які не тільки споживають адекватну кількість вуглеводів під час забігу, а й дотримуються протягом декількох днів перед змаганнями дієти, що сприяє збільшенню запасів глікогену в м'язах і печінці [24]. Після надмірних ФН дослідники відзначають значні зрушення функціонально-метаболического гомеостазу у спортсменів, що є причиною розвитку патологічних змін в організмі [25].

Енергозабезпечення в різні періоди прийому їжі. В звичних умовах життя регуляторні системи забезпечують енергетичний гомеостаз в залежності від прийому їжі.

У біологічній функції трофології (харчування), в біологічній реакції екзотрофії (після їжі) при дії інсуліну основна кількість ЖК (НЖК + МЖК) клітини поглинають шляхом рецепторного ендцитозу в формі ТГ і полі-ЕХС в складі ЛП; в біологічній реакції ендотрофії (при відсутності їжі) більшість клітин поглинають ЖК в формі полярних, неетерифікованих ЖК (НЕЖК) з комплексів з ліпідпереносячим білком альбуміном. Градієнт концентрації міжклітинне середовище → цитоплазма клітин для ЖК завжди високий, у багато разів вище, ніж для глюкози. У формі ацил-КоА всі ЖК поглинають мітохондрії; в формі ацетил-КоА після окислення в мітохондріях активована октова кислота надходить в цикл Кребса [26].

Під час біологічної реакції екзотрофії після прийому їжі, при активній функції інсуліну і в біологічній реакції ендотрофії при відсутності прийому їжі, поза дією інсуліну кількість і склад НЖК, МЖК і ННЖК в пулі НЕЖК плазми крові розрізняються. У біологічній реакції екзотрофії це НЕЖК, які вивільняються при гідролізі пальмітинових і олеїнових ТГ в однойменних ЛПДНЩ при дії постгепаринової ліпопротеїніпази (ЛПЛ). Кількість в кровотоці НЕЖК і їх якісний склад визначають багато чинників [26].

1. Переважання в крові секретованих гепатоцитами пальмітинових або олеїнових ТГ в складі однойменних ЛПДНЩ. Гідроліз олеїнових ТГ при дії постгепаринових ЛПЛ відбувається зі значно більшою константою швидкості реакції, ніж пальмітинових ТГ, особливо таких ТГ, як пальмітоїл-пальмітоїл-олеат гліцерин (ППО) і олеїл-пальмітоїл-пальмітат (ОПП); такі ТГ, як пальмітоїл-пальмітоїл-пальмітат (ППП), постгепаринова ЛПЛ не гідролізує взагалі. Більш повільно гідролізує постгепаринова ЛПЛ і олеїнові ТГ, такі як пальмітоїл-олеїл-пальмітат гліцерин (ПОП).

2. Вміст полярного ХС в полярному моношарі ЛПДНЩ на поверхні маси пов'язаних з апоВ-100 ТГ; при зниженому щодо фосфатидилхолін (ФХ) / ХС-моношар, володіючи високою гідрофобністю, практично роз'єднує фермент в гідрофільному середовищі плазми крові від субстрату - ТГ в складі ЛПДНЩ; біодоступність субстрату для ферменту є низькою. Ліполіз пальмітинових ТГ, якщо кількість однойменних ЛПДНЩ в крові не збільшено, відбувається нормально, але повільно. Пальмітинові ЛПДНЩ довго не формують ліганд, їх не швидко поглинають інсулінозалежні клітини при апоЕ / В-100-ендоцитозі. Якщо пальмітинових ЛПДНЩ в крові фізіологічно багато, вони, повільно збільшуючи свою гідратовану щільність, перетворюються в афізіологічні, малі, щільні пальмітинові ЛПНЩ.

3. Синтез пулу ХС, який разом з ФХ формує полярний моношар ФХ + ХС, в ЛПДНЩ інгібують статини; вони зменшують кількість холестерину в моношарі, підвищують відношення ФХ / ХС, активують ліполіз, знижують гіпертригліцеридемію, ХС-ЛПНЩ і число утворених ЛПНЩ; фізіологічно в крові не буває ні олеїнових, ні пальмітинових ЛПНЩ.

4. У біологічній реакції екзотрофії після їжі при високій секреції інсуліну β -клітинами острівців гормон блокує ліполіз тригліцеридів в підшкірних, інсулінозалежних, філогенетично пізніх адипоцитах і зупиняє звільнення в кров НЕЖК.

5. Якщо в їжі домінує пальмітинова НЖК, пальмітинові ТГ і однійменні ЛПДНЩ в крові, якщо звільнених при ліполізі в крові НЕЖК явно недостатньо для покриття потреб *in vivo* в АТФ, відбувається порушення біологічної функції гомеостазу. Згідно біологічної функції гомеостазу, для кожної з клітин завжди має бути достатньо всього. За дефіцитом синтезу АТФ через недостатню кількість субстрату для напрацювання мітохондріями АТФ слідує активація біологічної функції адаптації, біологічної реакції стресу. Так, надлишок пальмітинової НЖК після кожного прийому їжі формує *in vivo* біологічну реакцію стресу, дефіцит енергії через реалізацію *in vivo* мітохондріями неоптимального екзогенного субстрату - пальмітинової НЖК і прогностично потенційно малоефективного пальмітинового варіанту метаболізму ЖК.

6. Незалежно від етіології біологічної реакції стресу *in vivo* в першу чергу реакція забезпечує реалізацію всіх біологічних функцій; вона активує напрацювання мітохондріями АТФ. При цьому відбувається активація синтезу і секреції адреналіну; катехоловий амін, філогенетично ранній гуморальний медіатор, активує гормонозалежну ліпазу і не в філогенетично пізніх підшкірних адипоцитах, а в ранніх вісцеральних жирових клітинах сальника; адреналін посилює гідроліз ТГ і звільнення в кров оптимальної кількості НЕЖК.

7. Нестачу НЕЖК в біологічній реакції екзотрофії після кожного прийому їжі компенсує біологічна реакція стресу, активація звільнення НЕЖК з вісцеральних жирових клітинах сальника, що фізіологічно відбувається тільки в біологічній реакції ендотрофії. При надлишку в їжі пальмітинової НЖК після кожного прийому їжі недостатнє звільнення при ліполізі НЕЖК афізіологічно компенсує біологічна реакція стресу. При цьому адреналін підвищує ліполіз в вісцеральних жирових клітинах сальника. Підвищення в плазмі крові вмісту НЕЖК, як це завжди відбувається, зупиняє поглинання клітинами глюкози, ініціюючи гіперглікемію, гіперінсулінемію і синдром IP [26].

У біологічній функції трофології (харчування), в біологічній реакції ендотрофії (внутрішнього харчування) при відсутності прийому їжі і секреції інсуліну активація гуморальними медіаторами гормонозалежної ліпази в вісцеральних жирових клітинах звільняє в міжклітинне середовище і кровотік оптимальну кількість НЕЖК для покриття *in vivo* всіх потреб в енергії. Специфічним білком-переносником для полярних, але все-таки гідрофобних НЕЖК є альбумін. Основна функція альбуміну - перенесення до клітин головним чином НЖК + МЖК і в меншій мірі ННЖК. ПНЖК альбумін пов'язувати і переносити не може. Для цієї мети в пренатальному періоді функціонує інший білок а-фетопротейн.

У біологічній реакції ендотрофії частину звільнених з вісцеральних жирових клітинах сальника НЕЖК поглинають гепатоцити, етерифікують до складу олеїнових ТГ і секретують в кровотік. Всі олеїнові і пальмітинові ЛПДНЩ з крові фізіологічно поглинають інсулінозалежні клітини шляхом апоЕ / В-100 ендцитозу. І якщо натщесерце ми знаходимо в плазмі крові високий вміст ХС-ЛПНЩ і НЕЖК, це: а) пальмітинові ЛПНЩ, які залишилися в крові після останнього прийому їжі, і б) НЕЖК, які компенсаторно звільнені з вісцеральних жирових клітин сальника в умовах найбільш частого метаболічного стресу при нестачі *in vivo* енергії, при низькому рівні синтезу АТФ через брак субстрату - ацетил-КоА [26].

Для забезпечення скелетних міоцитів і кардіоміоцитів субстратами для напрацювання енергії, синтезу АТФ глюкоза великого значення не має, так як: а) енергетична цінність її в порівнянні з ЖК низька; б) глікоген як полімер глюкози виражено гідрофільний (депонування його відбувається по суті в водному середовищі) і запасати глікоген ніде; кількість глікогену, який відкладено в запас у *Homo sapiens* не перевищує 400-500 г, включаючи гепатоцити, скелетні міоцити і синцитій кардіоміоцитів; в) при низькому градієнті концентрації глюкози міжклітинне середовище \rightarrow цитоплазма глюкозу клітини активованим способом за допомогою ГЛЮТ1-ГЛЮТ3 поглинають повільно; д) активного поглинання клітинами глюкози так і не створено. Якщо теоретично, еквіенергетично замінити всю кількість ТГ на глікоген, маса тіла при нормальному індексі маси збільшиться приблизно на 25 кг [27].

Біофізичні дослідження показали, що енергію *in vivo* найбільш зручно зберігати в формі екзогенних (ендогенних) субстратів: ліпідів і вуглеводів. Виходячи з кінетичних параметрів, макроергічні сполуки служать безпосереднім джерелом енергії для енергозалежних біохімічних реакцій. Вільну енергію при використанні АТФ вдається отримати найбільш швидко, проте способів запасаання самих макроергічних речовин не відпрацьовано.

Надлишок в їжі пальмітинової НЖК, високий рівень в плазмі крові в складі НЕЖК є майже синонімом синдрому резистентності до інсуліну. Це ж є і основною причиною зниження гіпотригліцеридемічної дії статинів, яка формується при низькій швидкості ліполізу пальмітинової ТГ в однойменних ЛПДНЦ при дії постгепаринової ліпопротеїналіпази. Причиною такої високої частоти "метаболических пандемій" в популяції *Homo sapiens* протягом останнього століття є патологічний вплив факторів зовнішнього середовища. Основним з них є надмірна кількість тваринної їжі, що містить пальмітинову НЖК і транс-форми МЖК + ННЖК [27].

Афізіологічний характер харчування, який критично поки не оцінює біологічна функція інтелекту, як не оцінює і патологічну дію "біологічної зброї харчопрому" в формі транс-форм МЖК, ННЖК і пальмової олії (утримання пальмітинової НЖК в ньому перевищує 50% кількості всіх ЖК), є основою "розквіту метаболических пандемій" в популяціях всіх розвинених країн світу. Не статини слід рекомендувати приймати пацієнтам, а думати про те, що ми їмо і приборати з їжі надлишок пальмітинової НЖК; кожній людині це треба робити самому. Чим менше в їжі вміст пальмітинів НЖК і вище рівень ω -3 ПНЖК [28,29,30], вище рівень фізичної активності - при цьому посилюється ліполіз і знижується ліпоїдоз клітин *in vivo* [31]; тим в більшій мірі створюються сприятливі умови для більш тривалого життя [27].

Таким чином, існуючі системи регуляції енергетичного гомеостазу забезпечують адекватні потреби організму в залежності як від надходження так і використання енергії. Причому організація енергозабезпечення має свої особливості в інсулінозалежних та інсулінонезалежних тканинах. Головне при цьому в організації енергетичного забезпечення досягався принцип відповідності функціональним потребам організму, тобто підтримувався функціонально-метаболический континуум [32,15].

Література:

1. Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — №. 1 — С.3-11.
2. Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, et al. Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell*. 2017;168(5):758-774. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.025.
3. Speakman JR. If Body Fatness is Under Physiological Regulation, Then How Come We Have an Obesity Epidemic. *Physiology*. 2014;29(2):88-98. doi: 10.1152/physiol.00053.2013.
4. Huypens P, Sass S, Wu M, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet*. 2016;48(5):497-499. doi: 10.1038/ng.3527.
5. Титов В.Н., Ширинский В.П. Резистентность к инсулину – конфликт между биологическими настройками энергетического метаболизма и образом жизни человека (взгляд на проблему с эволюционных позиций) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 286-294. doi: 10.14341/DM7959
6. De Lany J.P., Windhauser M.M., Champagne C.M., et al. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(4):905-911.
7. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., и др. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138. – №11 – С. 517-519.
8. Jones P.J., Pencharz P.B., Clandinin M.T. Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(5):769-777.
9. Pinnick K.E., Neville M.J., Fielding B.A., et al. Gluteofemoral adipose tissue plays a major role in production of the lipokine palmitoleate in humans. *Diabetes*. 2012;61(6):1399-1403. doi: 10.2337/db11-1810

10. Панков Ю.А. Адипогенная функция и другие биологические эффекты инсулина. // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62. – №1 – С. 5-13.
11. Фізіологія, біохімія і психологія стресу / Барабой В.А., Резніков О.Г. Монографія. – Київ: Інтерсервіс, 2013. - 314 с.
12. Масловская А.А. Механизм развития кетоза при сахарном диабете и голодании // Журнал Гродненского государственного медицинского университета №3, 2012. С. 8-10.
13. Medical Biochemistry / Ed. by J. Baynes, M.Dominiczak. – 3rd ed. – Mosby, Elsevier Science Ltd: Barcelona, 2002. – 566 p.
14. Harper 's Illustrated Biochemistry / R.K. Murray [et al.] – 28th ed. – The McGraw-Hill Companies, Inc.: China, 2009. – 693 p.
15. Гоженко А.І., Гришко Ю.М. Патогенетичні основи розвитку ожиріння як наслідок функціонально-метаболического дисбалансу в організмі / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми транспортної медицини. 2019. №1(55), С. 29-40.
16. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации // Український медичний часопис. №5(97)-IX/X, 2013.С. 103-108.
17. Гоженко А.І., Гришко Ю.М. Добові ритми та їх дисбаланс, як один з механізмів порушення здоров'я сучасної людини / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018. №4(54), С. 178-190.
18. Hryshko Yu.M, Gorbach T.V, Gozhenko A.I. Circadian rhythm of metabolism indicators in healthy people according to saliva study findings. Journal of Education, Health and Sport, 2018;8(10):338–346. (in English)
19. Gozhenko A.I, Hryshko Yu.M, Gorbach T.V. Changes in the circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with compensated type 2 diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport, 2019;9(1):381–387. (in English)
20. Никонов В.В., Курсов С.В., Нудьга А.Н. Стрессиндуцированная гипергликемия: возможные пути коррекции. // Медицина неотложных состояний. №1, 2016. С. 53-56.
21. Черныш П.П., Фазылджанова А.С., Фархадова Х.Ф. Изменения энергетического обмена у здоровых лиц при психоэмоциональном стрессе // Молодой ученый. — 2015. — №4. — С. 114-117.
22. Гришко Ю.М. Сучасний погляд на проблему метаболічного синдрому/ Ю.М. Гришко // Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018, №3(53), С. 37-46.
23. Суздальницкий Р., Меньшиков И., Модера Е. Специфические изменения в метаболизме спортсменов, тренирующихся в разных биоэнергетических режимах, в ответ на стандартную физическую нагрузку // Теория и практика физической культуры. 2000. - №3. – С. 16-20.
24. Тренировка в марафонском беге: научный подход. Энрико Арселли, Ренато Канова. Терра-Спорт .2000.71 с.
25. Гришко Ю. М. Загальний адаптаційний синдром та його метаболічне забезпечення / Ю. М. Гришко // Вісник морської медицини. 2019. №1(55), С. 29-40.
26. Титов В.Н., Шойбонов Б.Б. Неэтерифицированные жирные кислоты в плазме крови и межклеточной среде. Действие инсулина и альбумина.// Клиническая лабораторная диагностика. 2016. – 61(2).С. 93-101
27. Титов В.Н. Избыток пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина липоидоза инсулинозависимых клеток: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, перипортальных гепатоцитов, макрофагов Купфера и β -клеток поджелудочной железы. // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. – 61(2). С. 68-77.
28. Jay A.G., Chen A.N., Paz M.A., Hung J.P., Hamilton J.A. CD36 binds oxidized low density lipoprotein (LDL) in a mechanism dependent upon fatty acid binding. J. Biol. Chem. 2015; 290 (8): 4590–603.
29. Franekova V., Angin Y., Hoebbers N.T., Coumans W.A., Simons P.J., Glatz J.F. et al. Marine omega-3 fatty acids prevent myocardial in-sulin resistance and metabolic remodeling as induced experimentally by high insulin exposure. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2015; 308 (4): C297–307.
30. Flachs P., Rossmeisl M., Kopecky J. The effect of n-3 fatty acids on glucose

homeostasis and insulin sensitivity. *Physiol. Res.* 2014; 1: S93–118.

31. Ogasawara J., Izawa T., Sakurai T., Sakurai T., Shirato K., Ishibashi Y. et al. The Molecular Mechanism Underlying Continuous Exercise Training-Induced Adaptive Changes of Lipolysis in White Adipose Cells. *J. Obes.* 2015; 2015: 473430.

32. Гоженко А. И. Теория болезни. – Одесса: Феникс, 2017. – 142 с.

References:

1. Romantsova TI. Gglucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and metabolism.* 2018;15(1):3-11. doi: 10.14341/OMET201813-11
2. Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, et al. Gut-Brain Cross-Talk in Met-abolic Control. *Cell.* 2017;168(5):758-774. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.025.
3. Speakman JR. If Body Fatness is Under Physiological Regulation, Then How Come We Have an Obesity Epidemic. *Physiology.* 2014;29(2):88-98. doi: 10.1152/physiol.00053.2013.
4. Huypens P, Sass S, Wu M, et al. Epigenetic germline inheri-tance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet.* 2016;48(5):497-499. doi: 10.1038/ng.3527.
5. Titov V.N., Shirinsky V.P. Insulin resistance: the conflict between biological settings of energy metabolism and human lifestyle (a glance at the problem from evolutionary viewpoint). *Diabetes mellitus.* 2016;19(4):286-294. doi: 10.14341/DM7959
6. De Lany J.P., Windhauser M.M., Champagne C.M., et al. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):905-911.
7. Lisitsyn D, Razumovskii S, Tishenin M, et al. Kinetic parameters of oxidation of individual fatty acids with ozone. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004;138(11):517-519. (In Russ.)
8. Jones PJ, Pencharz PB, Clandinin MT. Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(5):769-777.
9. Pinnick K.E., Neville M.J., Fielding B.A., et al. Gluteofemoral adipose tissue plays a major role in production of the lipokine palmitoleate in humans. *Diabetes.* 2012;61(6):1399-1403. doi: 10.2337/db11-1810
10. Pankov Y. Adipogenic function and other biologic effects of insulin. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2016;62(1):5-13. (In Russ)
11. Physiology, biochemistry and psychology of stress / Baraboy V.A., Reznikov O.G. Monograph - Kiev: Interservis, 2013. - 314 p.
12. A.A. Maslovskaya Mechanism of ketosis in diabetes mellitus and starvation // *Journal of Grodno State Medical University № 3, 2012.* – P. 8-10.
13. *Medical Biochemistry / Ed. by J. Baynes, M.Dominiczak.* – 3rd ed. – Mosby, Elsevier Science Ltd: Barcelona, 2002. – 566 p.
14. *Harper’s Illustrated Biochemistry / R.K. Murray [et al.]* – 28th ed. – The McGraw-Hill Companies, Inc.: China, 2009. – 693 p.
15. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M. Pathogenetic basis of the obesity development as a consequence of functional-metabolic imbalance in the organism / *Actual problems of transport medicine.* 2019. №1(55), P. 29-40.
16. Kaidashev I.P. Change of lifestyle, energy metabolism disturbance and systemic inflammation as the evolution factors of civilization diseases // *Ukrainian medical journal .* №5(97)-IX/X, 2013.C. 103-108.
17. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M. Circadian rhythms and their imbalance as one of the mechanisms of health disruption in modern people. *Actual problems of transport medicine* 2018;№4(54):178–190. (in Ukrainian)
18. Hryshko Yu.M, Gorbach T.V, Gozhenko A.I. Circadian rhythm of metabolism indicators in healthy people according to saliva study findings. *Journal of Education, Health and Sport,* 2018;8(10):338–346. (in English)
19. Gozhenko A.I, Hryshko Yu.M, Gorbach T.V. Changes in the circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with compensated type 2 diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport,* 2019;9(1):381–387. (in English)

20. Nikonov V.V., Kursov S.V., Nudha A.N. Stress-induced hyperglycemia: possible ways for correction // *Emergency Medicine*. №1, 2016. P. 53-56.
21. Chernysh P.P., Fazyldzhanova A.S., Farhadova Kh.F. Changes in energy metabolism in healthy individuals with psycho-emotional stress // *Young Scientist*. - 2015. - №4. - P. 114-117.
22. Hryshko Yu.M. Modern view on the problem of metabolic syndrome Actual problems of transport medicine, 2018; №3(53):37–46. (in Ukrainian)
23. Suzdalnitsky R., Menshikov I., Modera E. Specific changes in the metabolism of athletes who train in different bioenergy regimes, in response to the standard physical activity // *Theory and Practice of Physical Culture*. 2000. - №3. - p. 16-20.
24. Training in the marathon: a scientific approach. / Enrico Arcelli, Renato Canova. Monograph -Terra Sport .2000.71 p.
25. Hryshko Yu.M. General adaptive syndrome and its metabolic support /Yu. M. Hryshko // *Herald for Maritime Medicine*. - 2019. -№1(55). - P. 29 - 40.
26. Titov V.N., Shoibonov B.B. The unesterified fatty acids in blood plasma and inter-cellular medium: Effect of insulin and albumin (the lecture). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016; 61 (2): 93-101.
27. Titov V.N. The excess of palmitic fatty acid in food as main cause of lipoidosis of insulin-dependent cells: skeletal myocytes, cardio-myocytes, periportal hepatocytes, Kupffer macrophages and β -cells of pancreas. // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016. – 61(2). C. 68-77.
28. Jay A.G., Chen A.N., Paz M.A., Hung J.P., Hamilton J.A. CD36 binds oxidized low density lipoprotein (LDL) in a mechanism dependent upon fatty acid binding. *J. Biol. Chem*. 2015; 290 (8): 4590–603.
29. Franekova V., Angin Y., Hoebbers N.T., Coumans W.A., Simons P.J., Glatz J.F. et al. Marine omega-3 fatty acids prevent myocardial in-sulin resistance and metabolic remodeling as induced experimentally by high insulin exposure. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2015; 308 (4): C297–307.
30. Flachs P., Rossmeisl M., Kopecky J. The effect of n-3 fatty acids on glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Physiol. Res*. 2014; 1: S93–118.
31. Ogasawara J., Izawa T., Sakurai T., Sakurai T., Shirato K., Ishibashi Y. et al. The Molecular Mechanism Underlying Continuous Exercise Training-Induced Adaptive Changes of Lipolysis in White Adipose Cells. *J. Obes*. 2015; 2015: 473430.
32. Gozhenko A. I. Disease theory. – Odessa: Fenix, 2017. – 142 с.

Робота надійшла до редакції 07.05.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

О. А. Грузевський

БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ: СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ (Огляд літератури)

Одеський національний медичний університет

Summary. Gruzevsky O. A. **BACTERIAL VAGINOSIS: STATE OF IMMUNE SYSTEM (REVIEW OF LITERATURE).**- *Odessa National medical University; e-mail: medtrans2@rambler.ru.* Bacterial vaginosis (BV) is one of the most common infectious pathologies of the genital organs of women, mainly at reproductive age. Its share among all vulvovaginal infections of the lower genital tract of women is from 12% to 80%. The presence of BV in women increases the risk of developing inflammatory diseases of the pelvic organs and creates serious problems after gynecological surgery. BV can cause complications of pregnancy and childbirth, contributes to miscarriage of pregnancy and premature birth; can lead to the development of chorioamnionitis, postpartum endometritis, fetal intrauterine infection, peritonitis; bacterial vaginosis associated with infection of the urethral tract, cervicitis; is a risk factor for infection with sexually transmitted infections and HIV infection. Under conditions of high pH values, favorable conditions arise for colonization of the urogenital system by pathogenic microorganisms, as well as exacerbation of the latent course of the viral infection of the urogenital tract. Mixed infections or infections that have developed against the background of a pronounced imbalance in the composition of the vaginal microocenosis are observed in 20-30% of cases of clinically expressed infections of the vagina. BV negatively affects the quality of life of women.

Key words: bacterial vaginosis, infectious diseases

Реферат. Грузевский О. А. **БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ: СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы).** Бактериальный вагиноз (БВ) - одна из наиболее распространенных инфекционных патологий половых органов женщин преимущественно в репродуктивном возрасте. Доля его среди всех вульвовагинальных инфекций нижнего отдела полового тракта женщин составляет от 12 % до 80 %.

Наличие у женщин БВ повышает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза, создает серьезные проблемы после гинекологических оперативных вмешательств. БВ может стать причиной осложнений беременности и родов, способствует невынашиванию беременности и преждевременным родам; может приводить к развитию хориоамниониту, послеродовому эндометриту, внутриутробному инфицированию плода, перитониту; БВ ассоциированный с инфекцией уретрального тракта, цервицитом; является фактором риска заражения инфекциями, которые передаются половым путем и ВИЧ-инфекцией. В условиях высоких значений pH возникают благоприятные условия для колонизации мочеполовой системы патогенными микроорганизмами, а также обострения скрытого течения вирусной инфекции уrogenитального тракта. Смешанные инфекции или инфекции, которые развились на фоне выраженного дисбаланса состава микроценоза влагалища, наблюдаются в 20-30 % случаев клинически выраженных инфекций влагалища. БВ негативно влияет на качество жизни женщин.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, инфекционные патологии

Реферат. Грузевський О. А. **БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ: СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ (Огляд літератури).** Бактеріальний вагіноз є одним з найбільш поширених видів інфекційної патології статевих органів жінок переважно у репродуктивному віці. Частка його серед всіх вульвовагінальних інфекцій нижнього відділу статевого тракту жінок становить від 12 % до 80 %. Наявність у жінок бактеріального вагінозу підвищує

ризик розвитку запальних захворювань органів малого таза, створює серйозні проблеми після гінекологічних оперативних втручань. Бактеріальний вагіноз може стати причиною ускладнень вагітності та пологів, сприяючи невиношуванню вагітності і передчасні пологи; може призводити до розвитку хоріоамніоніту, післяпологового ендометриту, внутрішньоутробного інфікування плоду, перитоніту; бактеріальний вагіноз асоційований з інфекцією уретрального тракту, цервіцитом; є фактором ризику зараження інфекцій, що передаються статевим шляхом та ВІЛ-інфекцією. В умовах високих значень рН виникають сприятливі умови для колонізації сечостатевої системи патогенними мікроорганізмами, а також загострення прихованого перебігу вірусної інфекції уrogenітального тракту. Змішані інфекції або інфекції, що розвинулися на тлі вираженого дисбалансу складу мікроценозу піхви, спостерігаються в 20-30 % випадків клінічно виражених інфекцій піхви. Бактеріальний вагіноз негативно позначається на якості життя жінок.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, інфекційні патології

Бактеріальний вагіноз є одним з найбільш поширених видів інфекційної патології статевих органів жінок переважно у репродуктивному віці. Частка його серед всіх вульвовагінальних інфекцій нижнього відділу статевого тракту жінок становить від 12 % до 80 %. До теперішнього часу переконливо доведена провідна роль у виникненні бактеріального вагінозу облигатно-анаеробних бактерій, в зв'язку з чим він розглядається як полімікробний вагінальний синдром і характеризується не тільки вагінальними виділеннями, а й – ураженням шийки матки, тіла матки, її придатків, є причиною патології вагітності і пологів. В сучасних умовах бактеріальний вагіноз часто асоціюється з інфекціями, що передаються статевим шляхом, при цьому сечостатева інфекція часто буває хронічною, торпідною, багатоджерельною і ускладненою, що вимагає відповідного лікування обох статевих партнерів [1, 2].

Терміном бактеріальний вагіноз позначають комплекс клініко-лабораторних ознак, що характеризують стан здоров'я нижніх відділів статевої системи жіночого організму. Бактеріальний вагіноз – це загальний інфекційний незапальний синдром, пов'язаний з дисбіозом вагінального біотопу, що супроводжується надмірно високою концентрацією облигатно- і факультативно-анаеробних умовно патогенних мікроорганізмів і різким зниженням вмісту або відсутністю *Lactobacillus spp.* у виділеннях піхви [3].

Частота бактеріальних вагінозів за останнє десятиліття зросла в два рази і становить, за даними різних авторів, від 26 % до 40-45 % [3, 4, 5]. Бактеріальний вагіноз є найпоширенішою причиною появи незвичайних виділень з піхви жінок дитородного віку і виявляється у 35 % жінок, що звертаються до шкірно-венерологічних диспансерів, у 15-20 % вагітних, у 5-15 % жінок, що спостерігаються у гінекологів [6, 7].

До 1955 року будь-який запальний процес у піхві, що не пов'язаний із гонореею, трихомоніазом або кандидозом вважався неспецифічним вагінітом. Н. L. Gardner і С. D. Dukes у 1955 році описали синдром порушень мікрофлори піхви у жінок із «неспецифічним бактеріальним вагінітом» [8]. У разі порушення мікрофлори піхви у жінок із «неспецифічним бактеріальним вагінітом» відзначали зменшення кількості молочнокислих бактерій і колонізацію піхви новими, невідомими раніше мікроорганізмами, які отримали назву *Haemophilus vaginalis*. У 1963 році ці мікроорганізми перейменували на *Corynebacterium vaginalis*, а у 1980 році – на *Gardnerella vaginalis* на честь Н. L. Gardner, який виділив та описав ці бактерії. Самі ж неспецифічні вагініти стали відносити до гарднерельозів – захворювань, які спричинено *G. vaginalis*.

Проте пізніше з'ясувалося, що *G. vaginalis* присутні не лише у пацієток із неспецифічними вагінітами, але й – у 47 % здорових жінок, і що ці мікроорганізми є не єдиними збудниками даного захворювання. У 1984 році на 1-му міжнародному симпозиумі з вагініту було запропоновано сучасну назву захворювання – бактеріальний вагіноз [9].

Бактеріальний вагіноз є значним фактором ризику, а в ряді випадків, і безпосередньою причиною розвитку важкої інфекційної патології жіночих статевих органів. З'явилися повідомлення про причетність бактеріального вагінозу до розвитку раку шийки матки [10; 11]. При вагітності бактеріальний вагіноз часто сприяє її перериванню, головним чином в пізні терміни, виникненню синдрому інфікованості навколоплідних вод і хоріоамніоніту, післяпологового ендометриту [12].

Бактеріальний вагіноз визнаний чинником, що підвищує ризик зараження і розвитку ВІЛ-інфекції та ряду інфекцій, що передаються статевим шляхом, що викликаються *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, вірусом простого герпесу 2 типу, вірусами папіломи людини [13, 14].

За останніми даними бактеріальний вагіноз – це порушення екосистеми піхви, при якому природні захисні механізми, такі як мікробіоценоз піхви, фізіологічна десквамація епітелію, синтез антимікробних речовин, забезпечення локального імунного захисту (як клітинної, так і гуморальної ланки) перестають працювати і дають можливість розмножуватися різним видам мікроорганізмів [15, 16].

Зростання таких інфекційних захворювань піхви, як бактеріальний вагіноз і урогенітальний кандидоз є наслідком впливу низки ендогенних і екзогенних факторів. До ендогенних факторів відносяться функціональні порушення яєчників, щитоподібної залози, наявність у жінки ендометріозу, міоми, хронічного аднекситу, дисбактеріозу кишечника, а також зниження імунологічної реактивності організму. Серед екзогенних факторів, що впливають на стан мікрофлори піхви, слід зазначити тривале застосування антибіотиків, стероїдних і гормональних препаратів, оральних контрацептивів, імунодепресантів. Так, 83 % пацієнок з діагностованим БВ мали різні харчові, медикаментозні і змішані алергічні реакції, що свідчило про зниження деяких адаптативних механізмів і напруженості в імунній системі [17, 18].

Для бактеріального вагінозу характерна відсутність системної і місцевої запальної реакції, хоча у піхві виявляють підвищені рівні прозапальних цитокінів IL1 α і IL1 β . 10-20-кратне збільшення рівня IL1 β корелює зі збільшенням кількості *G. vaginalis*. Вивчення рівня хемотаксину IL-8, який відповідає за залучення в осередок запалення поліморфноядерних лейкоцитів, показало, що при бактеріальному вагінозі відбувається його швидка деградація за рахунок протеолітичної активності облигатних анаеробів, які швидко розмножуються [19, 20].

Видові і біологічні особливості власної мікрофлори важливі для здоров'я людини, і, перш за все, – неспецифічної або колонізаційної резистентності організму. Фактори місцевого імунітету репродуктивного тракту є першою лінією захисту, які перешкоджають проникненню патогенних агентів як у внутрішнє середовище, так і у верхні відділи статевих органів. Наголошуючи на важливості проблеми оцінки місцевого імунітету, слід визнати, що в літературі відсутні дані щодо діагностичної та прогностичної значимості імунологічних показників в алгоритмі діагностики БВ і мікст-інфекції [4, 21]. Тому актуальним завданням є обґрунтування можливості клінічного використання лабораторних імунологічних тестів, що характеризують стан місцевого імунітету [22, 23].

Бактеріальний вагіноз характеризується порушеннями місцевого імунітету, характер яких залежить від клінічної форми захворювання. Розвиток урогенітальної мікст-інфекції при бактеріальному вагінозі супроводжується особливостями місцевих і системних імунологічних параметрів. Дослідження рівня імуноглобулінів в різних біологічних рідинах проводиться багатьма дослідниками на протязі багатьох років. Однак до теперішнього часу існує розбіжність в отриманих даних в різних лабораторіях, що обумовлено декількома факторами. Одним з таких факторів може бути відсутність стандартних методів отримання біологічних рідин для дослідження. Іншим фактором може бути те, що для імунологічного аналізу біологічних рідин в різних лабораторіях використовують різні по чутливості і специфічності методи дослідження [24, 25].

При ряді місцевих запальних процесів, на початкових етапах, коли ще нема вираженої дії на весь організм, динаміка рівнів сироваткових імуноглобулінів не має діагностичної та прогностичної цінності. Це обумовлено тим, що зміни концентрації імуноглобулінів в сироватці крові відображають їх зміни при будь-якому запальному процесі, часто не виходять за межі фізіологічної норми і відстають за часом від періоду захворювання. Відомо, що збудники інфекційно-запальних захворювань мають здатність впливати на імунологічні захисні механізми, спрямовані на знищення та елімінацію етіологічного агента. Відповідно сучасним літературними даним, найбільші зміни патологічного осередку виникають саме в місці своєї локалізації [1].

Отже, біологічні рідини, що беруть участь в життєдіяльності відповідних органів, тканин і систем органів, найбільшою мірою будуть відбивати активність місцевого патологічного процесу, а імунологічний аналіз відповідної біологічної рідини дозволить

оцінити стан місцевого імунітету. Незважаючи на це, периферична кров до теперішнього часу залишається основною біологічною рідиною для імунологічного дослідження. Хоча останніми роками з'являється все більше робіт, присвячених даній темі, іммуноглобуліновий склад ряду екстравакулярних секретів залишається мало вивченим. Немає єдиної думки щодо походження імуноглобулінів в різних біологічних рідинах [26].

В останні роки з'являються перші роботи про участь механізмів природженого імунітету на клітинному і молекулярному рівнях репродуктивної функції людини [27]. Важливе значення в розвитку ряду патологічних процесів, в тому числі запалення, мають розпізнавати рецептори вродженої імунної системи: Toll-подібні рецептори (TLRs). Вони забезпечують інтегруючу і регулюючу роль в активації і реалізації вродженої імунної відповіді на мікробні патогени. TLRs, розпізнаючи консервативні молекулярні зразки різних патогенів, включаючи віруси, бактерії, гриби, збільшують локальний синтез цитокінів, простагландинів, хемокінів і протимікробних пептидів, що запускає механізм реалізації запальної відповіді [26, 28].

Багатьма авторами, у хворих на бактеріальний вагіноз відзначено наявність патології, як в клітинній, так і в гуморальній ланці імунної системи. Однак наведені дані часто носять досить суперечливий характер, що, мабуть, обумовлено характером перебігу інфекційно-запального процесу, його тривалістю і важкістю [26, 28].

Умовно-патогенні бактерії є сапрофітами-комменсалами і розвиток інфекційного процесу за їх участі можливий при порушенні системи протинфекційного захисту. З урахуванням особливостей етіології і переважно локальної природи бактеріального вагінозу, можна було б очікувати різну ступінь участі компонентів системного і місцевого імунітету. Детальний розгляд показників неспецифічної резистентності та адаптативного імунітету показав переважання активності з боку локальних захисних механізмів, а зміни показників в крові в більшості випадків можна було б порівняти з діапазоном коливань клітинних і гуморальних факторів в умовно здорових жінок [26, 28, 29, 30].

Наявність у жінок бактеріального вагінозу підвищує ризик розвитку запальних захворювань органів малого таза, створює серйозні проблеми після гінекологічних оперативних втручань. Бактеріальний вагіноз може стати причиною ускладнень вагітності та пологів, сприяючи невиношування вагітності і передчасні пологи; може призводити до розвитку хоріоамніоніту, післяпологового ендометриту, внутрішньоутробного інфікування плоду, перитоніту; бактеріальний вагіноз асоційований з інфекцією уретрального тракту, цервіцитом; є фактором ризику зараження інфекцій, що передаються статевим шляхом та ВІЛ-інфекцією. В умовах високих значень рН виникають сприятливі умови для колонізації сечостатевої системи патогенними мікроорганізмами, а також загострення прихованого перебігу вірусної інфекції уrogenітального тракту. Змішані інфекції або інфекції, що розвинулися на тлі вираженого дисбалансу складу мікроценозу піхви, спостерігаються в 20-30 % випадків клінічно виражених інфекцій піхви. Бактеріальний вагіноз негативно позначається на якості життя жінок.

Література:

1. Олина А. А., Логинова Н. П. Инфекционно-воспалительные заболевания влагалища бактериально - грибковой этиологии в эксперименте // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. – 2007. – Ч. 1. – №1(17). – С. 487–488.
2. Лобзин Ю. В. Руководство по инфекционным болезням. - СПб.: Фолиант, 2000. 184 с..
3. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. - СПб.: Нева-Люкс, 2001. - 364 с.
4. Кафарская Л. И., Ефимов Б. А., Покровская М. С. Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. Лекция // Вестник РАМН.- 2015.- № 6.- С. 45 -53.
5. Craig R., Cohen Rosemary, Nguti Elizabeth et. al Human Immunodeficiency Virus Type 1—Infected Women Exhibit Reduced Interferon- γ Secretion after *Chlamydia trachomatis* Stimulation of Peripheral Blood Lymphocytes // *J Infectious Diseases*, Vol 182, Issue 6, December 2000, P. 1672–1677, <https://doi.org/10.1086/317616>
6. Cherpes T. L., Hillier S. L., Meyn L. A. et al. A delicate balance: Risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing

lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. Sexually Transmitted Diseases, 2008, 35, 78-83. doi:10.1097/OLQ.0b013e318156a5d0

7 Chimbata W. There an Association between Bacterial Vaginosis Infection and HIV-1 Infection Acquisition among Women Aged 18 - 35 Years in Soweto?. Open Journal of Preventive Medicine, 2016, 6, 197-213. doi: 10.4236/ojpm.2016.69019.

8. Gardner H. L., Dukes C. D. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified «nonspecific» vaginitis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1955, 69: 962, 76.

9 Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. Бактериальный вагиноз. Оптимизация лечения бактериального вагиноза // Здоровье женщины. - 2011. - № 8. - С. 50-54

10 Кузьмин В. Н. Инфекции, передаваемые половым путем, в проблеме репродуктивного здоровья женщин // Лечащий врач. - 2009. - № 11.-С. 29-31

• 11. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. Indian J. Pharmacol., 2012, 44(2): 243–245.

• 12. Анкирская А. С., Муравьева В. В., Карапетян Т. Э. Аэробные вагиниты в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Дискуссионный вопрос нозологической терминологии // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 107-110.

• 13. Shopova E., Bohbot J. M., Lepargneur J. P. Bacterial vaginosis in 2011: a lot of questions remain // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 31-36.

• 14. Chawla R., Bhalla P., Chadha S. et al. Comparison of Hay's criteria with Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis // Biomed Res Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 365194. doi: 10.1155/2013/365194.

15. Mendling W. Normal and abnormal vaginal microbiota. J Laboratory Med. 2016; 40 (4): 239-246. doi: <https://doi.org/10.1515/labmed-2016-0011>

16. Holzer I, Farr A, Kiss H, Hagmann M, Petricevic L. The colonization with Candida species is more harmful in the second trimester of pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2017; 295 (4): 891-895. doi: 10.1007/s00404-017-4331-y.

17. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. Res Microbiol. 2017; 168 (9-10): 845- 858. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.004.

18. Янковский Д. С., Ширококов В. П., Антипкин Ю. Г., Татарчук Т. Ф., Дымент Г. С. Микробиом и здоровье женщины (обзор литературы). // Репродуктивна ендокринологія. 2015; 4 (24): 13-28.

19. Бенюк В. О., Щерба О. А., Ластовецька Л. Д. Функціональний стан слизової оболонки піхви при бактеріальному вагінозі та його корекція. // Здоровье женщины. 2017; 9 (125): 77-82.

20. Наумкина Е. В. Мониторинг микробиоценозов влагалища в системе эпидемиологического надзора при инфекционно-воспалительных заболеваниях половой сферы Автореф. дис... докт. мед. наук.- Омск – 2009 45 с.

21. Крыжановская И. О., Кругликова В. Д., Лебеденко Е. Ю. и др. Возможности коррекции дисбиотических состояний биотопов влагалища и цервикального канала у беременных групп риска // Русский мед. журнал.- 2003.- №1.-С.27-30.

22. Данилко В. А., Исламова Е. В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: особенности диагностики, лечения и новые возможности профилактики. // Здоровье женщины. 2014; 1 (87): 56-58.

23. Кисина В. И. Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение. // Специальный выпуск. Інфекційно-запальні захворювання в акушерстві та гінекології. 2017; 1: 50-54.

24. Нагорна В. Ф. Сучасні уявлення про піхвову мікробіоту. // Акушерство, гінекологія, генетика. 2018; 4 (1): 5-12.

25. Романенко Т. Г., Ігнатюк Т. М. Особливості імунного гомеостазу у вагітних групи високого інфекційного ризику. // Здоровье женщины. 2013; 1 (77): 135-138.

26. Алимхамедова Ю. А. Фенотипический профиль антигенспецифического и антигеннеспецифического звеньев иммунной системы больных урогенитальным хламидиозом: Автореф. дис... канд. мед. наук.- Ташкент – 2008. 22 с.

27. Андреева Ю. С. Роль нейтрофилов в регуляции микробиоценоза влагалища

женщин: Автореф. дис... канд. мед. наук.- Челябинск – 2005. 21 с.

28. Долгушина В. Ф., Смольникова Л. А., Долгушин И. И.. Состояние факторов местной иммунной защиты репродуктивного тракта при бактериальном вагинозе// ЖЭМИ. 2001. 4. с.89-93.

29. Кан Н. И., Ивандеева О. И., Ванина Л. Н. Взаимосвязь нарушений микрофлоры влагалищного биотопа и особенностей изменения механизмов иммунореактивности у женщин с ожирением // Научный журнал «Вестник» РУДН. Серия медицина – Москва, 2009. – №2. – С.73-77.

30. Коваленко Л. В. Микробиологическая и иммунологическая оценка эффективности нетрадиционного применения эубиотика энтерола при кан-дидозном вагинозе у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Владивосток, 2000.-26 с.

References

1. Olina A. A., Loginova N. P. Infectious-inflammatory diseases of the vagina of bacterial - fungal etiology in the experiment // *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. Prilozheniye.* - 2007. - Part 1. - №1 (17). - p. 487–488.

2. Lobzin Yu. V. Guide to infectious diseases. - SPb.: *Foliant*, 2000. 184 p..

3. Kira E. F. Bacterial vaginosis. - SPb.: *Neva-Lux*, 2001. - 364 p.

4. Kafarskaya L. I., Efimov B. A., Pokrovskaya M. S. Microecology of the vagina. The microbiocenosis is normal in pathological conditions and methods for its correction. Lecture // *Vestnik RAMN.*- 2015.- № 6.- P. 45 -53.

5. Craig R., Cohen Rosemary, Nguti Elizabeth et. al Human Immunodeficiency Virus Type 1—Infected Women Exhibit Reduced Interferon- γ Secretion after *Chlamydia trachomatis* Stimulation of Peripheral Blood Lymphocytes // *J Infectious Diseases*, Vol 182, Issue 6, December 2000, P. 1672–1677, <https://doi.org/10.1086/317616>

8 Cherpes T. L., Hillier S. L., Meyn L. A. et al. A delicate balance: Risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sexually Transmitted Diseases*, 2008, 35, 78-83. doi:10.1097/OLQ.0b013e318156a5d0

9 Chimbatata W. There an Association between Bacterial Vaginosis Infection and HIV-1 Infection Acquisition among Women Aged 18 - 35 Years in Soweto?. *Open Journal of Preventive Medicine*, 2016, 6, 197-213. doi: 10.4236/ojpm.2016.69019.

8. Gardner H. L., Dukes C. D. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified «nonspecific» vaginitis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1955, 69: 962, 76.

9 Tikhomirov AL, Oleinik Ch. G. Bacterial vaginosis. Optimization of treatment of bacterial vaginosis // *Zdorov'ye zhenshchiny.* - 2011. - № 8. - P. 50-54

10 Kuzmin V.N. Sexually transmitted infections in the problem of women's reproductive health // *Lechashchiy vrach.* - 2009. - № 11.-P. 29-31

• 11. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J. Pharmacol.*, 2012, 44(2): 243–245.

• 12. Ankirskaya A. S., Muraveva V.V., Karapetyan T.E. Aerobic vaginitis in the structure of opportunistic infections of the vagina. Discussion question of nosological terminology // *Akusherstvo i ginekologiya.* – 2013. – № 1. – P. 107-110.

• 13. Shopova E., Bohbot J. M., Lepargneur J. P. Bacterial vaginosis in 2011: a lot of questions remain // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 31-36.

• 14. Chawla R., Bhalla P., Chadha S. et al. Comparison of Hay's criteria with Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis // *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 365194. doi: 10.1155/2013/365194.

15. Mendling W. Normal and abnormal vaginal microbiota. *J Laboratory Med.* 2016; 40 (4): 239-246. doi: <https://doi.org/10.1515/labmed-2016-0011>

16. Holzer I, Farr A, Kiss H, Hagmann M, Petricevic L. The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295 (4): 891-895. doi: 10.1007/s00404-017-4331-y.

17. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017; 168 (9-10): 845- 858. doi:

10.1016/j.resmic.2017.04.004.

18. Yankovsky D.S., Shirobokov V.P., Antipkin Yu.G., Tatarchuk T.F., Dymont G.S. Microbiome and Woman's Health (Literature Review). // *Reproduktivna yendokrinologiya*. 2015; 4 (24): 13-28.

19. Benyuk V. O., Shcherba OA, Latovtseva L. D. Functional state of vaginal mucus in bacterial vaginosis and its correction. // *Zdorov'e zhenshchiny*. 2017; 9 (125): 77-82.

20. Naumkina Ye.V. Monitoring of vaginal microbiocenosis in the system of epidemiological surveillance in infectious and inflammatory diseases of the genital sphere Author. dis ... dr. honey. Sciences.- Omsk – 2009 45 p.

21. Kryzhanovskaya I. O., Kruglikova V. D., Lebedenko E. Yu. And others. Possibilities of correcting dysbiotic states of vaginal and cervical canal biotopes in pregnant risk groups // *Russkiy med. zhurnal*.- 2003.- №1.-C.27-30.

22. Danilko V. A., Islamova E. V. Urinary tract infections in pregnant women: features of diagnosis, treatment and new preventive measures. // *Zdorov'ye zhenshchiny*.. 2014; 1 (87): 56-58.

23. Kisina VI Vaginal infections: clinical significance and treatment. // *Spetsial'nyy vypusk. Infektsiyno-zapal'ni zakhvoryuvannya v akusherstvi ta hinekologiyi*. 2017; 1: 50-54.

24. Nagornaya VF Modern ideas about vaginal microbiota. // *Akusherstvo, hinekologiya, henetyka*. 2018; 4 (1): 5-12.

25. Romanenko T.G., Ignatyuk T.M. Features of immune homeostasis in pregnant women of high infectious risk. // *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013; 1 (77): 135-138.

26. Alimukhamedova Yu. A. Phenotypic profile of antigen-specific and antigen-specific units of the immune system of patients with urogenital chlamydia: Author's abstract. Dis ... *Cand. honey. Sciences.* - Tashkent - 2008. 22 p.

27. Andreyeva Yu. S. The role of neutrophils in the regulation of microbiocenosis in women's vagina: Author's abstract. Dis ... *Avtoref. dis... kand. med. nauk.*- Chelyabinsk - 2005. 21 p.

28. Dolgushina V.F., Smolnikova L.A., Dolgushin I.I. .. State of factors of local immune protection of the reproductive tract in bacterial vaginosis // *ZHEMI*. 2001. 4. p.89-93.

29. Kan N. I., Ivandeeva O. I., Vanina L. N. Interrelation of impaired microflora of the vaginal biotope and peculiarities of changes in the mechanisms of immunoreactivity in women with obesity // *Nauchnyy zhurnal «Vestnik» RUDN. Seriya meditsina* - Moscow, 2009. – №2. – P.73-77.

30. Kovalenko, L.V., Microbiological and Immunological Assessment of the Effectiveness of Nontraditional Use of Eubiotic Enterol in Women with Can-Dose Vaginosis: *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk.*- Vladivostok, 2000.-26 p.

Робота надійшла в редакцію 18.04.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

З. В. Бабенко

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК (огляд літератури)

Одеська міська клінічна лікарня № 10

Summary. Babenko Z. V. **EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (literature review).** – *Odessa Municipal Clinical Hospital №10; e-mail: nymba.od@gmail.com.* Chronic kidney disease (CKD) is one of the most important medical and socio-economic problems of the present. The traditional notion of the rarity of chronic kidney disease is now fully revised. The article analyzes available literature sources concerning the epidemiological aspects of chronic kidney disease. The prevalence and incidence are determined depending on the stage, sex, age category. On the basis of the analysis of epidemiological studies, factors of risk of development and progress of chronic renal disease are considered. Analysis of broad population studies allowed to identify frequent cases of asymptomatic chronic kidney disease with clinical manifestation only in the stage of terminal renal failure. The results of individual epidemiological studies have allowed us to conclude that the problems of chronic kidney disease before domestic nephrology are no less severe than in the countries of Europe, Asia and America, and the prevalence of both early and deployed stages is quite high.

Key words: chronic kidney disease, epidemiology, prevalence, morbidity.

Реферат. Бабенко З. В. **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (обзор литературы).** Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем современности. Традиционное представление о редкости хронических заболеваний почек сегодня полностью пересмотрено. В статье проведен анализ доступных литературных источников относительно эпидемиологических аспектов хронической болезни почек. Определены распространенность и заболеваемость в зависимости от стадии, пола, возрастной категории. На основе анализа эпидемиологических исследований рассмотрены факторы риска развития и течения хронической почечной болезни. Анализ широких популяционных исследований позволил выявить частые случаи бессимптомного течения хронической болезни почек с клинической манифестацией только в стадии терминальной почечной недостаточности. Результаты отдельных эпидемиологических исследований позволили сделать вывод, что проблемы хронической болезни почек перед отечественной нефрологией стоят не менее остро, чем в странах Европы, Азии и Америки, а распространенность как ранних, так и развернутых стадий достаточно высока.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, эпидемиология, распространенность, заболеваемость.

Реферат. Бабенко З. В. **ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК (огляд літератури).** Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з найбільш значущих медичних та соціально-економічних проблем сучасності. Традиційне уявлення про рідкість хронічних захворювань нирок сьогодні повністю переглянуто. В статті проведено аналіз доступних літературних джерел стосовно епідеміологічних аспектів хронічної хвороби нирок. Визначені розповсюдженість і захворюваність в залежності від стадії, статі, вікової категорії. На основі аналізу епідеміологічних досліджень розглянуто фактори ризику розвитку й перебігу хронічної ниркової хвороби. Аналіз широких

популяційних досліджень дозволив виявити часті випадки безсимптомного перебігу хронічної хвороби нирок з клінічною маніфестацією тільки в стадії термінальної ниркової недостатності. Результати окремих епідеміологічних досліджень дозволили дійти висновку, що проблеми хронічної хвороби нирок перед вітчизняною нефрологією стоять не менш гостро, ніж в країнах Європи, Азії та Америки, а поширеність як ранніх, так і розгорнутих стадій досить висока.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, епідеміологія, розповсюдженість, захворюваність.

На рубежі XX і XXI століть світове співтовариство зіткнулося з глобальною проблемою, що має не тільки медичне, а й велике соціально-економічне значення - пандемією хронічних неінфекційних хвороб, які щорічно забирають мільйони життів, призводять до тяжких ускладнень, пов'язаних з втратою працездатності та необхідністю високовитратного лікування [1, 2]. Серед них захворювання нирок займають важливе місце через значну поширеність в популяції, різкого зниження якості життя, високу смертність пацієнтів і призводять до необхідності застосування дорогих методів ниркової замісної терапії (НЗТ) в термінальній стадії - діалізу та пересадки нирки [1, 2, 5, 12, 15, 22].

Дотримуючись довгострокової стратегії, спрямованої на поліпшення якості допомоги для всіх пацієнтів із захворюваннями нирок, Національний нирковий фонд (NKF/США) заснував в 1995 році Ініціативу (щодо поліпшення) якості лікування діалізом (Dialysis Outcomes Quality Initiative - DOQI) для розробки Клінічних практичних рекомендацій для діалітичних пацієнтів і фахівців, що надають їм допомогу. З часу публікації в 1997 році Рекомендації DOQI мали істотний вплив на медичну допомогу та наслідки у діалітичних пацієнтів. К/DOQI в 2002 році запропонувала термінологію «хронічна хвороба нирок» і була прийнята класифікація ХХН. Експерти робочої групи NKF переслідували ряд цілей по створенню концепції ХХН: визначення поняття ХХН і її стадій; вибір лабораторних показників, що адекватно характеризують перебіг ХХН; вивчення зв'язку між ступенем порушення функції нирок і ускладненнями ХХН; стратифікація чинників ризику прогресування ХХН і виникнення серцево-судинних захворювань. У 2005 році організація - KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) - підтвердила ініціативу К/DOQI щодо широкого використання терміна ХХН [19].

Багато років серйозність проблеми хронічної хвороби нирок недооцінювалася, вона залишалася в «тіні» інших соціально значущих захворювань. Сплеск інтересу до проблеми хронічної хвороби нирок виник на початку XXI століття, коли з'явилися дані великих епідеміологічних досліджень (NHANES і ін.), що показують високу частоту порушень функції нирок в популяції, а також коли стало очевидно, що діалітичні служби в усьому світі, незважаючи на відкриття нових центрів діалізу, не справляються з напливом пацієнтів з термінальною стадією захворювання. Так, в США на лікування хворих з ТХН в 2005 році було витрачено 21,3 млрд. доларів, що склало 6,4% бюджету Medicare. Щорічно ці витрати збільшуються на 7,7%. У країнах ЄС на забезпечення тільки діалізу щорічно витрачається 2% бюджету охорони здоров'я [8].

Поширеність ХХН 1-5 стадії в США у дорослих досягає 15%, в країнах Європи (Нідерландах, Норвегії, Іспанії, Австралії) - 12-17%, в Японії - 18,7%; Конго - 12,4%, Китаї - 14% [24].

У США загальна поширеність ХХН зростає з 12% до 14% у період між 1988 р. та 1994 р. та з 1999 р. по 2004 р., але з 2004 р. вона залишається відносно стабільною. Найбільше збільшення спостерігається у людей з ХХН III стадії - з 4,5% до 6,0%, починаючи з 1988 р. [18].

Також у Сполучених Штатах частота ХХН, яка збільшилась більш ніж удвічі в період між 2000 і 2008 роками, зростає найшвидше у людей у віці 65 років і старше [17]. Захворюваність у віці від 20 до 64 років становить менше 0,5%. Темпи інцидентів, пов'язаних із ХХН, більш ніж удвічі вищі для афро-американців, ніж для кавказців [17].

За даними дослідження, проведеного у 12 країнах (Бангладеш, Болівія, Боснія та Герцеговина, Китай, Єгипет, Грузія, Індія, Іран, Молдова, Монголія, Непал та Нігерія) із загальною кількістю 75058 учасників, поширеність ХХН серед дорослих була досить високою: 14,3% у загальній популяції, 36,1% - у групах високого ризику (АГ, ЦД, серцево-

судинні захворювання (ССЗ) [11].

У країнах, що розвиваються, загальними причинами ХХН є клубочкові та каналцеві інтерстиціальні захворювання, спричинені інфекціями та впливом наркотиків і токсинів. Наприклад, Африка на південь від Сахари - це велика різномірна область, що складається приблизно з 47 країн та понад 900 мільйонів людей. За оцінками дослідників, до 2030 року понад 70% хворих на стадії ниркової недостатності на кінцевому етапі живуть у країнах з низьким рівнем доходу, а саме, у країнах Африки на південь від Сахари. Є багато потенційних причин ХХН в Африці на південь від Сахари, що робить захворювання нирок особливо обтяжливими в регіоні. На додаток до неінфекційних захворювань, інфекційні захворювання, такі як інфекційний гломерулонефрит, шистосомоз, лейшманіоз та ВІЛ-інфекція, є поширені та можуть викликати ХХН. Оскільки у Африці на південь від Сахари більше 22 мільйонів людей мають ВІЛ, потенціал для надмірного тягаря ХХН в регіоні високий [12].

Поширеність ХХН трохи вище у жінок, ніж у чоловіків (12,6% проти 9,7%) [21]. За віком ХХН більш поширена серед осіб у віці ≥ 60 років (39,4%), ніж від 40 до 59 років (12,6%) або від 20 до 39 років (8,5%). ХХН виявляється у 5% дорослих у віці до 52 років в порівнянні з 68% у осіб старше 81 років [26]. За рівнем освіти ХХН більш поширена серед осіб без середньої освіти (22,1%), ніж у осіб з середнім і вищою освітою (15,7%) [26].

Популяційні епідеміологічні дослідження, проведені в останнє десятиліття, дають уявлення про масштабність проблеми ХХН. Поширеність ХХН висока і не поступається поширеності таких соціально значущих захворювань, як СД, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність. У США вона становить 14%, при цьому хвороби нирок займають 4-е місце в структурі причин смертності. За даними досліджень, проведених на різних континентах в країнах з різним етнічним складом і економічним розвитком (табл. 1), ознаки ХХН відзначаються у 12-18% населення, а ХХН найбільш несприятливих стадій 3-5 - у 5,9-8,1 % жителів (в Японії - до 18,7%).

Таблиця

Розповсюдженість хронічної хвороби нирок, за даними національних епідеміологічних досліджень [8]

Країна	Дослідження	Розповсюдженість ХХН, %	
		стадії 1 -5	стадії 3-5
США	NHANES, 2005-2010	14,0	6,7
США	KEEP, 2000-2011*	23,8	15,7
Нідерланди	PREVEND, 2005	17,6	-
Іспанія	EPIRCE, 2005	12,7	-
Португалія	E.De Almeida и соавт., 2012	-	6,1
Китай	Beijing study, 2008	14	6,5
Японія	E. Imam соавт., 2007	-	18,7
Індія	SEEK-India, 2013	17,2	5,9
Австралія	Aus Diab, 2008	13,4	7,7
Конго	Kinshasa study, 2009	12,4	8,0

ХХН завдає глибокої шкоди громадському здоров'ю та має серйозні соціально-економічні наслідки. Найбільш очевидний наслідок ХХН - колосальні витрати на життєзберігаючу замісну ниркову терапію (діаліз і трансплантацію нирки), які лягають важким тягарем на систему охорони здоров'я.

У 2011 р в США витрати на замісну ниркову терапію досягли 7,2% загального бюджету системи охорони здоров'я Medicare, при тому що число даних пацієнтів становило 1,4% від загального числа людей, охоплених цією системою [10]. При цьому на лікування одного хворого з ТНН, який отримує лікування гемодіалізом, в рамках системи Medicare витрачалося в середньому 87 945 дол. США, перитонеальним діалізом - 71 630 дол. США, на хворого з пересадженою ниркою - 32 922 дол. США.

Таким чином, ХХН становить велику проблему в усьому світі. За даними статистики, наведеними National Kidney Foundation, 2015:

- у США витрати на лікування пацієнтів із ХХН можуть перевищити 48 млрд доларів США на рік;
- економіка Китаю в наступні 10 років втратить 558 млрд доларів у зв'язку зі смертністю та інвалідністю, пов'язаними із серцевою та нирковою недостатністю;
- в Уругваї щорічні витрати на діаліз становлять близько 23 млн доларів (30% бюджету національного фонду для спеціалізованої терапії);
- у Великобританії витрати на лікування пацієнтів із ХХН перевищують такі на лікування при раку молочної залози, легені, товстого кишечника та шкіри разом узятих;
- в Австралії затрати на лікування всіх існуючих та нових випадків ниркової недостатності до 2020 р. становитимуть 12 млрд доларів [20].

В Україні пацієнтів із ХХН у 6–7 разів більше, ніж хворих на цукровий діабет (ЦД). Така сама ситуація спостерігається і в інших країнах світу [4].

Аналіз літературних джерел виявив, що реальне зростання розповсюдженості ХХН відбувається внаслідок багатьох причин: глобального старіння населення, зростання захворюваності на метаболічні розлади (ЦД, ожиріння, гіперурикемія), артеріальну гіпертензію (АГ), збільшенням вживання нестероїдних протизапальних засобів [21].

Поширеність ХХН вище серед осіб з діабетом, ніж без діабету (40,2% проти 15,4%), і з серцево-судинними захворюваннями, ніж без них (28,2% проти 15,4%), а серед осіб з АГ більше, ніж без АГ (24,6% проти 12,5%). ХХН виявляється у 1/3 пацієнтів 70 років і старше [15].

Термінальна ХХН, яка потребує НЗТ, є найбільш тяжкою, інвалідізуючою стадією уражень нирок, що суттєво знижує якість життя пацієнтів, їх працездатність і потребує великих матеріальних витрат на лікування. Все перелічене вище визначає соціальну значимість ХХН [6, 24].

За даними щорічного звіту європейського реєстру ERA-EDTA, наведеного у дослідженні Pirrias M., показник кількості пацієнтів, яким потрібна НЗТ, постійно зростає: якщо у 1980 році він становив 118 пацієнтів на 1 млн. населення на рік, то вже у 2010 – 741 і 924 особи – у 2014 році. При цьому автор підкреслює, що дані були отримані лише з 35 європейських країн, окрім даних ще 7 країн (у тому числі Німеччини і Росії), які не були включені в реєстр, що могло бути вагомим внеском у загальну статистику [20].

Високорозвинені країни, такі як Північна Америка, Європа та Японія, мають найвищий рівень захворюваності на термінальну стадію хвороби нирок (ТСХН) [24]. У світі понад 1 мільйон хворих, що потребують діалізу, з частотою близько чверті мільйона на рік [4, 13, 17, 18].

Основною причиною ТСХН є діабет та гіпертонія. Протягом кількох десятиліть дані американської системи даних по нирках (United States Renal Data System) демонструють поступове збільшення числа діабетиків, які вводять програми померлих з епідеміологічними захворюваннями в кінцевій стадії. Близько 44% пацієнтів, що хворіють, є діабетиками. Гломерулонефрит та кістозна хвороба нирок також залишаються відносно стійкими, як причині ТСХН [26].

У Австралії частота захворюваності на ТСХН унаслідок діабету становить близько 25% [16]. За даними досліджень, у реєстрі Європейського Союзу кількість діабетиків, які входять до програм ESRF, становить приблизно 15% - 33%, тоді як кількість тих, що надходить через гломерулонефрит, становить близько 9% - 20% [23].

Кількість хворих, які потребують спеціалізованої нефрологічної допомоги, в Україні щорічно зростає; так, щороку на 1 млн населення реєструють 250 пацієнтів з ХХН V стадії. Слід зазначити, що за даними річного реєстру ERA-EDTA за 2012 р., Україна за кількістю хворих, які лікувалися діалізом, має найгірше положення серед 30 країн, що входять до реєстру [13].

За даними національного реєстру України, лікування методами НЗТ протягом 2014 року отримувало 7079 пацієнтів (5335 – лікувались гемодіалізом (ГД), 966 – перитонеальним діалізом (ПД)), тобто поширеність НЗТ становила 157 на 1 млн. населення, ГД – 115 на 1 млн., ПД – 22 на 1 млн. Кількість пацієнтів із функціонуючим нирковим трансплантатом становила 845, таким чином, приріст чисельності таких хворих з 2012 по 2014 р. становив 0,6% [5].

Таким чином, проаналізувавши всі дані, можна впевнено говорити про те, що кількість хворих на ХХН, а також пацієнтів, які лікуються НЗТ, в Україні, як і у всьому світі, невпинно зростає, однак темпи зростання є значно повільнішими, а стан надання медичної допомоги хворим бажає бути кращим [2, 3, 9, 24].

Література

1. Актуальні питання нефрології в практиці сімейного лікаря: навчальний посібник / за ред. Ю. В. Вороненка, О. Г. Шекери, Д. Д. Іванова. Київ: Заславський О. Ю., 2015. 326 с.
2. Бідний В. В. Стан поширеності інфекцій нирок серед населення України. *Україна. Здоров'я нації*. 2013. № 4. С. 119.
3. Всемирный день почки 2018. Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы: размышления по поводу Всемирного дня почки и Международного женского дня / Пикколи Дж. Б., Альрухами М., Жи-Хонг Л. и др. *Терапевтический архив*. 2018. № 6. С. 4-14.
4. Іванов Д. Д. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції. *Український медичний часопис*. 2018. Т. III/IV, № 2 (124). С. 1-5.
5. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2014 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. К., 2015. 202 с.
6. Подзолков В. И., Брагина А. Е. Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины. *Терапевтический архив*. 2018. № 6. С. 121-129.
7. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок в стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу [Електронний ресурс]. К., 2015. URL: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.
8. Чингаева Г. Н. Хроническая болезнь почек у детей. Учебное пособие. Алматы, 2010. 105 с.
9. Епидемиологія і соціально-економічні аспекти хронічної хвороби нирок / Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков І. Д. і др. *Нефрологія*. 2006. Т. 10, № 1. С. 7-13.
10. A new equation to estimate glomerular filtration rate / Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H. et al. *Ann. Intern. Med.* 2009. № 150. P. 604-612.
11. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study / Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B. et al. *Lancet Glob. Health*. 2016. Vol. 4, № 5. P. 307-319.
12. Epidemiology and management of chronic renal failure: a global public health problem / Sanyaolu A., Okorie C., Annan R. et al. *Biostatistics Epidemiol. Int. J.* 2018. Vol. 1. № 1. P. 11-16.
13. ERA-EDTA 2012 [Електронний ресурс]. URL: <http://www.era-edta.org/page-6-41-0-41-eraedtaeducationalprogramme.html>.
14. Hall Y. N. Social Determinants of Health: Addressing Unmet Needs in Nephrology. *Am. J. Kidney Dis.* 2018. Vol. 72, № 4. P. 582-591.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter.* 2012. № 2, Suppl. P. 1-138.
16. McDonald S. P. Australia and New Zealand dialysis and transplant registry. *Kidney Int. Suppl.* 2015. Vol. 51. P. 39-44.
17. National Institutes of Health. Kidney Disease Statistics for the United States. Washington, DC. 2012.
18. National Institutes of Health. Kidney disease statistics for the United States. Washington, DC. 2016.

19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney. Dis.* 2002. Vol. 39, № 2 Suppl. 1S1-266.
20. Pippias M. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J.* 2017. № 10. P. 1-10.
21. Prasad O. S. S., Yu X. Q. S. Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review. *Nephrol. Urol. Mon.* 2015. Vol. 7, № 3. P. 272-233.
22. Screening for monitoring and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline / [Fink H. A.](#), [Ishani A.](#), [Taylor B. C.](#) et al. *Ann. Intern. Med.* 2012. Vol. 156, № 8. P. 570-581.
23. The 2007 ERA-EDTA registry annual report - a precis / Stel V. S., Kramer A., Zoccali C. et al. *NDT Plus.* 2009. Vol. 2, № 6. P. 514-521.
24. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / Levey A. S., de Jong P. E., Coresh J. et al. *Kidney Int.* 2010. № 80. P. 17-28.
25. The need for integrated care of patients with chronic nephropathies: The epidemiology of late referral / Casino F. G., Vitullo F., Sorrentino G. C. et al. *G. Ital. Nefrol.* 2002. № 19. P. 143-148.
26. United States Renal Data System. United States Renal Data System 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases; 2010.

Робота надійшла до редакції 10.06.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 659.1:61

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3268437>

Н. В. Антропова

Медична реклама 100 років тому

(по матеріалам періодичних видань з фондів бібліотеки ОНМедУ)



Реклама стала невід'ємною частиною сучасного життя. Але, перші рекламні оголошення відомі ще з епохи зародження давніх цивілізацій. Так, Сучасні дослідники реклами вважають одним з найдавніших рекламних текстів викарбуваний на камені напис, знайдений на руїнах Мемфіса: «Я, Ріно з острова Крит, з ласки богів тлумачу сновидіння».

Успішний розвиток реклами прийшовся на 14-15 ст. - період промислового виробництва паперу, друкарського обладнання та відкриття друкарських підприємств. Пройшов час, реклами було багато та й була вона дуже різноманітною, і вже до середини 18 ст. англійський парламент прийняв закон, який визначав, що предметом об'яв і публічних звернень мають бути тільки надійні речі — від товарів до репутації фірм або особистостей. Протягом століть змінювалася форма та зміст рекламних оголошень, і вони стали з'являтися на сторінках професійної літератури з метою, перш за все, охоплення «своєї» аудиторії.

Аналізуючи медичні періодичні видання 19- початку 20 ст. з фондів Наукової бібліотеки ми зіткнулися з цікавими рекламними оголошеннями про реалізацію медичної продукції, надання медичних послуг, і, звичайно ж, популяризація медичних препаратів. Вдалося знайти й декілька унікальних за змістом оголошень. Починаємо нашу розповідь про оголошення, що було надруковано в журналі «Русский врач» за 1916 рік.



Судячи з тексту, понад 100 років тому в нашому виші, на той час у **МЕДИЧНОМУ ФАКУЛЬТЕТІ НОВОРОСІЙСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ**, вакантною була кафедра судової медицини.

Дбайливо перегортаючи «Южный медицинский журнал» 1925-26 рр. можна побачити, що центральні вулиці нашого міста були скрізь «медичні».

Візитівкою Одеси завжди вважалася красуня **Дерибасівська**, яка в 20-ті роки іменувалася вулицею Лассалья. Саме тут, в буд. №16 розміщувався медичний магазин «**ОПТИКА-ХИРУРГИЯ**», завітати до якого за хірургічним інструментарієм та зубопробним матеріалом запрошували «**УКРМЕДТОРГ**» на Жуковського та «**АПТУПРАВЛЕНИЕ**» на вул. Баранова, № 10. На цьому місці тепер Одеське обласне базове медичне училище, а вулиця носить красиву назву Князя.[15]

„УКРМЕДТОРГ“
 УКРАИНСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
 ТОРГОВЛИ МЕДИКАМЕНТАМИ И ЛЕЧТВАМИ
 ОДЕССКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ:
 КОНТОРА и ОПТОВЫЙ СКЛАД ул. Жуковского 20.
 ТЕЛЕФОН № 1-39

ОПТКУП РАЗНОГО РОДА МЕДИЦИНШЕСТВА АПТЕКО-
 УПРАВЛЕНИЯМ, ОКРЗДРАВМ, РАБМЕДАМ И ДРУГ.
 ЛЕЧ. И ХОЗУЧРЕЖДЕНИЯМ НА ЛЬГОТНЫХ УСЛО-
 ВИЯХ. — ЗАГОТОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА ИЗГОТОВЛЕТ ВСЕВОЗ-
 МОЖНЫЕ ГАЛЕНОВЫЕ ПАТЕТОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, УЗЛЕЖСЯ
 ВАННЫ, ФЛИЗНОЛЬ, ПРЕДМЕТЫ САНИТАРИИ И ГИГИЕНЫ, ПАР-
 ФУМЕРЫ, КОСМЕТИКИ И ДРУГОЕ.

УЛ. СТАРОСТИНА № 27. ТЕЛЕФОН 21-08
 РОЗНИЧНЫЙ МАГАЗИН С ХИРУРГ. И ОПТИЧЕСКИМ ОТДЕЛОМ
 УЛ. ЛАССАЛЯ 15 ТЕЛЕФОН 26-31
 Большой выбор грубоочувств. и пр. хирургических инструментов и оптических принадлежностей

АПТУПРАВЛЕНИЕ
 ОДЕССА, УЛ. БАРАНОВА, 10; ТЕЛ.: 21-82, 17-81

„ОПТИКА — ХИРУРГИЯ“ СПЕЦИАЛЬНЫЙ МАГАЗ.
 ХИРУРГИЧЕСКИХ И
 ОПТИЧЕСКИХ ИЗДЕЛИЙ •• ОДЕССА, ЛАССАЛЯ, 16, ТЕЛ. 28-57

БОЛЬШОЙ ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОГО ИН-
 СТРУМЕНТАРИЯ, АППАРАТОВ, ЗУБОВРАЧЕБ-
 НЫХ МАТЕРИАЛОВ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИ-
 НАДЛЕЖНОСТЕЙ

ОПРАВЫ И СТЕКЛА ОЧКОВ И ПЕНСЭН ВСЕХ
 НОВЕЙШ. КОНСТРУКЦИЙ, ИСКУССТВЕННЫЕ
 ГЛАЗА

ГИГРОСКОПИЧЕСКАЯ ВАТА ВЫСШ. СОРТОВ
 СОБСТВЕННОЙ ВАТНОЙ ФАБРИКИ

За адресою вул.Садова, буд. 21 розташоване одне з найвідоміших місць в Одесі – пам’ятка архітектури регіонального значення – будинок Руссова, або Доходний будинок почесного громадянина Одеси мецената та колекціонера О.П.Руссова. Особу популярність будинок здобув завдяки розташуванню в ньому «центральної» **«АПТЕКИ ГАЄВСЬКОГО І ПОПОВСЬКОГО»**, яка на кінець 19 ст. була єдиним фармацевтичним закладом на півдні Росії, та задовольняла попит і потреби населення, а також повністю відповідала медичним канонам. [7] Зоголошення в *«Русском враче»* за 1913 р. ми дізналися, що в аптеці можна було придбати **«ПЕРЕЖИРЕННЫЯ МЕДИЦИНСКІЯ МЫЛА ПО СПОСОБУ д-ра УННА»**, хладагент **«ХЛОР-ЕТИЛ»**, та провести мікроскопічні дослідження.

Крім аптеки, на початку 20 ст. в будинку № 21 по вул. Садовій медичні товари та послуги з ремонту медичної техніки пропонував **ТОРГОВИЙ БУДИНОК «В. НУРИКЪ»**.



АПТЕКА
А. ГАЕВСКАГО и А. ПОПОВСКАГО
 Перевязочные предметы стерилизованные.
 Стерилизованные подножные впромазанные въ
 оловянных ампулах.
 СКЛАДЪ АНЕСТЕЗИРУЮЩАГО СРЕДСТВА
 ДЛЯ ХИРУРГОВЪ и ЗУБНЫХЪ ВРАЧЕЙ
„СНЛОР—АЕТНУЛ“
 Пережиренныя медицинскія мыла по способу
 д-ра УННА.
 Химико-фармацевтическіе и галеновыя препа-
 раты для элтекъ частныхъ, земскихъ, боль-
 ничныхъ и обществен. учреждений,
ПРИ АПТЕКВЪ АНАЛИТИЧЕСКІЙ КАБИНЕТЪ,
 гдѣ производится всякаго рода
 химическій и микроскопическій изслѣдованія.
 15—15—7

Торговый Домъ медицинскихъ товаровъ
„В. Нурикъ“
 ОДЕССА,
 Садовая, 21 уг. Соборной площади.

Собственная фабрика
 медицинской мебели, автоклавовъ, сте-
 рилизаторовъ и т. д.

Полное оборудование лазаретовъ, опе-
 рационныхъ, стерилизационныхъ.

Починка Рентгеновскихъ аппаратовъ и
 микроскоповъ.

Точка, исправленіе и никелировка
 инструментовъ.

Въ виду удорожанія сырья цѣны нѣмнѣ повы-
 шены въ размѣрѣ отъ 10—25%.

1009 5—1

Фото вул. Садової з книги: *100 великих одесситов: [биограф. очерки] / сост.: А. Либин, Н. Маковец. - О.: Optimum, 2009. - 511 с.*[1]



На вул. Софiївській, в безпосередній близькості до Медичного Інституту, послуги з лікування хiрургiчних хворих пропонували в лiкарнi доктора Чаушанського.

Успенській та на вулиці, якої могло б й не бути в нашому місті – Гаванній (а чому – читайте тут) [10]. Саме на Гаванній, 6 Акціонерне товариство «Госмедторгпром» анонсувало свої нові препарати **АДОНЛЕН (АДОНІС), ГИТАЛЕН, ДІГІНОРМ**. Поруч, у будинку № 1М.І. Горбатенко та Г.А.Канунніков радили придбати медичні меблі власного виробництва. До речі, за цією адресою знаходиться Флігель зруйнованої садиби генерального консула Королівства обох Сицилій *Фелікса Де Рібаса*.



ПАМ'ЯТНИК АРХІТЕКТУРИ
 ЦЕЙ БУДИНОК ПОБУДОВАНО У 1819 РОКІ БРАТОМ ЗАСНОВНИКА МОДЕСИ ФРЕЛКСОМ ДЕ РІБАСОМ. У 1820-Х РОКАХ ТУТ ПРОЖИВАЛИ РОДИНИ РАВСЬКИХ ТА ДАВІДОВИХ. ГОСТЯМИ ЦЬОГО БУДИНКУ БУЛИ: О. С. ПУШКІН, АДАМ МІЦКЕВИЧ, КНЯЗЬ М. С. ВОРОНЦОВ, С. П. ТРУБЕЦЬКИЙ ТА ІНШІ ВИДАТНІ ФІГУРИ 19-ГО СТ.

Фармакогнозія – найстаріша галузь медицини, отже, не дивно, що 100 років тому можна знайти рекламні оголошення ліків рослинного та тваринного походження.

Низький рівень гігієни та нездорове харчування сприяли тому, що шлунково-кишкові захворювання стали проблемою тих років. Тому велика частина лікарської реклами початку ХХ століття була орієнтована на відповідні медичні засоби.



З журналу «Практической врачъ» 1904 р.

КАСКАРИНЬ ЛЕПРЕНС (КОРА ЖОСТЕРУ), що активно використовувався у той час у боротьбі з закрепам. За рахунок дешевизни – часто фальсифікувалась, що навіть, було зафіксовано «Циркуляром Управління головного лікарського інспектора № 1431 от 13 февраля 1909 г.»[4]

Поруч з Каскарином – реклама **ГЕМАТОГЕНУ**, який, на початку 20 ст. випускався у вигляді рідини. Окремий акцент в рекламному оголошенні на те, як розпізнати справжній продукт і як уникнути його фальсифікованих підробок.

ГЕМАТОГЕНЪ Д-РА ГОММЕЛЯ.

Очищенный концентрированный гемоглобин (Герм. гос. пат. № 81391 70,0; химически чистый глицеринъ 20,0; ароматическая и вкусовая добавки 10,0 (алкоголь 2%).

— это своей кровобразовательной способности, по содержанию органических соединений железа и как дитетическое питательное и укрепляющее средство для детей и взрослых в случаях общей слабости превосходит все подобные препараты. —

ВЪ ОСОБЕННОСТИ НЕЗАМѢНИМЪ ВЪ ДѢТСКОЙ ПРАКТИКѢ.

Гематогенъ Гоммеля содержитъ изъ себя кровъ абсолютно чистаго гемоглобина, стерилизованнаго, свободнаго отъ находящихся въ крови бактерий, еще и всѣ соли сѣжей крови, въ особенности же столь важная по своей роли фосфорно-натриевы соли (натриевая и калиевая), а равно и не менѣе необходимыя белковыя вещества кровяной сыворотки изъ концентрированнаго, очищеннаго, и не расщепленнаго сыворотки (значитъ неперезвареннаго).

Гематогенъ Гоммеля можетъ быть принимаемъ постоянно, съ самаго года, какъ дитетическое, дополнительное въ ежедневное пищ. средство. Такъ какъ онъ представляетъ собою естественный органический продуктъ, то никогда не появляются какихъ-либо вредныхъ послѣдствій, въ особенности же не бываетъ неизбежнаго при продолжительномъ употребленіи искусственныхъ железныхъ препаратовъ озарма.

Остерегайтесь поддѣлокъ! Предупреждаемъ касательно многочисленныхъ поддѣлокъ нашего препарата, въ особенности же просимъ остерегаться такового съ примесью эфира. Всѣ они просто на просто самая обыкновенная смесь. Гемоглобинъ содержитъ изъ нихъ не въ чистомъ видѣ, а съ примесью продуктовъ гнидѣния (иншуровия кислоты, мочевины, летучія жирныя кислоты, галы и проч.), следовательно въ видѣ — неочищенномъ. Просимъ поэтому Г-да врачей прописывать и требовать всякій разъ именно специално нашъ препаратъ — настоящій ГЕМАТОГЕНЪ ГОММЕЛЯ.

Пробныя качества: безвозмездно и franco къ услугамъ Г-да врачей, желающихъ лично съ опытомъ проверить качество нашего препарата и отмытъ о немъ. Съ требованіями таковыхъ просимъ обращаться въ наше районное депо:

Большая-Охтенская Аптека, ОТДѢЛЕНІЕ ГЕМАТОГЕНЪ. С.-Петербургъ.

Пріемныя дозы на 1 день: Для грудныхъ младенцевъ — 2 чайныхъ ложки съ молокомъ (температура обыкновеннаго питанія); для большихъ детей — 1—2 десертныхъ ложки (безъ примесей); для взрослыхъ — 1—2 столовыхъ ложки съ медомъ (безъ примесей), изъ полу специално вычитено-возбужденнаго дѣйствія препарата.

Продажа во всѣхъ аптекахъ. Цена бутылки 1 руб. 80 коп.

Николай и К^о въ Цюрихъ (Швейцарія).



Въ виду новыхъ попытокъ замѣнить

ИХТИОЛЬ

другими препаратами сѣры, причѣмъ утверждать или пытаются утверждать, что они тождественны съ нашимъ препаратомъ, мы считаемъ нужнымъ предостеречь здѣсь отъ подобнаго рода препаратовъ. Выстъ съ тѣмъ просимъ доводить до нашего свѣдѣнія, если другіе препараты ложно обозначаются названіями ИХТИОЛЬ, Ammonium sulfo-ichthyolicum, Ammonium Ichthysulfonat или какънибудь иначе, съ злоупотребленіемъ нашей маркой Ichthylol, такъ какъ мы намѣрены преслѣдовать за контрафакцію судебнымъ порядкомъ.

Ichthylol-Gesellschaft
Cordes, Hermann & Co.
HAMBURG.

Переслѣдувати в судовому порядку за контрафакцію свого продукту мали намір й виробники відомого **ИХТИОЛУ**. Про це дуже суворо попереджала всесвітньо відома фірма «Ichthyolgesellschaft Cordes, Hermann & Co».

18-19 сторіччя – час активного розвитку фітохімії, відкриття важливих алколоїдів, серед яких – **ХІНІН**. Завдяки плідній праці французьких вчених Кавенту та Й. Пелетьє було налагоджено промислове виробництво «**езуїтського порошку**» (назва кори хінного дерева, що походить від назви Єзуїтського ордену, монахи якого займалися розповсюдженням цього порошку). [14] Серед виробників хінної продукції на початку 20 ст. були об'єднані фабрики хініну Ціммера і Коз Франкфурта-на-Майне, які пропонували свою продукцію на сторінках журналу «Практической Врачъ» в 1903 р.

Vereinigete Chininfabriken
ZIMMER & Co
FRANKFURT a.M.

ФАБРИКА ХИНИНА

Zimmer & Co., Frankfurt a M.

<p>Euchinin обезореченный хининъ.</p> <p>Salochinin противъ neuralgii.</p> <p>Salochin. salic. Antirheumaticum.</p> <p>Aristochin Antipyreticum.</p> <p>Chinaphenin Antipyreticum и anti-neuralgicum.</p>	<p>Eunatrol Cholagogum.</p> <p>Validol analeptic, antihysterical, stomachicum.</p> <p>Drosin противъ золотыя и моче-кислаго діатеза.</p> <p>Fortoin отъ поноса</p> <p>Dymal антисептич. присыпка для ранъ</p>
--	--

○ **ЛИГОЗИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ:**
LYGOSIN - CHININ **LYGOSIN - NATRIUM**
 Antisepticum. Antigonorrhoeicum.

Другія спеціальности: хининныя пилулы, кокаинъ, кофеинъ и пр.
 Проба, литература и прочія подробности къ услугамъ.

Починаючи з кінця 19 ст. медицина досліджує вплив кисломолочних продуктів на організм людини. Зокрема, вивченням кефіру займалися відомі Ілля Ілліч Мечников та фундатор медичного факультету Новоросійського університету Володимир Валеріанович Підвисоцький. За вміст пробіотиків та інших корисних речовин кефір рекомендують пити **КЕФІР** при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової, при ожирінні.



ферментъ кавказскаго кефир-а одна лепешка для превраща-наго коровьяго молока въ ке-рбы лепешкамъ, возможнокрайне-амоприготовление кефира.
—Для Гг. аптекарей особыя цѣны;
манъ, Сычевка, Смоленской губ.

На сторінках журналу «Практический врачъ» за 1904 р. фирма Ф. Лейцмана пропонує придбати **КЕФІРНІ КОРЖИКИ** з метою виготовлення справжнього кефіру вдома.

А пакувалися вони у спеціальні бляшані коробки.

В Одесі завжди свіжий **КЕФІР** можна було скуштувати у Р.Хасензона на вул. Рішельєвській, № 26, про що свідчить реклама в щотижневику «Русский врачъ».



Серед чисельних рекламних оголошень тих років – пропозиції від відомих і в наш час фармацевтичних компаній.

Періодичні медичні видання початку 20 ст. рясніють рекламними об'явами від «Байер», «Шерінг», «Віші», «Рош» та ін.

«Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.»

<p>Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co., ELBERFELD. Фармацевтическое отдѣленіе.</p>	<p>Theocin ТЕОСИНЪ синтетически образованный алкалоидъ чая. Сильное мочегонное. Показаніи: сердечныя водянки, брюшная водянка, при боляхъ почекъ, пока-оце почечной энтеритіи способъ рабо-тати. Приемъ 0,2—0,4 грм. 3—4 раза въ день.</p>	<p>Helmitol ХЕЛМИТОЛЬ Новое усиленное противоглистное средство при боляхъ мочевого пузыря. Показаніи: воспаление мочевого пузыря, почечныхъ лоханокъ, фосфатури, зад-ний передоный уретритъ, уретральные нарывы. Приемъ 1 грм. 3—4 раза въ день.</p>	<p>Аристоксинъ Агуринъ Салофенъ Солянокислый геронинъ Протарголь Дуоталь Желъзистая соматоза.</p>	
	<p>MESOTAN МЕЗОТАНЪ Новый салцилоный препаратъ для мѣст-наго употребленія при ревматическихъ боляхъ. Замѣна Gauthier'оваго масла, совершенно безъ запаха и легко всасы-вается. Прим.: Смазывать съ оливковымъ мас-ломъ и слегка втирать 3 раза въ день.</p>	<p>ASPIRIN АСПИРИНЪ противорейматическое и успокаивающее. Лучшая замѣна салцилоныхъ препара-товъ. Пріятно кислотоваго вкуса, безъ всякихъ неприятныхъ побочныхъ дѣйствій. Приемъ 1 грм. 3—5 разъ въ день.</p>	<p>26—2</p>	

Серед хімічних сполук, представлених компанією «Байєр» - всім відомий **АСПІРИН**(Aspirin). 3 березня 1899 року **АСПІРИН** було внесено в реєстр нових знаків Імперського патентного бюро під № 36433, як новий товарний знак, і став, фактично, офіційною торговельною маркою компанії «Байєр». [13] До речі, спочатку відкриття Аспірину приписувалося Ф.Хоффману – штатному хіміку-досліднику «Байєр», проте, після 1949 року експрацівник компанії Артур Ейхенгрін заявив, що саме він був винахідником й керівником перших клінічних випробувань Аспірину. Ейхенгрін був євреєм, під час Холокосту Другої світової війни був розорений та потрапив до концтабору. Така доля вченого не давала можливості відкрито відстоювати свої права, і, тільки в 1949 році за два тижні до своєї смерті Артур Ейхенгрін зробив сенсаційну заяву, в якій звинуватив Хоффмана в привласненні наукового відкриття і назвав його антисемітом. Історичну справедливість в кінці минулого століття намагався відстоювати шотландський історик фармакології доктор Уолтер Снайдер, який вивчив архіви і з упевненістю заявляє, що автором найпопулярнішого в світі препарату є саме Ейхенгрін. [6] «Байєр» намагається цю заяву спростувати, але судовий позов проти Снайдера не подає.

«Байєр» представляє також ще один винахід А.Ейхенгріна – «протеїнове срібло» – **ПРОТАРГОЛ** (*Argentum proteinate*) – протимікробна, протигрибкова та противірусна активність якого доказана навіть сучасними дослідженнями.

«Roche»

Заснована у 1896 році компанія «Рош» (Roche), вже к 1900 р. опинилася на межі банкрутства, і тільки завдяки завзятій роботі працівника компанії Е. Барелла та його розробці декількох успішних препаратів, «Рош» залишився «на плаву» і згодом став одним з лідерів фармації. Світ побачили такі ліки, як **СІРОЛІН** і **ДИГАЛЕН**, що стали справжніми бестселерами на фармацевтичному ринку та продавалися понад 60 років. Активний розвиток компанії до Першої світової війни дозволили відкрити декілька агенцій «Рош» на території Російської імперії, зокрема в Одесі. [3]



До речі, саме реклама продуктів компанії «Байєр» і «Рош» - найпопулярніша на сторінках медичної періодики початку 20 століття.

Курортна справа відноситься до найбільш древніх видів туристичної індустрії. Цілющі властивості багатьох природних чинників відомі з прадавніх часів. «Дивні» джерела і інші чинники ставали основою лікувальних таємниць храмів, нерідко були предметом релігійного культу. [5]

На пожовтілих сторінках періодичного друку медичних корпоративних видань можна побачити різноманітні оголошення від здравниць та бальнеологічних курортів. Так, активно запрошували лікуватися **грязями в Бердянську** (до речі, пелюди використовували тут з 1902 р.).

Одеський **Бальнео-фізіотерапевтичний інститут (Лермонтовський курорт)** пропонував свої послуги щодо лікування захворювань нервової системи та системи шлунково-кишкового тракту. Свою історію курорт почав з приватного пансіонату І.Л. Трігера, який був розташований в Лермонтовському провулку, звідки й назва. «Фішкою» цього закладу був прилад для виготовлення **вуглекислої (наугеймської) ванни** з натуральною наугеймською сіллю та імпортованою із закордону гряззю «Фанго». [11]

11

ЗИМНИЙ КУРОРТНЫЙ СЕЗОН
НА ОДЕССКИХ КУРОРТАХ В ТЕЧЕНИЕ ЗИМНЕГО СЕЗОНА

ФУНКЦИОНИРУЕТ

БАЛЬНЕО-ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ (ДЕРМОНТОВСКИЙ КУРОРТ)
ДЕРМОНТОВСКИЙ ПЕР. № 2. ТЕЛ. № 19-24; ТРАМВАЙ №№ 4, 5, 17, 23 и 25.

САНАТОРИЙ ДЛЯ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА. СПЕЦИАЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ДЛЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ БОЛЬНЫХ И СТРАДАЮЩИХ РАССТРОЙСТВАМИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ.

АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ПОЛИКЛИНИКА—Присм от 10 час. утра до 4 час. дня. Врачебный осмотр и консультации профессором.

ГИДРОПАТИЯ, МЕСТНОЕ ГРЯЗЕЛЕЧЕНИЕ, УГЛЕКИСЛЫЕ ВАННЫ, ЭЛЕКТРОТЕРАПИЯ, МЕХАНОТЕРАПИЯ (ЦАНДЕРОВСКИЙ ИНСТИТУТ), МАССАЖ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

ТЕПЛЫЕ МРСКІЕ ВАННЫ от 10 часов утра до 4 часов вечера.

ЗИМНИЕ САНАТОРИИ ФУНКЦИОНИРУЮТ с 15 октября по 1 мая.

СДАЧА КОЕК И ВЫДАЧА СПРАВОК:

ОДЕССКОЕ КУРОРТНОЕ УПРАВЛЕНИЕ, ул. Карлова 19, тел. 6-11, 4-89 и 19-06.
БАЛЬНЕО-ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ, Дермونتовский пер. 2, тел. 19-24.

Поряд із вітчизняними курортами, активно анонсувалися і лікувальні установи Європи.

RONCEGNO

Естественный мышьяково-железистый источник взвѣстенъ и употребляется для лечебныхъ цѣлей съ 1856 г. Примѣняется съ превосходнымъ успѣхомъ и круглый годъ также для леченія на дому во всеѣхъ странахъ; рекомендуется многими медицинскими авторитетами при малокровіи, хлорозѣ, заболѣваніяхъ крови, малярии съ ея послѣдовательными состояніями, при кожныхъ, нервныхъ и женскихъ болѣзняхъ, при Basedow'ой болѣзни и т. д.

Продается во всеѣхъ аптекахъ.

Курортъ RONCEGNO (Ст. Valsugana — ж. д.) 535 м. н. у. м.
Минеральныя и все современныя ванны и лечебныя приспособленія.

Grand Hôtel des Bains, первоклассный ресторанъ, 200 комнатъ и салонъ, полный комфортъ, большой тѣнистый паркъ. Ароматный воздухъ, отсутствіе пыли. Музыка. Всякаго рода лѣтній спортъ. Средняя лѣтняя температура 18—22°.

Сезонъ отъ 29 мая до 15 октября.

Проспекты высылаетъ д-ція курорта Roncegno, Южн. Тироль.

Так, італійський курорт **Ронченко (Roncegno)** пропонував термальні і мінеральні ванни та лікувальні води «естественного мышьяково-железистого источника». До речі, розміщення передбачалося в Grand Hotel Des Bains («готелі купалень», де є першокласні ресторани, «великий тѣнистый паркі всякаго рода лѣтній спортъ»), який існує й досі.

Сьогодні цього міста – зустрічі найбільших європейських керівників бізнесу. А до середини 19 ст. - це напівпустошені села, які сильно постраждали від чуми та війн. І так було б, можливо і далі, якби не відкриття німецького лікаря Alexander Spengler (1827 - 1901).

КЛИМАТИЧЕСКІЙ КУРОРТЪ.

1913 г. 31632 посѣтителей, общее число дней пребывания ихъ 1.138201.

DAVOS Посѣщается круглый годъ Швейцарія, Graubünden 1560 н. у. м. Главныя желѣзнодорожная и почтовая станціи: Davos-Dorf, Davos-Platz.

Отличныя успѣхи при лѣченіи *затяжныхъ* катарровъ и инфильтратовъ для *легкихъ*, затяжного катарра, бронхъ, *плеврита* и его послѣдствій, *удушья*, нервныхъ страданій, золотухи, блѣдной немочи, нейрастениі, болотной лихорадки, *Basedow'ой* болѣзни; полезень для выздоравливающихъ.

Справки и проспекты бесплатно через *Verkehrsverein Davos*.

Його «sheer madness idea»зі створення високогірних SPAдовела, що мікроклімат долини цього міста дуже корисний для лікування хворих на легеневу патологію. Мова йде про **ДАВОС**.

Зі сторінок журналу «Русский врач» можна дізнатися, що вже в 1913 році кількість відвідувань цього кліматичного курорту складала понад 1 млн.

До речі, відомий «Острів скарбів» народився саме тут, під час проходження Р.Л.Стівенсоном лікування тяжкої форми туберкульозу легенів.

Абсолютними фізіотерапевтичними новинками того часу дивував та гостинно запрошував до себе швейцарський курорт **БЕАТЕНБЕРГ**. Тут пропонували електричні ванни та вібраційний масаж.



Санаторії в Польщі та Німеччині пропонували лікувати нервові хвороби, психічні розлади, захворювання щитоподібної залози на територіях, розташованих в лісних гушавинах та на берегах рік, в бальнеологічних курортах з «центрального опаленням, ліфтом на всь етажи та центральним опаленням при низькому тиску».

Мінеральні джерела Віши відомі ще за часів Генріха Бурбонського. Але, найбільшу популярність бальнеологічний курорт на березі річки Альє набув після того, як його відвідали вінценосні доньки французького короля Людовіка XV. А грандіозна будівельна кампанія міста почалася після того, як Наполеон III (який лікував прояви спадкової хвороби шлункотермальними водами) перетворив його на свою курортну резиденцію. Тоді, й було закладено новий тон на «модний» напій в Віши – мінеральну воду (замість шампанського).



На початку 30-х рр. 19 ст. було запатентовано мініатюрний продукт – «**ПАСТИЛКИ ВІШИ**», які містили видобуту з термальної води харчову соду. Було доведено їх терапевтичний ефект для поліпшення травлення.

Судячи з оголошення за 1904 р. виробництво пастилок вийшло далеко за межі Франції і на початку 20 ст. їх можна було придбати й на території Російської імперії, більше того, «**ПАСТИЛКИ ВІШИ**» – популярний сучасний смаколик, що й тепер можна купити у сувенірних крамницях.

VITTEL
GRANDE SOURCE
ПОДАГРА
ПЕСОКЪ ВЪ МОЧЪ
ВОСПАЛЕНИЕ СУСТАВОВЪ
 —*—
Сезонъ съ 25 Мая по 25 Сентября.
VITTEL-PALACE, гостинница
 УСТРОЕННАЯ СЪ ВОЛЬШИМЪ КОМФОРТОМЪ
 МНОГОЧИСЛЕННЫЕ ОТЕЛИ и ВИЛЛЫ.
 КАЗИНО-КЛУБЪ-ТЕАТРЪ-
 ВОДОЛЕЧЕНИЕ.

Походження цього воістину цілощого напою — природне джерело з багатовіковою історією, яка сходить до часів римсько-гальських термальних лазень. З 1857 р. термальний курорт у передмісті де Жеремуа розпочинає випуск мінеральної води «**VITTEL**» з самих гір Вогези. В 1903 р. цілющі властивості цієї мінеральної води були визнані на державному рівні. І вже наступного року на сторінках щотижневика «*Практический Врачъ*» можна побачити рекламу «**VITTEL**».

«Боржомі» — мінеральна вода вулканічного походження, якій за природними мірками вже більше 1500 років. Але, як свідчать історичні дослідження, раніше вона використовувалася лише для купання, а не для пиття. А з 1894 року вже існував завод, що розливав воду в промислових масштабах. [8]

МИНЕРАЛЬНАЯ ВОДА **БОРЖОМЪ**

Согласно исследованиям, произведенным в
 клиниках и лабораториях профессоров Г. А. За-
 харькина, М. П. Черникова, А. И. Щербатова, П. И.
 Ковалевского, И. И. Оболенского, Ю. И. Пастернацкого,
 С. М. Васильева, И. П. Савронова, Ю. Родзевича,
 С. I. Зальского, Ив. М. Догеля, В. М. Яковлева,
 Н. Ф. Голубова, Н. А. Заславского, А. П. Физикало,
 Prof. Dr. J. Boas'a, Prof. Dr. Bickele'a и мног. других

ПРИМѢНЯЕТСЯ
СЪ БОЛЬШИМЪ
УСПѢХОМЪ

при ЗАБОЛЕВАНІЯХЪ ЖЕЛУДКА и КИШЕЧНИКА
 (хроническіе катары, обильная кислотъ, секреторныя невроты, изжога),

« **КАТАРРАХЪ ДЫХАТЕЛЬНЫХЪ ПУТЕЙ**
 съ образованіемъ сухой жидкой мокроты и недостаточнымъ отхаркиваніемъ,

« **СТРАДАНІЯХЪ ПЕЧЕНИ**
 (желтушная болезнь, гриппъ въ печени, являющіеся послѣдствіемъ склероза речечного
 сосуда или воспалительнаго сплетеннаго желточка),

« **БОЛЕЗНЯХЪ ПОЧЕКЪ и МОЧЕВЫХЪ ПУТЕЙ**
 (каменная болезнь, хроническое воспаление осадковъ, катары пузыря),

« **ОБЩИХЪ РАЗСТРОЙСТВАХЪ ОБЪЕМА ВЕЩЕСТВЪ**
 съ недостаточнымъ окислениемъ и образованіемъ индоломическихъ продуктовъ, сопровождающихся
 подагрой, мочевою диатезою, каменной болезнью, сахарною болезнью, ожирѣніемъ и трихическимъ ревматизмомъ,
 хазъ, гипертерія, гипертанзія и бромиднаго хазъ, висцеру, скарлатина, ангина, проказа, сперма, и т. д.

для ОБЛЕГЧЕНІЯ ПРИЕМА и УСВОЕНІЯ МНОГ. ЛЕКАРСТВЪ.

Иллюстрированную брошюру о минеральной
 водѣ Боржомѣ съ объясненіемъ спосо-
 ба употребленія и анализомъ высылать
 бесплатно

торговый домъ
Б. ПАСКОЛЬСКИЙ
 С.-ПЕТЕРБУРГЪ, Невскій, № 27.

Отже, й не дивно, що в журналі «*Русскій Врачъ*» за 1909-1914 рр. друкувалися рекламні оголошення цілощого мінерального напою.

На сторінках медичної періодики тих років можна побачити й дуже унікальні об'єкти, наприклад, про продаживина, коньяку або какао.

Так, відоме свого часу загальнозміцнююче вино «**СЕН-РАФАЕЛЬ**» активно рекламувалося як вино аптечне. Рекламна брошура з газети «*Практический врач*» за 1904 р. стверджувала, що цей напій «*улучшает нравственное и эмоциональное состояние больных, что способствует их выздоровлению*». Лікарі прописували видужуючим після важких хвороб, інколи навіть дітям і анемічним панночкам. В Києві у середині 19 ст. був навіть такий собі фанат «*передової французької школи винолечения*»[2], в аптеці якого й можна було придбати цей корисний нектар.



Незвичайним було побачити на обкладинках медичних видань й рекламу **НАТУРАЛЬНОГО КОНЬЯКУ** тов-ва «Н.Л.Шустовъ съ Сыновьями».

Цікаво, що у 1900 році зразки коньяку були **анонімно** відправлені на Всесвітню виставку до Парижа, де Шустови отримали Гран-прі і стали **єдиними нефранцузькими** виноробами, яким дозволили на етикетках писати слово «cognac». Додали деякі нотки авантюризму Шустови й до реклами свого продукту. Так, "вони наймали людей, які їхали до Франції і там в ресторанах вимагали подати їм коньяк "Шустов".

Коли виявлялося, що такого напою в меню немає, клієнти влаштовували скандал. Після таких випадків власники ресторанів стали замовляти одеський коньяк".[12]

Не можна відмовити у креативності, навіть, у шокуючій креативності, рекламодавцям компанії *Конрада Ван Гутена*. «Шоколадному магнату» того часу, який активно намагався довести корисні властивості **КАКАО** та завоювати свою частину ринку, прийшла на думку альтернативна спроба достукатися до покупців унікальним візуально-вербальним спектаклем.

Так, злочинець, засуджений до страти, викрикнув, стоячи на ешафоті, в натовп: «Купуйте **какао Ван Гуттена!**» Зробив він це в обмін на солідну суму від виробника какао для своїх спадкоємців.



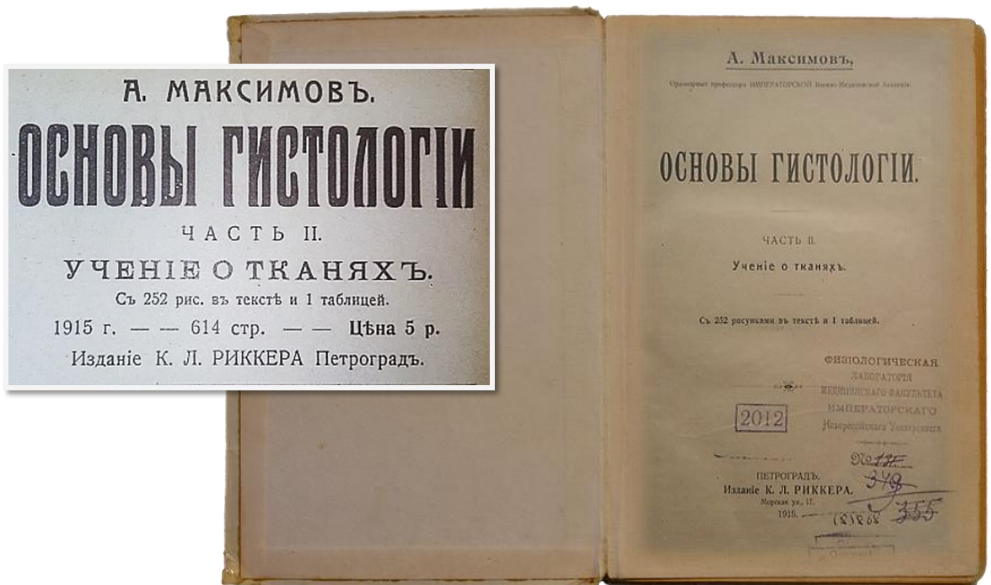
Буквально наступного дня Ван Гуттен, став одним з найвідоміших людей, його ім'я друкувалося у всіх газетах, а какао вмить розкуповувалося з прилавків. Весь Амстердам обговорював цей волаючий випадок – пані розмовляли про це в літературних салонах, а газети пістрявили заголовками, підраховуючи гроші, які компанія Ван Гуттена заплатила нещасному. Ну а сторинки багатьох видань (зокрема й медичних) рясніли різноманітними оголошеннями **КАКАО ВАН ГУТТЕНА**, підкреслюючи корисність цього порошку. [9]

Вдосконалення рекламних оголошень – запорука вдалої реалізації товару. Дотрималися цього правила й виробники реклами тих часів, роблячи *ключові словесні форми* об'яв максимально інформативними та корисними для розширення аудиторії покупців.

Поруч із посиланнями на «авторитети», рекламні слогани часто використовували цілком «побутові» аргументи: так, **МНОГОВИДНИЙ ЭЛИКСИРЪ ИВОНЪ** «рекомендований медичними знаменитостями Парижа», **ГЕМАТОГЕН д-ра ГОММЕЛЯ** «незамінний в дитячій практиці», **АСТЕРОЛ** «не псує інструмент», **ПРОТИЛІН** «так само важливий для людини, як суперфосфат для рослин», а вино **СЕНЬ-РАФАЭЛЬ** – «лучший друг желудка» і «превосходно на вкус».

Цікаво було знайти на сторінках періодики тих часів анонси *видавань медичної літератури*. Слід зазначити, що багато з цих видань досі дбайливо зберігаються у фонді нашої бібліотеки. Ось, деякі з них:





Цією короткою розповіддю, спираючись на рекламні матеріали періодичного друку, ми спробували розповісти, яка саме фармацевтична продукція була найбільш визнаною, які фармфірми вже тоді були представлені на ринку, де можна було отримати належну медичну допомогу. Ще більше цікавих оголошень у незвичайній віртуальній виставці «Фармпромощин на початку ХХ ст.».

Література

1. 100 великих одесситов: [биогр. очерки] / сост.: А. Либин, Н. Маковец. – Одесса : Optimum, 2009. – 511 с.
2. Аптечное вино. – Режим доступа : <https://www.gorodkiev.com/aptechnoe-vino.html>
3. Аржанов Н. П. Русский проект “Рош”: “Серебряный век” рекламы препаратов фирмы в корпоративной медицинской периодике / Н. П. Аржанов // Провизор. – 1999. – № 10. – Режим доступа : <http://www.provisor.com.ua/archive/1999/N10/arganov.php>
4. Аржанов Н. П. Фальсификация лекарственных средств — истинная и мнимая. Подпольные фабрики и дилерские сети / Н. П. Аржанов // Провизор. – 2000. – № 15. – Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua/archive/2000/N15/arganov.php>

5. Борисова А.В. История развития санаторно-курортного дела в России / А.В.Борисова, Ю.Ю. Иерусалимский // Современные проблемы сервиса и туризма. – 2009. – №3. – С.31–34. – Режим доступа : http://tourlib.net/statti_tourism/borisova2.htm
6. Вайсман Тания Непризнанный изобретатель аспирина Артур Эйхенгрин / Т. Вайсман. – Режим доступа : <https://grimnir74.livejournal.com/11041706.html>
7. Дома Руссова больше не будет. Вместо него власти «дарят» городу международный конгресс-холл // ODESSADAILY. – Режим доступа : <http://odessa-daily.com.ua/news/doma-ryssova-bolwe-ne-bydet-id23975.html>
8. История «Боржоми». – Режим доступа : https://www.borjomi.com/int_ru/water/history/#1
9. От какао не «на бобах». – Режим доступа : <https://yarodom.livejournal.com/708429.html>
10. Котельникова М. Гаванная в Одессе: улица, которой не должно было быть / М. Котельникова // Лоция. – Режим доступа : <https://lotsia.com.ua/article/gavannaya-v-odesse-ulica-kotoroy-ne-dolzhno-bylo-byt?fbclid=IwAR1MjP6CenL5UA0toS7wC239SoaTDrr0adLLXxJvKiVbJKFFCLNWn8iYmo>
11. Открытие Лермонтовского морского курорта // Одесские новости. – 1914. – № 9376. – 9(22) июня. – Режим доступа: <http://viknaodessa.od.ua/old-photo/?lermontovskij-sanatorij-1917>
12. Серова, Валерия История рекламы: ради спроса — пистолет в театре и летающие консервы / В. Серова, М. Полина // Сегодня. – 2017. – 14 нояб. – Режим доступа : <https://www.segodnya.ua/lifestyle/fun/istoriya-reklamy-radi-sprosa-pistolet-v-teatre-i-letayushchie-konservy-1069797.html>
13. Становлення міжнародної компанії (1881–1914) : [Історія Байєр]. – Режим доступу : <http://www.bayer.ua/about/history/18811914/>
14. Сятиня, Михайло Л. Історія фармації : Навч. посібник для вищ. навч. закладів / М.Л. Сятиня. – Львів : [б. в.], 2002. – 657 с.
- Улицы Одессы: Княжеская. – Режим доступа : <https://od.vgorode.ua/news/obzory/301048-ulytsy-odessy-kniazheskaia>

Tim Carter¹, John G. Williams, Stephen E. Roberts *Norwegian Centre for Maritime and Diving Medicine; Haukeland University Hospital, Norway; Medical School, Swansea University, Swansea, United Kingdom.* **CREW AND PASSENGER DEATHS FROM VESSEL ACCIDENTS IN UNITED KINGDOM PASSENGER SHIPS SINCE 1900. Abstract** Background: There is very limited systematic analysis of the causes and consequences of maritime accidents across the whole passenger sector during the twentieth century either in United Kingdom (UK) or in other maritime nations, but some of the larger events have been the subject of detailed investigations that led to improved safety measures. In recent years, there has been increased attention to the analysis of passenger ship accidents, especially in relation to the two now dominant markets: vehicle/passenger ferries and cruise ships. Materials and methods: Long-term trends since 1900 in passenger and crew deaths on UK seagoing passenger ships that have sustained a maritime accident, as defined by Lloyds Register, have been collated and analyzed. Results: Over the course of the 20th century, there has been a continuous fall in the number of incidents and in their severity. This may be a reflection of improved vessel safety, however the scale and nature of UK passenger shipping has also changed markedly over the period. Conclusions: In addition to the reducing frequency of deaths it is apparent that the majority of fatalities in both crew and passengers came from a very small number of major events during the study period. Although there has been no major disaster involving a UK passenger ship in the last 30 years, major casualties with heavy loss of life continue in the world passenger fleet, in recent years involving flags such as Greece, Indonesia, Italy, Panama and The Philippines.

Key words: passenger ships, deaths, United Kingdom, maritime casualties, fire, collision, foundering,

(Int Marit Health 2019; 70, 1: 1–10)

Sukati Suriyan, Kanlaya Haruethaikan, Roopngam Evelyn Piyachat; *School of Allied Health Sciences, Walailak University, Nakhon Si Thammarat, Thailand; Maha Chakri Sirindhorn Clinical Research Centre Under the Royal Patronage, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand Department of Clinical Immunology, Faculty of Medical Technology, Western University, Kanchanaburi, Thailand.* **A SURVEY OF JELLYFISH STING KNOWLEDGE AMONG THAI DIVERS IN THAILAND. Abstract** Background: In tropical regions, jellyfish envenomation is a persistent hazard for people who spend time in the sea. Jellyfish stings can be dangerous, and among the people who face the greatest risk are scuba divers. This study therefore sought to determine the level of knowledge divers in Thailand have about the threat of jellyfish envenomation. Materials and methods: In April 2018, a total of 238 divers responded to a questionnaire, thereby providing data for further statistical analysis. Results: The findings revealed that 31.91% of the study participants cited jellyfish stings as their most frequently encountered injury, with 68.09% having personal experience of the problem, or having seen others injured by jellyfish. However, 34.03% of the sample respondents believed their own level of knowledge to be “low” or “none”. The mean score was 71%, which can be considered satisfactory, but the scores for items concerning the recognition of signs of envenomation and items about first aid responses (52.74% and 59.13%, respectively) were not acceptable. Conclusions: Divers frequently experience jellyfish stings, and diving personnel were highly rated for their knowledge in this area. However, very few were fully confident in their first aid capabilities, and therefore it can be argued that it is necessary to improve the level of medical education and to provide training to eliminate this weakness.

Key words: divers, jellyfish sting, knowledge, medical education

(Int Marit Health 2019; 70, 1: 11–16)

Joanna Szafran-Dobrowolska, Marcin Renke, Maria Jeżewska *Department of Occupational, Metabolic and Internal Diseases, Medical University of Gdansk, Poland.* **Is IT WORTH TO CONTINUE TO ANALYSE THE FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK AMONG THE SAILORS? REVIEW OF LITERATURE. ABSTRACT** Background: Cardiovascular diseases are still the most common cause of death from natural causes among

seafarers. The aim of the study was to determine which of the cardiovascular risk factors listed in the current recommendations of the European Society of Cardiology occur among seafarers. Materials and methods: The paper is a review of literature from PubMed Database. Results: Based on conducted analysis of over 31 papers high prevalence of classic and other cardiovascular risk factors among seafarers was proven. The most common risk factors among off-shore workers are overweight and obesity (over 64%); moreover, these factors occur more often among seafarers than in the general population. Also hypertension, smoking, type 2 diabetes and unfavourable lipid profile were present more often in this occupational group. In the analysed studies attention was also paid to factors often overlooked in risk assessment such as mental and inflammatory illnesses, unfavourable working conditions and psychological burden. Conclusions: Seafarers have a higher cardiovascular risk because, among other things, the prevalence of “old and new” risk factors among them is higher than in general population.

Key words: cardiovascular risk, seafarers, ischaemic heart disease, hypertension, stroke

(Int Marit Health 2019; 70, 1: 17–21)

Hansa Premmaneesakul¹, Pornchai Sithisarankul, *Naval Medical Department, Maritime Medicine Residency Training Centre, Thailand Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand* **TOXIC JELLYFISH IN THAILAND.** Abstract Jellyfish stings are common in Thailand. Stings can range from mild skin irritation to severe systemic symptoms resulting in death. Jellyfish envenomation is becoming an important public health concern. The lethal box jellyfish and bluebottle jellyfish are found on the Gulf of Thailand and Andaman coasts, but there are still misconception and mismanagement of these types of severe stings. Prevention and awareness of jellyfish stings are important, as well as knowledge and first aid management of severe envenomation. Educational programmes should be provided to locals including school children, teachers, hotel and tour operators, and medical staff. This will greatly reduce the morbidity and mortality associated with fatal stings.

Key words: jellyfish, bites and stings, Chironex, Physalia, jellyfish venom

(Int Marit Health 2019; 70, 1: 22–26)

Nebojša Nikolić¹, Roger Nilson, Spike Briggs, Arne J. Ulven, Agnar Tveten, Simon Forbes, Carmen Vaz Pardal, Lucas Viruly, Rob Verbist. **A MEDICAL SUPPORT IN OFFSHORE RACING — WORKSHOP ON MEDICAL SUPPORT FOR OFFSHORE YACHT RACES, TELEMEDICAL ADVICE SERVICE (TMAS), 1–2 December 2018, London, United Kingdom.** Abstract The safety and health of sailors offshore is of major concern. World Sailing (WS) and International Maritime Health Association (IMHA) are taking seriously the potential dangers to the safety and health at sea. By the nature of their sport, the sailors racing in offshore racing environment can be exposed to injuries and other health problems that can endanger their lives. Being aware of the potential dangers caused by the distance from onshore health facilities and lack of professional help on board, IMHA and WS decided to support the activities that are leading to the enhancement of safety and health protection on board. With common initiative, joint Workgroup on Medical Support in Offshore Racing has been formed and the series of workshop organised. The WS/IMHA Workgroup on Medical Support for Offshore Yacht Races previously reached consensus on the common competences and learning outcomes for medical training for offshore racing. In addition, the Workgroup has also set standards for required medical kit inventory for yachts participating in the various categories of offshore yacht races. Documents were both approved by WS Medical Commission and the IMHA Board. Fourth workshop on Medical Support for Offshore Yacht Races was held in London, United Kingdom, 1–2 December 2018 and workgroup reached consensus on the standards for availability of Telemedical Advice Services (TMAS) for the various categories of offshore yacht races held under the authority of WS. This position paper sets out how the TMAS should be integrated with the practical usage of medicines and medical equipment on board offshore racing yachts. In addition, this position paper also sets out how the level of medical training integrates with appropriate use of the TMAS. Overall, the three WS/IMHA position papers on the triad of medical inventories, medical training and TMAS, are aimed at providing the best possible medical care on offshore racing yachts, by fully integrating each part of the triad of medical support.

Key words: sailing, offshore races, telemedical advice, medical kit Int Marit Health

Rosanda Mulić, Dean Sumić. **REQUEST FOR PROFESSIONAL MEDICAL AID ON BOARD OCEAN-GOING SHIPS IN THE REPUBLIC OF CROATIA** Abstract Despite modern ship technologies, high-quality crew accommodation and exceptional communications, the absence of a doctor on board presents an issue in terms of the timely, adequate and efficient response to acute health disorders and life-threatening injuries. A serious health condition of an injured or sick person, insufficient medical knowledge of the on-board officers, inadequately equipped ship's infirmary, or scarce supply of medicines are among the typical reasons for requesting professional shore-based medical assistance. This can be achieved by requesting Radio Medical Advice or by activating air-borne medical assistance, i.e. bringing a doctor by helicopter or by Medical Evacuation, i.e. transferring the ill or injured person to the shore medical institution. The Maritime Telemedical Assistance Services are available across the world. They use all the technical possibilities available, including e-mails and very widely used photo and video attachments as well as the emergency real-time live videos. In on-board practice, the most common solution is to use medical advice over the radio (through terrestrial or satellite networks). This paper discusses the ways of requesting professional medical advice or aid on board ocean-going merchant ships in the Republic of Croatia.

Key words: radio-medical advice, medical evacuation, maritime transport

(*Int Marit Health* 2019; 70, 1: 42–46)

Kim Olavi Kaustell¹, Tiina Elina Anneli Mattila¹, Anssi Ahvonen¹, Risto Heikki Rautiainen.- *Natural Resources Institute Finland (Luke), Helsinki, Finland; University of Nebraska Medical Centre, Omaha, NE, USA.* **OCCUPATIONAL INJURIES AND DISEASES IN FISH FARMING IN FINLAND 1996–2015.** Abstract. Background: The agriculture, forestry and fishing industry sector has high rates of occupational injuries. Fishing has globally particularly high occupational fatality rates, but injuries and illnesses to people working in its sub-sectors, aquaculture and fish farming, are not well understood. Materials and methods: This study characterised injuries and occupational diseases to fish farmers and people employed on fish farms in Finland using national employment and accident insurance (workers' compensation) data. Results: A total of 392 injuries and 18 occupational diseases were compensated during 1996 to 2015 to fish farmers and people employed on fish farms in Finland. The average injury rate was 3.2 injuries per 100 employed persons with no significant trend over time. Two of the injuries were fatal. Injured persons were primarily male (87.2%), in 45–54 year age group (39.1%), and working in coastal areas (49%). Common injury characteristics included: incident type: slips, trips, and falls (37%); location: building, structure or ground level surface (28%); injured body part: hand or finger (25%); type of injury: dislocation, sprain, strain (35%); and lost worktime: 1 to 2 weeks (26.9%). Seven out of 18 occupational diseases occurred to women, most resulting in cumulative trauma from fish processing. Conclusions: The injury rate in fish farming corresponds to rate in all industries combined in Finland, and is higher than the rate in available Nordic statistics on fish farming. Fish farming injuries could be reduced further by slip resistant surfaces, protection of hands and fingers and ergonomics in processing.

Key words: aquaculture, occupational injuries, occupational diseases

(*Int Marit Health* 2019; 70, 1: 47–54)

Sabrina Pillai¹, Viktor E. Bovbjerg¹, Amelia Vaughan¹, Kaety R. Jacobson, Laura N. Syron¹, Laurel D. Kincl¹ *Oregon State University, Corvallis, Oregon, United States Oregon Sea Grant, Oregon State University Lincoln County Extension, Newport, Oregon, United States.* **DUNGENESS CRAB FISHERMEN PERCEPTIONS OF INJURY CAUSATION AND FACTORS IN STAYING SAFE** Abstract Background: Commercial fishing is a hazardous occupation in the United States (US). Injury surveillance data relies heavily on US Coast Guard reports, which capture injuries severe enough to require reporting. The reports do not incorporate the fishermen's perspective on contributing factors to injuries and staying safe while fishing. Materials and methods: We conducted a pre-season survey of Dungeness crab fishermen during 2015 to 2016. Community researchers administered surveys to fishermen. Respondents reported their opinions about factors contributing to injuries and staying safe, which were grouped into

similar themes by consensus. Descriptive statistics were calculated to explore the number of injuries, crew position, age, and years of experience. Chi-square tests compared perceptions of injury causation, staying safe, and other factors. Results: Four hundred twenty-six surveys were completed. Injury causation perceptions were sorted into 17 categories, and staying safe perceptions were sorted into 13 categories. The most frequently cited causes of injury were heavy workload (86, 21.9%), poor mental focus (78, 19.9%), and inexperience (56, 14.3%). The most frequently cited factors in staying safe while fishing were awareness (142, 36.1%), good and well-maintained fishing gear/vessel (41, 10.4%), and best marine practices (39, 9.9%). Opinions were not significantly associated with experiencing an injury in the past while fishing, but some opinions were significantly associated with crew position, age, and years of experience. Conclusions: The perceptions of fishermen can be evaluated further and incorporated into training or intervention development. The fishermen-led approach of this project lends itself to developing injury prevention strategies that are effective, realistic and suitable. The resources available at FLIPPresources.org, such as informational sheets for new fishermen, sample crew agreements, and first aid kit resources, supply workers in this fishery with real solutions for issues they identified through their survey responses.

Key words: fisheries, wounds and injuries, occupational health, community-based participatory research

(Int Marit Health 2019; 70, 1: 55–60)

Nikola Georgiev Shopov *Military Medical Academy, Centre of Military Medical Expertise Aero and Maritime Medicine, Varna, Bulgaria.* **STUDY OF THE CHANGES IN RESPIRATORY FUNCTION IN SELF-CONTAINED UNDERWATER BREATHING APPARATUS DIVERS** Abstract Background: The objective was to investigate the respiratory function of professional divers by conducting spirometry and to compare the data obtained with those of non-divers. Materials and methods: This study involved 52 military divers who carried out dives at small and medium depths using a self-contained underwater breathing apparatus (SCUBA) with open-circuit regulators attached to a mouthpiece. The control group consisted of 48 persons from deck commands with similar physiological characteristics and lifestyle that were not divers and had never been under increased pressure. Results: It was found that, compared with non-divers, the spirometry parameters of the divers are characterised by higher values of forced vital capacity (FVC) of the lungs ($p = 0.02$), but significantly lower values of the mid-expiratory flow (MEF) parameters: MEF25 ($p = 0.06$), MEF50 ($p = 0.04$), and MEF75 ($p = 0.01$), as well as for the ratio of forced expiratory volume in 1 second (FEV1) to forced vital capacity (FEV1/FVC; $p = 0.001$) and MEF25–75/FVC ratio ($p < 0.001$). Conclusions: Hyperoxia, gas decompression bubbles, hypothermia, mouth-breathing dry, cold, compressed air, and other factors accompanying the diving activity are capable of initiating damage to the airways, which is reflected in characteristic changes in spirometry. The pattern of these changes is consistent with small airway obstruction and they could be related mostly to diving activities.

Key words: spirometry of divers, airway injuries in divers, respiratory function

(Int Marit Health 2019; 70, 1: 61–64).

Anna Kuna¹, Michał Gajewski, *Department of Tropical and Parasitic Diseases, Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk, Poland; Outpatient Clinic of Hepatology, Voivodship Hospital, Szczecin, Poland.* **MALARIA VACCINE FOR TRAVELLERS — WHERE ARE WE NOW?** ABSTRACT The authors present a short summary of the current state of malaria vaccine development and the perspectives for the availability of a malaria vaccines for travellers from non-endemic countries. There is currently no commercially available malaria vaccine for travellers. The efficacy of the RTS,S/AS01 vaccine is limited and differs dramatically from the effects of other vaccines administered in travel medicine. In the current recommendations, the use of repellents is deemed the most important measure to prevent malaria infection, and in the high-risk destinations, chemoprophylaxis is strongly advised. Many questions in malaria vaccinology remain unanswered.

Key words: malaria, communicable disease control, protozoan vaccines, travel-related illness

(Int Marit Health 2019; 70, 1: 65–67)

Stefania Scuri, Fabio Petrelli, Iolanda Grappasonni, Marzio Di Canio, Andrea Saturnino, Fabio Sibilio, Francesco Amenta, *University of Camerino, School of Medicinal and Health Products Sciences, Camerino, Italy; Research Department, International Radiomedical Centre (CIRM), Rome, Italy.* **FOOD SAFETY ON BOARD TANKERS. RESULTS OF ANALYSIS FROM ‘HEALTHY SHIP’ PROJECT.** Abstract Background: Microbiological monitoring of surfaces used for food preparation, as required by the Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) plan, is important in risky conditions as those observed in the kitchens of ships. Limits to introduce a classification of risk levels and methods to adopt in conditions as those occurring in tankers have not been investigated. This paper presents the results of the “Healthy Ship” project on HACCP monitoring of surfaces used in food preparation on Italian flag tankers. Materials and methods: Microbiological monitoring was carried out on 19 tankers between 2013 and 2017. Food handlers were also trained on board ship according to HACCP standards. Contact plates (ISO 18593:2004 compliant) were used to determine the colonies and bacterial charge according to the Wirtanen and Salo’s method. Results: A total of 1074 samples, 108 before the first course, 168 after the first course, 390 during the period of refresher (2015–2016), and 408 after the refresher training, were obtained from the three main kitchen surfaces: the worktop, cutting board, and kitchen sink. A good level of hygiene was observed in 56.9% of all samples, 0.1% were classified as adequate, and the remaining 43% as poor. The highest contamination was observed on the cutting board and kitchen sink and involved the total aerobic count. The only surface with inadequate levels of hygiene was the worktop. A reduction of contaminated samples was noted after training. Conclusions: Our results suggest that continuous training should be provided for personnel responsible for handling foodstuffs on board ships.

Key words: microbiological surveillance, food-handling, seafarers, HACCP, food hygiene, food safety

(Int Marit Health 2019; 70, 1: 68–75)



18 травня 2019 року після тривалої хвороби на 74-му році пішов з життя відомий український біохімік та фармаколог, член-кореспондент НАМН України, головний вчений секретар НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Юрій Іванович Губський.

Ще з шкільних років Юрій Іванович постановив собі за мету присвятити життя дослідженням у галузі біохімії, біофізики та молекулярної біології, застосування фізико-математичних і фізико-хімічних концепцій і методів у медицині та біології. Ще під час навчання на медико-біологічному факультеті 2-го Московського медичного інституту ім. М.І.Пирогова у Харківському медичному інституті, на механіко-математичному факультеті Харківського державного університету та на лікувальному факультеті Київського медичного університету ім. О.О. Богомольця Юрій Іванович розпочав наукові дослідження за науковим керівництвом видатного українського біохіміка, одного з перших учнів академіка О.В.Паладина члена-кореспондента АН УРСР А.М.Утевського.

Все життя Юрій Іванович присвятив науці. Він активно займався науково-педагогічною роботою, його пріоритетними розробками є дослідження, присвячені біохімічним механізмам некротичної та апаптоїтичної загибелі клітин печінки та головного мозку при токсичному пошкодженні ДНК, квантовій біохімії та квантовій фармакології антиоксидантів фенольної структури та похідних N-гетероциклів, молекулярним та патофізіологічним механізмам розвитку больового синдрому.

В останні роки Ю.І. Губський займається питанням використання новітніх біомедичних технологій в паліативній і хоспісній медицині, організація системи та служби паліативної допомоги населенню в Україні, пошуком нових фізіологічно активних сполук із знеболувальною активністю та вдосконаленням нормативної бази застосування опіоїдних анальгетиків в паліативній онкології.

Під науковим консультуванням і керівництвом Ю.І.Губського підготовлено 17 докторських та 13 кандидатських дисертацій з фармакології, токсикології та медичної біохімії.

Юрій Іванович автор понад 650 наукових робіт - статей, монографій, довідників та підручників для вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів України.

Ми співчуваємо рідним та близьким Юрія Івановича і пишаємося знайомством та можливістю працювати з ним, навечно запам'ятаємо чудову людину та видатного вченого

Подведены итоги конкурса на лучшую статью 2018 года, объявленного редакцией журнала «International Maritime Health».

Ниже приводятся подробности об участниках и победителях

THE BEST INTERNATIONAL MARITIME HEALTH SCIENTIFIC ARTICLE OF THE YEAR 2018

The “IMH Scientific Article of the Year” recognizes the best and most relevant peer-reviewed, scientific work in maritime medicine and adjacent fields, published in the prior calendar year in the International Maritime Health. Scientific Committee of five members selects the winner from nominated candidates. Nomination is free to all, including the Scientific Committee itself. The first Scientific Committee was appointed by the IMHF Management Board. Committee The members of the Committee for the 5 years 2018–2023: • Prof. Henrik Lyngbeck Hansen; Chair — CMHS University of Southern Denmark, Denmark • Prof. Eilif Dahl — Norwegian Centre of Maritime Medicine, Haukeland, University Hospital, Bergen, Norway • Prof. Nebojsa Nikolic — Faculty of Medicina, University of Rijeka, Croatia • Prof. Marcus Oldenburg — Department of Maritime Medicine, Institute of Occupational and Maritime Medicine (ZfAM), University of Hamburg, Germany • Dr. Brice Lodde — Laboratoire d’Etudes et de Recherche en Sociologie (LABERS), Sociology, European University of Brittany, Brest, France

NOMINEES 1. Antonio Roberto Abaya, Jose Jaime Lorenzo De Rivera, Saren Roldan, Raymond Sarmiento. *Does long-term length of stay on board affect the repatriation rates of seafarers?* International Maritime Health 2018; 69(3): 157–162, doi: 10.56.03/IMH.2018.0025. Two votes

2. Christopher James Taylor. *Gastroenteritis outbreaks on cruise ships: are sanitation inspection scores a true index of risk?* International Maritime Health 2018; 69(4): 225–232, doi: 11.5603/IMH.2018.0037. Two votes

3. Stephen E. Roberts, Tim Carter. *Causes and circumstances of maritime casualties and crew fatalities in British merchant shipping since 1925.* International Maritime Health 2018; 69(2): 99–109, doi: 10.5603/IMH.2018.0015.

The Winner. Two equivalent prizes

1. Antonio Roberto Abaya, Jose Jaime Lorenzo De Rivera, Saren Roldan, Raymond Sarmiento. **DOES LONG-TERM LENGTH OF STAY ON BOARD AFFECT THE REPATRIATION RATES OF SEAFARERS?** International Maritime Health 2018; 69(3): 157–162, doi: 10.56.03/IMH.2018.0025. Abstract Background: The length of seafarers’ contract has undergone scrutiny regarding the health, welfare, and fatigue of the crew. This study investigates whether a stay of more than 200 days can increase the risk of medical repatriation among Filipino seafarers. Materials and methods: We reviewed the number of medical repatriations from January 2014 to December 2016, specifically those who were repatriated after more than 200 days on board. We used WHO ICD-10 classification to categorise diseases and medical events that cause the repatriation, and classified them under “Injury” or “Illness” as defined by the Occupational Injury and Illness Classification Manual. We also separated those who worked on cargo vessels as well as those who worked on passenger ships. We requested for the total number of seafarers who worked longer than 200 days on board. After calculating a repatriation rate for this specific group of long-term workers, we then compared this with a previous study. Chi-square analysis and regression analysis were applied to analyse the data comparing the passenger versus cargo ships repatriation rates. Results: There were a total of 840 cases of long-term repatriations in this study for the 3 year period. The total number of crew who had stayed for more than 200 days was 51,830. The different causes of repatriation are presented. Repatriation rates are also shown and a study of the regular stay and long term contracts are also compared. Conclusions: There are various disease entities significantly higher in the long term work group. We offer some possible explanations for some of these differences in repatriation rates. This data could be useful in planning of schedules, work hours and contracts as well as the prevention of disease in seafarers.

Key words: maritime health, medical repatriation, seafarers

2. Christopher James Taylor. ***GASTROENTERITIS OUTBREAKS ON CRUISE SHIPS: ARE SANITATION INSPECTION SCORES A TRUE INDEX OF RISK?*** International Maritime Health 2018; 69(4): 225–232, doi: 11.5603/IMH.2018.0037. Abstract Background: The utility of cruise ship sanitation scores as indicators of future gastroenteritis outbreak was investigated by means of a 5-year review of inspection scores and outbreaks of gastroenteritis as reported under the Vessel Sanitation Programme of the United States Public Health Centers for Disease Control. Materials and methods: Between 2012 and 2017 a total of 1197 inspections were published online, with a mean score of 95.7 out of 100. During the same interval there were 50 separate outbreaks of acute gastroenteritis. Results: No significant difference was found between pre-outbreak inspection scores, mean 96.4, and inspections that were not followed by an outbreak, mean 95.1 ($z = 0.81$, $p = 0.42$). Conclusions: This study shows that the current format of the inspection audits carried out under the Vessel Sanitation Programme generates scores that have no prognostic value with regard to future outbreaks of gastroenteritis on board cruise ships. Key words: acute gastroenteritis, outbreak, Vessel Sanitation Programme, United States Centres for Disease Control and Prevention, cruise ships, norovirus.

CONGRATULATIONS!

- Авраменко Н. В. 3(141)
 Агафонов В. М. -3(63)
 Андреев В. В.- 3(17)
 Антонюк В.В. --2(41)
 Артьоменко В.В. – 1(108)
 Бабов К.Д. -1(29), 2(12)
 Бабієнко В. В. – 3(45)
 Бадьин И.Ю. – 2(60)
 Баженова Н.М. - 4(55)
 Барковський Д.С. – 2(17)
 Батіг В. М. -1(58)
 Бахмуцан О.Ю. - 4(4)
 Белобров Е. П.-1(4), 3(17)
 Белоклицкая Г.Ф. – 2(48)
 Берлінська Л.І.-1(108)
 Бліхар О.В. -. – 2(27)
 Бобрик Л.М.- 1(29)
 Бойчук Т. М.- 3(102)
 Борієнко О.І- 4(4)
 Босенко К.В. - 4(61)
 Бочарова В.В. --2(32)
 Бугайцов С. Г. – 1(101), 2 (55), 3(95)
 Будьонний П.В. – 2 (6), 4(31)
 Бурмака Р.Е.– 1(29)
 Валігура М.С. - 4(69)
 Волянська А. Г. - 4(44)
 Верещатіна О.І. - 4(10)
 Герасименко О.А. -1(9)
 Гоженко А. І. -3(102, 116)
 Голикова В. В. – 3(24)
 Голубятников М. І.- 3(45), 4(4)
 Горголь К.О. -2(48)
 Горша О. В. -2(66)
 Гриценко Г. С. -3(88)
 Давиденко І. С. – 3(109)
 Деньга О.В. - -2(32)
 Дереза К. О. -3(63)
 Добровольська О. О. / Добровольская Е.А.-
 1(94), 4(76)
 Єремєєва Н. В. – 3(45)
 Єрмоленко Т.О. – 1(94)
 Єфременко Т. О. -3(13)
 Задорожний О.А.- 2(22)
 Задорожна О.Б.- 2(22)
 Залізник Т. О. -3(63)
 Згура А.Н. – 4(86)
 Зубачик В.М. - – 2(75)
 Иванова С. А. – 3(17)
 Ігнат'єв О. М. /Игнат'ев А.М. – 1(94), 3(13),
 4(76), 4(130)
 Іліка В. В. – 3(109)
 Камел Бакари - 3(129)
 Камінський А. В. – 3(141)
 Карпенко Ю. І. – 2(27)
 Кириченко А. Г. -3(63)
 Киркилевский С.И. — 4(86)
 Кирьяченко С.П. - 2(48)
 Козішкурт О. В.-3(45)
 Коровін С. І. – 2 (55), 3(95)
 Короленко Н.В. – 2(66)
 Кульчицкая А.И. - 1(29)
 Лабуш Ю.З. – 2(75)
 Лавренюк Я. В. – 4(108)
 Лазуренко В.В. – 2(17)
 Лапай В.С. – 2(22)
 Левицкий А.П. -- 2(75)
 Линькевич В.А. – 4(86)
 Литвиненко О. О. – 1(101), 2 (55), 3(95)
 Ломейко О.О. -4(21)
 Ляхоцька А.В. -1(21)
 Магеррамова С.Г. -1(14)
 Майстренко М.С. – 4(76)
 Майчук В.О. -1(9)
 Макаренко О.А. - -2(32)
 Максимовский В.Е. - 4(86)
 Малиновський В.Г. - 4(50)
 Маричереда В. Г.- 3(70)
 Марков А.В. – 2(75)
 Мацко О.М. - 1(94)
 Машуков А.А. – 4(86)
 Мізевич Ю. В. – 3(116)
 Мельник -1(21)
 Мельниченко М.Г. - -2(41)
 Михальченко С.В. -2(32)
 Мороз Ю. Ю. – 3 (123)
 Москаленко Т. Я. - 3(70)
 М'ястківська І. В. – 3(116)
 Насібуллін Б. А. – 4(103)
 Наумов В. Л. – 3(38), 4(16)
 Нетяженко -1(21)
 Нікітін Є.В. -4(10)
 Ніколаєнко Т. О. -3(63)
 Носенко Е. Н. -3(129)
 Оленович О. А.- 3(102)
 Оманідзе Н.О. - 4(4)
 Опаріна Т. П. – 3(13), 4(130)
 Осадчий Д. Н. — 4(86)
 Островский А. И.- 3(141)
 Павленко О. В. -1(9)
 Панчук Е.Ф. - 4(37)
 Панюта О. І. – 3(13)
 Пасієшвілі Н.М. – 2(17)
 Пацков А. О. – 3(57), 4(130)
 Пашков І. В. – 3(45)
 Платонова О. І. – 4(103)
 Пленова О.М. - 1(21)
 Полковников О.Ю. -- 4(97)
 Полковников К.Ю. -- 4(97)

Постоленко В.Ю. – 2(17)
Потапов Є.А.- 4(10)
Потапчук Ю. О. -4(61)
Потапчук О.В. -2(27)
Прутіян Т.Л. - 1(94), 4 (76)
Разыграєва М. А.-3 (141)
Рангаєв А. В. – 3(17)
Рангаєва А. А. – 3(17)
Рожковська Н.М. – 2(22)
Роша Л. Г. – 4(130)
Рыбин А.И. – 4(86)
Савельєва О.В. -2(27)
Савицький І. В. – 3(116)
Савчук А. І.- 3(45)
Собітняк Л.О. - 2(27)
Тарабрін О.О. - 4(61)
Талалаєв К. О. – 3(45)
Турчин М.І. - 1(94)

Фастовець О.О. - 4(50)
Федоренко О.В. – 1(9)
Чеботарь О.А. – 4(108)
Черкасов С. Є. -4(37)
Черненко І. О. – 3(29)
Черниевская С. Г.- 3(70)
Чуєва-Павловська Т. П. – 3(81)
Шаповалова Г.А. – 1(37), 2(12)
Шафран Л. М. – 3(24)
Шевченко Н.А. – 1(29)
Якименко Д. О. – 4(123)
Ярема Р.Р. – 4(86)
Ярмула К. А.- 3(13), 4(130)
Gozhenko A.I. - 4(117)
Goryachaya A.V. – 4(117)
Goryachiy A.V. – 4(117)
Levchenko E.M. -4(117)

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”;

„Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї.” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;
б) ініціали та прізвище автора (-ів);
в) назва статті;
г) повна назва установи, де виконано роботу;
д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);

й) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-пошту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ	CONTENT
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ	ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE
ПРО ЗАСІДАННЯ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ3	INFORMATION ABOUT PROCEEDINGS OF ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF MARITIME MEDICINE3
Ігнат'єв О. М., Турчін М. І. Опаріна Т. П., Ярмула К. А. Панюта О. І., Добровольська О. О. СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ПІДГОТОВЦІ ФАХІВЦІВ З КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ4	Ignatyev A. M., Turchin N. I. Oparina T. P., Yarmula K. A. Panuta A. I., Dobrovolskaya E. A. MODERN TECHNOLOGIES AND TRAINING OF EXPERTS IN CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS IN ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY4
Голубятников М. І., Бахмуцан О. Ю. Борисенко О. І., Омаїдзе Н. О. ПРАКТИЧНИЙ АСПЕКТ ЗДІЙСНЕННЯ ЕПІДНАГЛЯДУ ЗА ПЕРЕНОСНИКАМИ ХВОРОБ В ЗОНАХ РИЗИКУ7	Golubyatnikov N. I., Bakhmutzan O. Yu. Borisenko O. I., Omaidze N. O. PRACTICAL ASPECTS OF THE IMPLEMENTATION OF THE EPIDEMIOLOGICAL SUPERVISION OF TRANSMITTED DISEASES IN AREAS OF RISK7
Белобров Е. П., Бадюк Н. С. Рангаєва А. А. УСЛОВИЯ ТРУДА И РИСКИ МОРСКИХ ФУМИГАТОРОВ И ЧЛЕНОВ ЭКИПАЖЕЙ ПРИ ФУМИГАЦИИ ГРУЗОВ В ТРЮМАХ СУДОВ11	Belobrov E. P., Badiuk N. S. Rangaeva A. A. LABOR CONDITIONS AND RISKS OF SEA FUMIGATORS AND CREW MEMBERS UNDER CARGO FUMIGATION IN VESSELS' HOLDS 11
Полінчук І. С., Гардубей Є. Ю. Полінчук І. М., Сидорко Ю. В. ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ БЕЗПЕКИ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 20	Polinchuk I. S., Hardubey Ye. Yu. Polinchuk I. M., Sidorko Yu. V. ELECTROPHYSIOLOGICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL MARKERS OF GENERAL ANESTHESIA SECURITY20
Столяренко А. М., Підлубний В. Л. ПСИХОПАТОЛОГІЧНЕ ПІДГРУНТЯ ТА КОМОРБІДНІСТЬ ІГРОВОЇ ІНТЕРНЕТ-ЗАЛЕЖНОСТІ24	Stolyarenko A. M., Pidlubnyi V. L. PSYCHOPATHOLOGICAL BASES AND THE COMORBIDITY OF INTERNET GAMING DISORDER24
Карпенко Ю. І., Алавацька Т. В. Бліхар О. В., Потапчук О. В. Савельєва О. В., Чукітова Д. Я. ОСОБИСТІСНІ ОПИТУВАЛЬНИКИ ЯК МЕТОД ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ29	Karpenko Yu. I., Alavatska T. V. Blikhar O. V., Potapchuck O. V. Savelieva O. V., Chukutova D. Ya. PERSONALITY QUESTIONNAIRES AS A METHOD OF INDIVIDUALIZATION IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS29

Носенко О. М., Юрченко С. В. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК36	Nosenko Ye. N., Yurchenko S. V. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ENDOMETRY NON-ATYPICAL HYPERPLASIA TREATMENT IN INFERTILE WOMEN36
Усыченко Е. Н., Бажора Ю. И. Усыченко Е. М., Гудзь В. А. Мозговая В. А. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, БИОХИМИЧЕСКОГО И ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ42	Usychenko E. N., Bazhora Yu. I. Usychenko E. M., Gudz V. A. Mozgovaya V. A. THE PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS, BIOCHEMICAL AND IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS OF MIXED ETIOLOGY42
Чайка В. В. СУЧАСНА РОЛЬ ДРИЛІНГУ ЯСНИКІВ ШЛЯХОМ ТРАНСВАГІНАЛЬНОЇ ГІДРОЛАПАРОСКОПІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛКІСТОЗНИХ ЯСНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ48	Chaika V. V. THE MODERN ROLE OF OVARIAN DRILLING BY TRANSVAGINAL HYDROLAPAROSCOPY IN SURGICAL STIMULATION OF OVULATION IN INFERTILE WOMEN WITH SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARY AND OBESITY48
Носенко Е. Н., Бакари Камел. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ...54	Nosenko O. N., Bakary Kamel. FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH CERVICAL INSUFFICIENCY WITH DIFFERENT TACTICS OF MANAGEMENT54
Кленовська С. В., Шнайдер С. А. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ59	Klenovska S. V., Schnaider S. A. EFFICACY OF THE MULTIMODAL TREATMENT OF THE ORAL CAVITY CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH CARBOHYDRATE METABOLISM VIOLATIONS59
Верещагіна О. І., Нікітін Є. В. Шевченко І. М. ДИНАМІКА ІНТЕНСИВНОСТІ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ГРИПІ А ТА НЕОБХІДНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ВПЛИВУ64	Vereshchagina O. I., Nikitin Y. V. Shevchenko I. M. DYNAMICS OF THE SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE IN INFLUENZA A AND THE NECESSITY OF PHARMACOLOGICAL INFLUENCE64

Квасневский А. Я., Никитенко О. П.
Пасечник С. Н., Гоженко А. И.
**РОЛЬ ЛИПОКАИНОВ В
ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ
С ОПУХОЛЮ ПОЧЕК И МОЧЕВОГО
ПУЗЫРЯ70**

Kwasniewsky A. Ya., Nykytenko O. P.
Pasechnik S. N., Gozhenko A. I.
**THE ROLE OF LIPOCAINS IN THE
DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY
INJURY IN PATIENTS WITH THE
KIDNEYS AND BLADDER CANCER
.....70**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЦИНИ**

**EXPERIMENTAL AND THEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND
MEDICINE**

Шнайдер С. А., Макаренко О. А.
Топов І. Г.
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ
ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
ВИСОКОЛЕЇНОВОЇ
СОНЯШНИКОВОЇ ОЛІЇ ПРИ
ПРОФІЛАКТИЦІ КАРІЕСУ ТА
ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН
ПАРОДОНТА77**

Schneider S. A., Makarenko O. A
Topov I. G.
**EXPERIMENTAL REASONS THE
EFFICIENCY OF HIGH-OLEIC
SUNFLOWER OIL FOR PREVENTION
OF CAREIS AND PERIODONTAL
DISEASES
.....77**

Левицкий А. П., Бочаров А. В.
Ходаков И. В., Марков А. В.
**РАЗВИТИЕ КОЛИТА У КРЫС,
ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОПАЛЬМИ-
ТИНОВЫЕ ПИЩЕВЫЕ ЖИРЫ.....84**

Levitsky A. P., Bocharov A. V.
Khodakov I. V., Markov A. V.
**THE DEVELOPMENT OF COLITIS IN
RATS, GETTING HIGH-PALMITIC
ACID FOOD FATS84**

Циповяз С. В., Савицкий І. В.
Ленік Р. Г., Зашук Р. Г.
Білаш О. В., М'ястківська І. В.
**ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ
РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕН-
ТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ.....91**

Tsyroviaz S. V., Savytskyi I. V.
Lenik R. G., Zashchuk R. H.
Bilash O. V., Miastkivska I. V.
**PROGNOSTIC MODEL OF
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
DEVELOPMENT IN EXPERIMENTAL
PERITONITIS91**

Левицкий А. П., Степан В. Т.
Пустовойт И. П.
**СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ
ВЫСОКОЖИРОВОМ ПИТАНИИ
КРЫС.....97**

Levitsky A. P., Stepan V. T.
Pustovoit I. P.
**STATE OF RAT KIDNEY AT HIGH
FATTY NUTRITION
.....97**

Денга А. Э., Жук Д. Д.
Макаренко О. А.
**ПРОЦЕССЫ МИНЕРАЛИЗАЦИИ
КОСТНЫХ ТКАНЕЙ КРЫС ПРИ
МОДЕЛИРОВАНИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И
ОРТОДОНТИЧЕСКОГО
ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ЗУБОВ.....104**

Denga A. E., Zhuk D. D.
Makarenko O. A.
**PROCESSES OF RATS BONE TISSUE
MINERALIZATION DURING
MODELING OF METABOLIC
SYNDROME AND DENTAL
ORTHODONTIC MOVEMENT
.....104**

**ГІГІЄНА, САНІТАРІЯ ТА
ПРОФЕСІЙНІ ХВОРОБИ**

Petrenko N. F., Mokienko A. V.
Platov S. M.
**HYGIENIC ASSESSMENT OF SURFACE
WATERS AND DRINKING WATER
SUPPLY OF THE LVIV REGION
POPULATION**110

**HIGIENE, SANITARY AND
OCCUPATIONAL DISEASES**

Петренко Н. Ф., Мокієнко А. В.
Платов С. М.
**ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ПОВЕРХНЕВИХ
ВОДОЙМ ТА ПИТНОГО
ВОДОПОСТАЧАННЯ НАСЕЛЕННЯ
ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ**110

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Гоженко А. І., Гришко Ю. М.
Граматыук С. М.
**ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИХ ТА
ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИХ ТКАНИН В
РІЗНІ ПЕРІОДИ ФУНКЦІОНУВАННЯ
ОРГАНІЗМУ**116

REVIEWS

Gozhenko A. I., Hryshko Yu. M.
Gramatyuk S. M.
**ENERGY SUPPLY OF INSULIN
DEPENDENT AND INSULIN
INDEPENDENT TISSUES IN
DIFFERENT PERIODS OF BODY
FUNCTIONING**.....116

Грузевський О. А.
**БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ: СТАН
ІМУННОЇ СИСТЕМИ (Огляд
літератури)** 128

Gruzevsky O. A.
**BACTERIAL VAGINOSIS: STATE OF
IMMUNE SYSTEM (REVIEW OF
LITERATURE)**.....128

Бабенко З. В.
**ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК (огляд
літератури)**135

Babenko Z. V.
**EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF
CHRONIC KIDNEY DISEASE (literature
review).**135

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Антропова Н. В.
**МЕДИЧНА РЕКЛАМА 100 РОКІВ
ТОМУ (по матеріалам періодичних
видань з фондів бібліотеки ОНМедУ)**
.....141

HISTORY OF MEDICINE

Antropova N. V.
**MEDICAL ADVERTISEMENT A
HUNDRED YEARS AGO (adapted from
the fonds of Scientific Library of Odessa
National Medical University)**.....141

**СКОРОЧНЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ,
ЩО НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
«INTERNATIONAL MARITIME
HEALTH»**

.....154

**ABSTRACTS FROM
«INTERNATIONAL
MARITIME HEALTH» JORNAL**

.....154

ІНФОРМАЦІЯ

.....160

INFORMATION

.....160