

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 1 (55), 2019 р.

Заснований у серпні 2005 р.



DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2614464>

Головний редактор д.м.н. А.І.Гоженко
Науковий редактор д.м.н. Л.М.Шафран
Відповідальний секретар к.б.н. Д.В.Большой

The editor-in-chief A.I.Gozhenko
The scientific editor L.M.Shafran
the responsible secretary D.V.Bolshoy

Редакційна колегія

Акад., д.х.н. С.А.Андронаті (Україна), д.х.н. В.П.Антонович (Україна), PhD П.Бартик (Словачія), д.м.н. Є.П.Белобров (Україна), PhD Е.А.Бормусова (Ізраїль), д.м.н. Л.І.Власик (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Р.Гжегоський (Україна), д.т.н. В.А.Голіков (Україна), акад. НАМНУ, д.б.н. М.Я. Головенко (Україна), д.м.н. В.С.Гойдик (Україна), д.м.н. О.В.Горша (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ Ю.І.Губський (Україна), д.м.н. В.Жуков (Польща), д.м.н., чл.-кор. РАМН В.О.Капцов (Росія), д.м.н. Л.А.Ковалевська (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.О.Колісник (Україна), д.б.н. І.А.Кравченко (Україна), к.б.н. Т.Л.Лебедева (Україна), д.м.н. Б.А.Насібуллін (Україна), Б.В.Панов (Україна), д.б.н. Н.Ф.Петренко (Україна), д.б.н. О.Г.Пихтєєва (Україна), д.м.н. А.Є.Поляков (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Г.Проданчук (Україна), д.б.н. Е.М.Псядло (Україна), д.м.н., акад. РАМН Рахманін Ю.А. (Росія), д.м.н. Р.Мускієта (Польща), д.м.н. А.Рзаєва (Азербайджан), д.м.н. І.В.Сергета (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ А.М.Сердюк (Україна), д.м.н. А.В.Скальній (Росія), PhD А.Н.Скородумов (Латвія), д.м.н. Л.М.Сосєдова (Росія), д.м.н. Д.Г.Ставрев (Болгарія), PhD А.А.Тінков (Росія), д.м.н., акад. НАМНУ, чл.-кор. НАНУ І.М.Трахтенберг (Україна), д.м.н. К.Ш.Шайсултанов (Казакхстан), д.м.н. К.О.Шаріпов (Казакхстан), PhD К.Л.Шафран (Великобританія), д.м.н. В.В.Шевляков (Білорусь), д.м.н. В.В.Шухтін (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ О.П.Яворівський (Україна)

Editorial board

S.A.Andronati (Ukraine), V.P.Antonovich (Ukraine), P.Bartik (Slovakia), Ye.P.Belobrov (Ukraine), E.A.Bormusova (Israel), L.I.Vlasik (Ukraine), M.R.Gzhegotsky (Ukraine), V.A.Golikov (Ukraine), N.Ya.Golovenko (Ukraine), V.S.Gojdyk (Ukraine), O.V.Gorsha (Ukraine), Yu.I.Gubsky (Ukraine), V.Zhukov (Poland), V.O.Kaptsov (Russia), L.A.Kovalevskaya (Ukraine), M.O.Kolosnyk (Ukraine), I.A.Kravchenko (Ukraine), T.L.Lebedeva (Ukraine), B.A.Nasibullin (Ukraine), B.V.Panov (Ukraine), N.F.Petrenko (Ukraine), E.G.Pykhtieva (Ukraine), A.E.Polyakov (Ukraine), N.G.Prodanchuk (Ukraine), E.M.Psiadlo (Ukraine), Yu.A.Rachmanin (Russia), R.Muszkiet (Poland), A.Rzayeva (Azerbaijan), I.V.Sergeta (Ukraine), A.M.Serdyuk (Ukraine), A.V.Skalny (Russia), A.N.Skorodumov (Latvia), L.M.Sosedova (Russia), D.G.Stavrev (Bulgaria), A.A.Tinkov (Russia), I.M.Trakhtenberg (Ukraine), K.Sh.Shaisultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.L.Shafran (Great Britain), V.V.Shevlyakov (Belarus), V.V.Shukhtin (Ukraine), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна
Тел.: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04
E-mail: med_trans@ukr.net

The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine
Phone: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04
E-mail: med_trans@ukr.net

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901
ISSN 1818-9385(print), ISSN 1818-9393(online)

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901
ISSN 1818-9385(print), ISSN 1818-9393(online)

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retains the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Наказ міністра науки і освіти України № 1328 від 21.12.2015)

Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах «Российский Индекс Научного Цитирования» (РИНЦ, Росія) та Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Редакційною колегією журналу після рецензування

Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316
Адрес електронної версії:

<http://aptm.org.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua/>; http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Підписано до друку 25.03.2019 р. Гарнітура Прагматіса. Формат 64x90 / 8. Друк офсетний. Ум. печ. лист. 17.2.
Надруковано з готового макету в друкарні "ART-V". м. Одеса, вул. Комітетська, 24А.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

окружающая среда; профессиональное здоровье; патология

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Украинского научно-исследовательского
института медицины транспорта
Министерства здравоохранения Украины и
Физико-химического института
им. А.В.Богатского Национальной академии
наук Украины

№ 1 (55), 2019 г.

Основан в августе 2005 г.



4

Содержание:		Content:
Проблемные статьи	7	Problem Articles
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПОЛИМЕРОВ В XXI ВЕКЕ — НОВАЯ ПАРАДИГМА — <i>Шафран Л.М., Третьякова Е.В.</i>	7	HYGIENIC REGULATION OF POLYMERS IN THE TWENTY-FIRST CENTURY — A NEW PARADIGM — <i>Shafran L.M., Tretyakova E.V.</i>
СТРАТЕГИЯ САНІТАРНО- ПРОСВІТНИЦЬКОЇ РОБОТИ, ЯК ФАКТОР ВПЛИВУ НА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я — <i>Якименко О.О., Михайленко В.Л., Літвак А.І.</i>	21	THE STRATEGY OF SANITARY- EDUCATIONAL WORK AS A FACTOR OF INFLUENCE ON PUBLIC HEALTH — <i>Yakymenko O.O., Mykhailenko V.L., Lytvak A.I.</i>
Обзорные статьи	29	Review Articles
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ ЯК НАСЛІДОК ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОГО ДИСБАЛАНСУ В ОРГАНІЗМІ (ОГЛЯД) — <i>Гоженко А.І., Гришко Ю.М.</i>	29	PATHOGENETIC BASIS OF THE OBESITY DEVELOPMENT AS A CONSEQUENCE OF FUNCTIONAL- METABOLIC IMBALANCE IN THE ORGANISM (REVIEW) — <i>Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M.</i>
ЛОКАЛЬНІ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВІ СИСТЕМИ В ЦЕРЕБРО-РЕНАЛЬНОМУ КОНТИНУУМІ (ОГЛЯД) — <i>Філіпець Н.Д.</i>	41	LOCAL RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN CEREBRO-RENAL CONTINUUM (REVIEW) — <i>Philipets N.D.</i>
ДЕЗИНФЕКТОЛОГИЯ В МЕГАПОЛИСЕ — ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР) — <i>Морозова Н.С., Ридный С.В., Головчак Г.С., Коробкова И.В., Попов А.А.</i>	47	DISINFECTOLOGY IN MEGAPOLIS — EPIDEMIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL PROBLEMS (REVIEW) — <i>Morozova N.S., Readney S.V., Golovchak G.S., Korobkova I.V., Popov A.A.</i>
Гигиена, эпидемиология, экология	53	Hygiene, Epidemiology, Ecology
ПСИХОГІГІЄНА РОБІТНИКІВ ЗЕРНОВОГО ТРАНСПОРТНОГО КОНВЕЄРУ В ПЕРІОД РЕФОРМУВАННЯ АГРОПРОМИСЛОВОГО КОМПЛЕКСУ — <i>Сидоренко С.Г.</i>	53	THE PSYCHOHYGIENE OF THE GRAIN TRANSPORT CONVEYOR WORKERS DURING THE AGROINDUSTRIAL COMPLEX REFORMING — <i>Sidorenko S.G.</i>

Содержание:		Content:
Экспериментальные исследования	63	The Experimental Researches
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ SNCL ₄ С САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДА И 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА НА МОДЕЛЯХ КАРРАГИНАН- И ФОРМАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ — <i>Прокопчук Е.Г., Александрова А. И., Кравченко И.А.</i>	63	ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF COMPLEX COMPOUNDS TIN (IV) CHLORIDE (SNCL ₄) WITH SALICYLOYL HYDRAZONES BENZALDEHYDE AND 4-BROMOBENZALDEHYDE ON CARRAGEENAN AND FORMALIN-INDUCED INFLAMMATION — <i>Prokopchuk E.G, Aleksandrova I.O., Kravchenko I.A.</i>
ВИЗНАЧАННЯ LD50 ЦИСПЛАТИНУ ДЛЯ ЩУРІВ ПРИ ВНУТРІШНЬО-ОЧЕРЕВИННОМУ ВВЕДЕННІ — <i>Пухтєєва О.Д., Третяков О.М.</i>	69	CYSTPLASTINE LD50 DETERMINATION IN RATS WITH INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION — <i>Pykhteieiva E.D., Tretyakov A.M.</i>
ОСОБЛИВОСТІ НАКОПИЧЕННЯ ТРИГЛЦЕРИДІВ І ХОЛЕСТЕРИНУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПРИ АЛІМЕНТАРНОМУ ЖИРОВОМУ НАВАНТАЖЕННІ — <i>Макаренко О. А., Левицький А. П., Севостьянова Т.О., Мудрик Л. М.</i>	73	FEATURES OF ACCUMULATION OF TRIGLYCERIDES AND CHOLESTEROL IN THE LIVER OF RATS AT ALIMENTARY FATTY LOAD — <i>Makarenko O.A., Levitsky A.P., Sevostyanova T.A., Mudrik L.M.</i>
Клинические аспекты медицины транспорта	81	Clinical Aspects of Transport Medicine
ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛИПИДНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ) — <i>Хухлина О.С., Антонов А.А., Доманчук Т.И., Гайдичик В.С.</i>	81	THE INTENSITY OF LIPID DISTRESS SYNDROME IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON THE BACKGROUND OF OBESITY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE (CHRONIC PYELONEPHRITIS) — <i>Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Domanchuk T.I., Gaydichyk V.S.</i>
ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА — <i>Хубетова И.В.</i>	87	CHARACTERISTICS OF PAIN AT PARKINSON'S DISEASE — <i>Khubetova I.V.</i>
ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ IL27 ТА IL33 У ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГОПАТОЛОГІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В АКТИВНІЙ І ЛАТЕНТНІЙ ФАЗАХ — <i>Зубченко С.О., Маруняк С.Р.</i>	92	FEATURES OF SYNTHESIS IL27 AND IL33 IN PATIENTS WITH ALERGIC PATHOLOGY IN THE BACKGROUND OF CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN ACTIVE AND LATENT PHASE — <i>Zubchenko S. A., Maruniak S.R.</i>
ЗМІНА ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ — <i>Горячий О.В., Гоженко А.І., Левченко О.М., Горяча А.В.</i>	100	ATRIAL FIBRILLATION AND CHANGE OF EXTRACELLULAR MATRIX — <i>Goriachiy A.V., Gozhenko A.I., Levchenko E.M., Goriachaya A.V.</i>

Содержание:		Content:
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕРАТОРА ДЛЯ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ И СТИМУЛЯЦИИ НЕРВНЫХ ЦЕНТРОВ ЧЕЛОВЕКА ВЕВ-1 — <i>Бабелюк В.Е., Бабелюк Н.В., Добровольский Ю.Г., Попович И.Л., Корсунский И.Г.</i>	107	THERAPEUTIC EFFECT OF USING A GENERATOR FOR ELECTROTHERAPY AND STIMULATION OF HUMAN NERVE CENTERS VEB-1 — <i>Babelyuk V.E., Babelyuk N.V., Dobrovolsky Yu.G., Popovich I.L., Korsunsky I.G.</i>
СПЕКТР ВАГІНАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ВАГІНОЗІ РІЗНОГО СТУПЕНЯ — <i>Грузевський О.А.</i>	118	VAGINARY MICROFLORA SPECTRUM AT BACTERIAL VAGINOSIS OF DIFFERENT DEGREE — <i>Gruzevskiy A.A.</i>
ВПЛИВ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ МІОМИ МАТКИ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ — <i>Железов Д.М., Салех О.С.</i>	123	THE PREVALENCE OF PREGNANCY AT THE MEMBRANESHIP IN ANAM-NESIS — <i>Zhelezov D.M., Salekh O.S.</i>
СТРУКТУРА УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЙОГО ТЯЖКОСТІ — <i>Зябліцев С.В., Чернобритцев О.П., Зябліцева М.В.</i>	129	THE STRUCTURE OF COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES, DEPENDING ON ITS SEVERITY — <i>Ziablytsev S.V., Chernobrytsevs O.P., Ziablitseva M.V.</i>
ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ОНКОБОЛЬНЫХ — <i>Лукьянчук О.В., Москаленко А.М., Гоженко А.И.</i>	136	ON CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN ONCOLOGICAL PATIENTS — <i>Lukyanchuk OV, Moskalenko A.M., Gozhenko A.I.</i>
АНАЛІЗ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ У ХВОРИХ РАКОМ НИРКИ — <i>Пасічник С. М., Гоженко А. І., Кобільник Ю. С.</i>	143	ANALYSIS OF CHANGES IN FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN PATIENTS WITH KIDNEY CANCER — <i>Pasichnik S.M., Gozhenko A.I., Kobilnik Yu.S.</i>
ВЛИЯНИЕ СИНУСОИДАЛЬНЫХ МОДУЛИРОВАННЫХ ТОКОВ, СКИПИДАРНЫХ ВАНН И ИНГАЛЯЦИЙ ЦИТИКОЛИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ, ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ И ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ — <i>Майстренко И.А.</i>	148	EFFECTS OF SINUSOIDAL MODULATED CURRENTS, SKIPIDARY BATHS AND CYTICOLIN INHALATIONS ON CENTRAL, CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH A MULTIFOCAL AEROSCLE — <i>Maistrenko I.A.</i>
Правила для авторов	155	Rules for Authors

УДК 615.462-615.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612963>

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПОЛИМЕРОВ
В XXI ВЕКЕ — НОВАЯ ПАРАДИГМА**

Шафран Л.М., Третьякова Е.В.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

**ГІГІЄНІЧНА РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ПОЛІМЕРІВ В ХХІ СТОЛІТТІ —
НОВА ПАРАДИГМА**

Шафран Л.М., Третьякова О.В.

Український НДІ медицини транспорту, Одеса

**HYGIENIC REGULATION OF POLYMERS IN THE TWENTY-FIRST
CENTURY — A NEW PARADIGM**

Shafran L.M., Tretyakova E.V.

Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa

Резюме/ Summary

Global polymerization is one of the symbols and predictors of scientific and technological progress and sustainable development of the economy of the 21st century. It is not by chance that over the past two decades, the production and use of polymers has doubled, having already reached -380 million tons per year in 2015. Along with colossal technical, technological, and operational advantages over traditional materials, polymers have a number of negative properties, which in various forms and scales manifest themselves at almost all stages of polymer life: from synthesis and production to waste management, both in normal operation and in emergency situations. The complex solution of safety problems in the interdisciplinary problem of polymers became possible due to joint efforts of chemists, materials scientists, technologists, on the one hand, and hygienists, toxicologists, environmentalists, on the other. In the short time of its existence, the hygiene and toxicology of polymers successfully passed through three stages of its development: from empiricism to systematic, from concrete selective studies to the construction of a productive theory, from alternative solutions of the “fit-not fit” type to the management of the production and operation of materials and products at the national and international levels. At the same time, the security system formed in the 1970s — 1980s, based on the concept of hygienic rationing, no longer meets the needs of consumers in the global market for goods and services. The authors conducted a critical analysis of the literature, experience of their own research and work in the Committee on hygienic regulation and substantiated the need to change the paradigm of hygienic regulation of polymers as the main condition for successful work in domestic and international markets, creating safe polymeric materials with given not only operational, but also hygienic properties on the basis of modern scientific base, and informational capabilities and

biotechnologies.

Keywords: *polymers, life cycle, safety, management, rationing, hygienic regulation, theory improvement, paradigm shift*

Глобальная полимеризация — таков один из символов и предикторов научно-технического прогресса и устойчивого развития экономики 21-го столетия. Не случайно, за последние два десятилетия производство и применение полимеров удвоилось, достигнув уже в 2015 году показателя -380 млн. т в год. Наряду с колоссальными техническими, технологическими, эксплуатационными преимуществами перед традиционными материалами, полимеры обладают рядом негативных свойств, которые в разных формах и масштабах проявляются практически на всех этапах жизни полимера: от синтеза и производства и до обращения с отходами, как в обычных эксплуатационных, так и в чрезвычайных ситуациях. Комплексное решение задач безопасности в междисциплинарной проблеме полимеров стало возможным благодаря совместным усилиям химикам, материалововедам, технологам, с одной стороны, и гигиенистам, токсикологам, экологам, с другой. За короткое время своего существования гигиена и токсикология полимеров успешно прошла три этапа своего развития: от эмпирики до системности, от конкретных выборочных исследований к построению продуктивной теории, от альтернативных решений типа «годен — не годен» к управлению процессами производства и эксплуатации материалов и изделий на национальном и международном уровнях. При этом сформированная в 70-х — 80-х годах система безопасности, базирующаяся на концепции гигиенического нормирования уже не обеспечивает потребностей потребителей на глобальном рынке товаров и услуг. Авторы провели критический анализ литературы, опыта собственных исследований и работы в Комитете по вопросам гигиенического регламентирования и обосновали необходимость смены парадигмы гигиенической регламентации полимеров как главного условия успешной работы на внутренних и международных рынках, создания безопасных полимерных материалов с заданными не только эксплуатационными, но и гигиеническими свойствами на основе современной научной базы, информационных возможностей и биотехнологий.

Ключевые слова: *полимеры, жизненный цикл, безопасность, управление, нормирование, гигиеническая регламентация, совершенствование теории, смена парадигмы*

Глобальна полімеризація — таким є один із символів і предикторів науково-технічного прогресу та сталого розвитку економіки 21-го століття. Не випадково, за останні два десятиліття виробництво і застосування полімерів подвоїлася, досягнувши вже в 2015 році показника -380 млн. Т в рік. Поряд з колосальними технічними, технологічними, експлуатаційними перевагами перед традиційними матеріалами, полімери мають ряд негативних властивостей, які в різних формах і масштабах виявляються практично на всіх етапах життя полімеру: від синтезу і виробництва і до поводження з відходами, як в звичайних експлуатаційних, так і в надзвичайних ситуаціях. Комплексне рішення задач безпеки в междисциплинарної проблеми полімерів стало можливим завдяки спільним зусиллям хімікам, матеріалознавцям, технологам, з одного боку, і гігієністів, токсико-

логам, екологам, з іншого. За короткий час свого існування гігієна і токсикологія полімерів успішно пройшла три етапи свого розвитку: від емпірики до системності, від конкретних вибіркових досліджень до побудови продуктивної теорії, від альтернативних рішень типу «придатний — не придатний» до управління процесами виробництва і експлуатації матеріалів і виробів на національному та міжнародному рівнях. При цьому сформована в 70-х — 80-х роках система безпеки, що базується на концепції гігієнічного нормування вже не забезпечує потреб споживачів на глобальному ринку товарів і послуг. Автори провели критичний аналіз літератури, досвіду власних досліджень і роботи в Комітеті з питань гігієнічного регламентування та обґрунтували необхідність зміни парадигми гігієнічної регламентації полімерів як головної умови успішної роботи на внутрішніх і міжнародних ринках, створення безпечних полімерних матеріалів із заданими не тільки експлуатаційними, а й гігієнічними властивостями на основі сучасної наукової бази, інформаційних можливостей і біотехнологій.

Ключові слова: полімери, життєвий цикл, безпека, управління, нормування, гігієнічна регламентація, вдосконалення теорії, зміна парадигми

1. Предпосылки и обоснование темы

Начало нового века знаменует собой попытку переосмыслить наследие прошлого и наметить пути, выбрать из множества нерешенных проблем приоритеты мирового масштаба. Не случайно, именно Организация Объединенных Наций выдвинула 17 задач, стоящих перед человечеством в XXI веке в период после 2015 года [1], решение которых позволит забыть о голоде и нищете, обеспечить здоровье людей не только на индивидуальном, но и популяционном уровне, остановить разрушительные последствия воздействия на природную среду представителей вида *Homo sapiens* и предотвратить глобальную экологическую катастрофу, которая может поставить вопрос о существовании жизни на планете Земля [2].

С одной стороны, достижения научно-технического прогресса, разработка и внедрение инновационных информационных, энергосберегающих и экобезопасных технологий вселяют надежду на устойчивое развитие мировой цивилизации, прогрессивное улучшение качества жизни и повышение потенциала здоровья населения. Речь

идет о формировании концептуальной модели ноосферы, теоретические основы которой вытекают из футурологических естественнонаучных и философских разработок и прогнозов В.И. Вернадского, Э. Леруа и П.Т. де Шардена [3-5]. Однако, с другой стороны, сегодня не только футурологи, но и экономисты, гигиенисты, токсикологи, экологи, социологи обращают внимание на высокие риски экологического, медико-биологического и социально-экономического характера, которые предстоит преодолеть человечеству в ходе развития мировой цивилизации и научно-технического прогресса. Концепции ноосферы как царству разума присуща полимодальность, а ее векторы носят разнонаправленный, нередко полярный дихотомический, характер и до сего дня сохраняются как равновероятные тенденции. Длительное совместное развитие биосферы и ноосферы возможно лишь при условии, когда скорость преобразования окружающей среды человеком на популяционном уровне будет не выше скорости нашей адаптации к ней [6].

Основным препятствием на этом пути, наряду с физико-химическими, биологическими, экологическими и

другими эпигенетическими факторами и условиями, является само антропоцентрическое техногенное общество высоких рисков накопления, потребления и разрушения [7, 8]. Образующие этим обществом социотехнические системы (СТС) деформируют природную среду и все сферы хозяйственной деятельности за счет привнесения в экономику мощной негативной социально-политической компоненты, рисков и угроз всем видам безопасности (экономической, биологической, экологической и социальной) и здоровью человека в индивидуальном и популяционном масштабе [9-12]. Недопущение или ослабление реализации этих рисков, перечень ведущих из которых превышает 30 позиций [13], возможно лишь при построении комплексной системы управления безопасностью жизнедеятельности человека в условиях формирования СТС [14,15]. Одним из важных ее компонентов является *гигиеническая регламентация* (ГР) — раздел системы безопасности (СБ), непосредственно обеспечивающий высокий потенциал здоровья человека и населения в целом путем обоснования, разработки, формирования законодательно-нормативной и методологической базы проведения физико-химических и медико-биологических исследований, оценок и регламентирования требований и правил безопасного обращения и управления опасными и вредными для здоровья и окружающей среды производственными, бытовыми и экологическими факторами.

Одним из глобально значимых объектов ГР и сегментов химической безопасности являются полимеры, которые не только доминируют в современном материаловедении, но и стали неотъемлемым элементом всех сфер жизнедеятельности человека. Многие аспекты этой междисциплинарной проблемы остаются не решенными, а раз-

работанные в 60-х — 70-х годах прошлого столетия критериально-методические походы к токсиколого-гигиенической оценке и регламентации полимеров во многом устарели. Аргументация элементов новой концептуальной модели гигиенической регламентации полимерных материалов и явилась целью настоящего исследования.

2. Гигиеническая регламентация в условиях глобализации рынка

Современное мировое хозяйство представляет совокупность региональных экономических объединений (преимущественно в форме СТС), взаимодействующих на международном рынке товаров, средств производства и услуг [16]. Одним из важных инструментов управления биполярным процессом развития СТС в условиях глобализации экономики и доминирования рыночных отношений является создание комплексной системы безопасности на всех иерархических уровнях — от индивидуального (предприятия, коммунальные объекты) до национального и международного. Она осуществляется в интересах поддержки и стимулирования позитивного вектора материального производства при одновременном повышении качества жизни населения и устойчивого развития производительных сил. Задачи, содержание и приоритеты СБ регламентируются, изменяются и совершенствуются на каждом новом этапе реформирования экономики, трансформации общественных отношений, смены естественнонаучной парадигмы. Это в полной мере относится к ГР.

Поскольку опасные и вредные факторы существенно различаются по масштабу, качественным и количественным характеристикам, мероприятия по их ГР подразделяются на локальные, региональные, национальные и международные. Причем, при наличии не совпадающих по номенклатуре

и объему требований обеспечения безопасности в национальных и международных регламентирующих документах приоритет принадлежит первым.

В этой связи следует напомнить, что в Украине гигиеническая регламентация опасных и вредных факторов проводится в соответствии с Законом Украины «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» [17], статья 9 которого определяет основные позиции по гигиенической регламентации и государственной регистрации опасных факторов, которые осуществляются в соответствии с «Положением о гигиенической регламентации и государственной регистрации опасных факторов» (далее — Положение), утвержденным постановлением Кабинета Министров Украины от 13.06.1995 г. № 420 [18]. Применительно к задачам данной работы следует остановиться на трех основных позициях упомянутых документов.

1. В соответствии с Положением [18, п. 4] «Гигиеническая регламентация — это разработка на основании современных данных научно обоснованных гигиенических нормативов (далее — регламенты), обеспечивающих безопасность и (или) безвредность для человека опасных факторов окружающей (в том числе производственной) среды (далее — опасные факторы), соблюдение которых обеспечивает оптимальные или допустимые условия жизнедеятельности. Гигиенической регламентации подлежат любой опасный фактор физического, химического, биологического происхождения: вещество, материал или продукт, который влияет или при определенных условиях может негативно влиять на здоровье человека. В последнем случае опасный фактор расценивается как потенциально опасный».

Анализируя содержательную часть данного определения, следует обра-

тить внимание на признании в нем, как и многих других документах по санитарному законодательству, руководствах, справочниках и учебниках, синонимами таких основополагающих в гигиене терминов, как «норматив» и «регламент», что противоречит их смысловому (лексическому, гносеологическому и юридическому) значению. В этом плане гигиенический норматив — установленное исследованиями и утвержденное в установленном порядке допустимое максимальное или минимальное количественное и (или) качественное значение показателя, характеризующего тот или иной фактор среды обитания с позиций его безопасности и (или) безвредности для человека [17]. Использование гигиенических нормативов в гигиенической регламентации опасных факторов имеет свою историю и знаменует собой третий (физиолого-гигиенический) этап в историческом процессе формирования и развития санитарного законодательства на национальном и международном уровнях (после природоведческого этапа и периода санитарно-технического максимализма) [19].

Гигиеническое нормирование в XX веке стало одним из доминирующих направлений в системе предупредительного и текущего санитарного надзора в СССР и большинстве развитых стран мира [20, 21]. Однако, уже в 70-х годах начали накапливаться данные о несводимости проблемы промышленной и экологической безопасности к гигиеническому нормированию, о необходимости комплексного подхода к ее решению, т.е. административному, техническому, технологическому и гигиеническому регламентированию. В наиболее общем виде *регламент* представляет собой принятый в установленном порядке акт, документ, договор в целях управления тем или иным видом деятельности [22]. В нем обычно опре-

делены правила, условия и ограничения, согласно которым участники определенного процесса обязуются действовать (взаимодействовать) в соответствии с требованиями, указанными в регламенте. Полнота, точность и четкость содержания устанавливающих в том числе и юридические процедуры актов управления, обеспечивается оформлением таких документов как административных регламентов либо должны сопровождаться таковыми [23]. Только в таком случае они могут рассматриваться в качестве правовой гарантии субъективных публичных прав граждан и организаций.

Эта позиция не согласуется с текстом Положения, в котором гигиенический регламент трактуется (в пункте 1) как «количественный показатель, характеризующий оптимальный или допустимый уровень физических, химических, биологических факторов окружающей и производственной среды», т.е. по сути как обычный гигиенический норматив. Между тем, последний (будь-то ПДК, МДК, ОБУВ либо ДУ) является лишь одним из маркеров, показателей, количественных критериев в комплексной системе безопасности, очерченной, оцениваемой и управляемой с помощью соответствующего гигиенического регламента, который сам носит системный характер и выступает как родовая категория по отношению к каждому конкретному (частному) нормативу. Число и качественная разнородность нормативов в пределах одного регламента определяется иерархическим уровнем и масштабами решаемой задачи безопасности. Таким образом, норматив и регламент соотносятся как видовое и родовое понятия, соответственно, что должно быть специально оговорено в административных актах, обеспечивающих реализацию соответствующих регламентов.

2. Следующее подлежащее анали-

зу положение также органично связано и вытекает из проблемы реформирования национальной системы здравоохранения как важного компонента формирования нового постиндустриального общества. Необходима существенная трансформация таких основополагающих актов отечественного санитарного законодательства в сфере безопасности, здоровья населения и охраны окружающей среды, как Закон Украины «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» [17], Положение «О гигиенической регламентации и государственной регистрации опасных факторов» [18] и других, принятых на разных уровнях законодательной и исполнительной власти документов, применительно к задачам безопасности в контексте многоукладной рыночной экономики.

Создание мировых рынков сырья, товаров, услуг, в том числе, труда, информации, культурных и духовных ценностей, привело к перераспределению финансовых потоков, изменению взаимоотношений между государством, работодателями (собственниками) и работниками (большинством населения в целом). За государством сохранились лишь преимущественно надзорные функции, контроль за соблюдением сторонами декларированных конституциями прав и обязанностей, а также таких конвенциональных соглашений, как построение и обслуживание комплексной системы безопасности. Применительно к задачам функционирования единой системы защиты населения дефиниция надзорных функций наиболее четко сформулирована В.Ю. Глебовым с соавторами [24]: «В юридическом толковании понятие «надзор» — это одна из форм деятельности специально созданных государственных органов по обеспечению законности выполнения органами исполнительной власти и местного самоуправления,

организациями, должностными лицами и гражданами установленных правовыми, нормативными, техническими и нормативно-методическими актами требований, предъявляемых к обеспечению и (или) осуществлению того или иного вида жизнедеятельности указанными субъектами. В теории права термин «законность» определяется как неукоснительное исполнение законов и соответствующих им правовых актов всеми органами государства, должностными, юридическими и физическими лицами. Законность — один из базовых элементов правового государства и демократического режима управления обществом».

Если в передовых странах бизнес был исторически подготовлен чтобы нести ответственность и обеспечивать условия труда, качество жизни, экономическую, гигиеническую и экологическую безопасность населения, то в молодых и развивающихся странах государство достаточно легко делегировало свои конституционные права бизнесу (преимущественно олигархам), а бремя обязанностей возложило на само население. Это может быть проиллюстрировано процессом негативной динамики, трансформации и последующей ликвидации санэпидслужбы, а, следовательно, системы предупредительного и текущего санэпиднадзора (в связи с отсутствием компетентного уполномоченного исполнительного органа в центре и на местах) [25]. В результате Украина стала перед выбором принятия одной из существующих в других странах либо созданием собственной оригинальной системы обеспечения конституционного права граждан, а именно — санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Одним из аспектов проблемы является смена парадигмы в построении новой системы и осуществлении гигиени-

ческой регламентации сырья, продукции, товаров и услуг.

3. Регламентирование любого вида, практически независимо от его конкретных целей и задач, предполагает, в отличие от других средств и способов управления, наличие комплексного подхода, четкой характеристики предполагаемых действий, критериально-методических подходов и определенной процедуры и порядка их осуществления и оценки. Именно такой подход к решению общих вопросов регламентирования принят в Законе Украины «О технических регламентах и оценке соответствия» [26], в котором четко определены такие основополагающие категории, как «технический регламент», «техническое регулирование», «оценка соответствия», «риск» и др., близкие по своему смыслу к системе гигиенической регламентации. Что касается конкретных положений и требований ГР, то они в достаточно полном объеме нашли воплощение, например, в Законе Украины «О пестицидах и агрохимикатах» [27], который вступил в действие еще в 1995 году и «регулирует правовые отношения, связанные с государственной регистрацией, производством, закупкой, транспортировкой, хранением, реализацией и безопасным для здоровья человека и окружающей природной среды применением пестицидов и агрохимикатов, определяет права и обязанности предприятий, учреждений, организаций и граждан, а также полномочия органов государственной власти и должностных лиц в этой сфере». Причем, уже сам процитированный перечень правовых отношений может и должен быть распространен на все основные объекты ГР в нашей стране и, в частности, адаптирован к проблеме безопасного применения полимерных материалов.

3. Всеохватывающая полимеризация — паттерн научно-технического прогресса и завоевания товарной продукцией мирового рынка.

Одним из символов нового века безусловно продолжает оставаться всеобщая полимеризация производства, транспорта, строительной индустрии, всех сфер жизнедеятельности современного человека. Это отчетливо прослеживается уже в ходе короткого исторического экскурса. Эра полимеров началась практически во второй половине XX-го столетия, хотя химия полимеров как наука берет свое начало от работ А.Н. Бутлерова, датированных столетием раньше, а первый промышленный синтез поливинилхлорида осуществлен Ф. Клаттеецев 1912 г. [28].

Мировое производство полимеров росло опережающими темпами. Если в 1950 г. выпуск полимерных смол и волокон составлял 2 млн. т, то в 1975–46, в 2000 — 213 и в 2015 г. — 381 млн. т [29] (по другим данным [30] — 407 млн. т). Такое поистине «триумфальное шествие» в осуществлении синтеза, наращивании объемов и расширении географии производства, разнообразии ассортимента в плане технологичности и придания необходимых потребительских свойств, привело к завоеванию полимерами мирового рынка и во многом определило научно-технический прогресс во всех сферах экономики и жизнедеятельности человека на нашей планете. Одновременно с этими позитивными аспектами возростала актуальность проблемы химической и пожарной безопасности, проявления полимерами других опасных свойств на всех этапах жизненного цикла от синтеза, эксплуатации до обращения с полимерными отходами. Общая масса последних, в связи с практически полным отсутствием биодегра-

дации в окружающей среде и низким уровнем утилизации в СТС, оказалась сопоставимой с объемом производства полимеров за тот же период [31]. Все это поясняет роль, эколого-гигиеническую, технологическую и экономическую значимость гигиенической регламентации полимеров как комплексного подхода к обеспечению безопасности их применения в условиях рыночной экономики.

Уже на первых этапах становления и развития гигиены и токсикологии полимеров ученые и специалисты неоднократно обращали внимание на наличие существенных особенностей и трудностей в оценке опасных свойств у данного объекта регламентации, что приводило к интенсивному поиску путей и способов их учета и преодоления. Их анализ, в частности, содержится в монографиях К.И. Станкевича с соавт. [32], В.О. Шефтеля с соавт. [33]. Не случайно, что в период примата нормативного подхода к решению проблемы полимеров, делались титанические усилия по разработке специальных гигиенических нормативов (допустимых уровней миграции из пластмасс в контактирующие среды (ДУ). Всего было утверждено Минздравом СССР около 200 ДУ (примерно 80 в воздухе, 70 — в воде, 50 — в пищевых продуктах) [33]. В настоящее время они представляют скорее исторический интерес. Как показал проведенный мета-анализ, из 68 химических компонентов, мигрирующих из полимерных материалов, ДУ имели 67,6 %, из которых 76,2 % количественно не отличались от соответствующих ПДК_{сс}. Другими словами, затрачивать значительные денежные средства, экспериментальных животных и рабочее время сотрудников на дублирование однотипных показателей не оправдано. Это подтверждают данные, приведенные в таблице 1, в которой одновременно представлены, наряду с гигиеническими нормативами,

Таблица 1

Соотношения гигиенических нормативов для компонентов полимерных материалов

№ п/п	Компонент	ПДК _{рз} мг/м ³	ПДК _{сс} мг/м ³	ДУ мг/м ³	Класс опасн.	K ₁ (ПДК _{рз} / ПДК _{сс})	K ₂ (ПДК _{сс} / ДУ)	K ₃ (ПДК _{рз} / ДУ)
1	Акролеин	0,2	0,001	0,03	2	200	0,033	6,7
2	Бутилакрилат	10	0,0075	0,0075	2	1333	1	1333
3	Бутилметакрилат	30	0,01	0,15	2	3000	0,067	200
4	Метилакрилат	5	0,01	0,001	4	500	10	5000
5	Метилметакрилат	10	0,01	0,1	3	1000	0,1	100
6	Ацетальдегид	5	0,01	0,01	3	500	1	500
7	Бутиральдегид	5	0,0075	-	3	667	-	-
8	Формальдегид	0,5	0,003	0,003	2	167	1	167
9	Ацетон	200	0,35	0,35	4	571	1	571
10	Метилэтилкетон	200	0,1	0,25	-	2000	0,4	800
11	Циклогексанон	10	0,04	-	3	250	-	-
12	Изопропилбензол	50	0,014	0,01	4	3751	1,4	5000
13	Этилбензол	50	0,02	-	3	2500	-	-
14	Ксилолы	50	0,2	0,2	3	250	1	250
15	Стирол	10	0,002	0,002	2	5000	1	5000
16	α-метилстирол	5	0,04	-	3	125	-	-
17	Фурфурол	30	0,04	0,05	3	750	0,8	600
18	Этанол	1000	5,0	-	4	200	-	-
19	Бутилацетат	50	0,1	0,1	4	500	1	500
20	Этилацетат	50	0,1	0,1	4	500	1	500
21	Метилацетат	100	0,07	0,05	4	1429	1,4	2000
22	Хлоропрен	5	0,002	0,002	2	2500	1	2500
23	Диэтиламин	30	0,02	0,05	4	1500	0,4	600
24	Аммиак	20	0,04	0,04	4	500	1	500
25	Свинец	0,05	0,0003	-	1	167	-	-
26	Сернистый ангидрид	10	0,05	0,05	3	200	1	200

три вида коэффициентов ($K_1 = \text{ПДК}_{\text{рз}} / \text{ПДК}_{\text{сс}}$; $K_2 = \text{ПДК}_{\text{рз}} / \text{ДУ}$ и $K_3 = \text{ПДК}_{\text{сс}} / \text{ДУ}$) для наиболее часто мигрировавших из полимерных материалов низкомолекулярных химических веществ 26 наименований.

Как известно, в соответствии с научно обоснованной и разработанной под руководством проф. Б.М. Штабского [34] концепцией системного нормирования, наиболее достоверные (с минимальной неопределенностью) конвенционально устанавливаемые величины гигиенических нормативов могут быть получены при одновременном экспериментальном моделировании применительно к разным средам (чаще всего воздух и вода) и условиям (рабочая зона — атмосфера). «Нормати-

вы ксенобиотиков в разных средах, разработанные на основе согласованной методологии, образуют систему взаимосвязанных величин и не могут находиться в произвольных количественных соотношениях между собой» [34, с. 63], что наиболее четко (как показано и нашими разработками) отражают коэффициенты, построенные на соотношениях соответствующих нормативов (например, $K_1 = \text{ПДК}_{\text{рз}} / \text{ПДК}_{\text{сс}}$).

Из приведенных в таблице данных видно, что по величине K_1 исследованные компоненты полимеров в 50 % случаев находились в оптимальном (до 500), в 15,4 — допустимом (до 1000) и в 34,6 % случаев выходили за пределы диапазона, допускаемого принципами

системного нормирования [35], с учетом специфики свойств и условий применения полимеров. В этом плане требование выделения полимеров в отдельную группу в большей мере корреспондируется с принципами регламентирования пестицидов [36], моющих и чистящих средств [37], чем с промышленными токсикантами. Именно для таких категорий опасных факторов должны быть разработаны интегральные системы гигиенического регламентирования для комплексного решения проблемы безопасности в условиях их глобального использования и широкого представительства на международном рынке товаров и услуг.

4. Заключение: смена парадигмы ГР полимеров — требование времени

Накопленные данные, в том числе многолетний опыт работы Комиссии по гигиене и токсикологии полимеров Комитета по вопросам гигиенического регламентирования Минздрава Украины, позволяют выделить основные особенности полимеров как объекта ГР, позволяющие ставить вопрос о необходимости смены базовой концепции регламентирования на основе разработанных в 70-х годах минувшего столетия методических подходов и критериев оценки, основанных на принципах традиционного гигиенического нормирования:

1. Полимеры — природные и, главным образом, синтетические высокомолекулярные соединения, служащие основой практически необозримого количества материалов и изделий, используемых во всех отраслях экономики и сферах жизнедеятельности населения, чаще всего с включением широкого спектра вспомогательных веществ для придания необходимых технологических, эксплуатационных свойств и обеспечения безопасности применения.

2. На всех этапах жизненного цикла от синтеза, получения материалов, изготовления изделий и до формирования отходов полимеры могут выделять в контактирующие среды (воздух, воду, пищевые продукты) опасные для здоровья низкомолекулярные вещества и загрязнять окружающую среду стойкими, плохо поддающимися химической и биодеградацией остатками. Это выдвигает задачу дифференцированного подхода к выбору критериев и методов ГР объекта на каждом из получивших токсиколого-гигиеническую характеристику этапе.

3. В отличие от промышленных токсикантов и пестицидов полимерные материалы одновременно могут проявлять разные виды опасности (токсичность, электризуемость, биоактивность, термореактивность и др.), реализация которых в значительной мере зависит от сферы применения, насыщенности, условий эксплуатации, что не позволяет, как правило, делать аргументированное гигиеническое заключение о возможности либо недопустимости применения материала только по критерию соответствия уровней миграции химических веществ в контактирующие среды гигиеническим нормативам.

4. Использование в целях санитарно-эпидемиологической экспертизы действующих гигиенических нормативов как суммы индивидуальных маркеров токсичности характеризуется значительной неопределенностью, поскольку при этом не учитывается в должной мере характер комбинированного и сочетанного действия, а также игнорируется принцип системности в отношении действующих и разрабатываемых нормативов.

5. Регистрация не является конечной целью обращения с полимерными материалами, а является лишь актом, удостоверяющим наличие необходи-

мой и достаточной информации о гигиенически значимых опасных свойствах у объекта регламентации (полимера, материала, изделия) либо их отсутствии, что определяет установленную сферу и условия безопасного применения, наличие либо отсутствие ограничений, необходимости текущего (периодического) надзора. Этим концепция ГР коренным образом отличается от гигиенического нормирования, выходя за пределы задач химической безопасности.

6. Новая парадигма ГР сочетает в себе комплексное решение задач безопасного применения на основе дифференцированных по объему и содержанию пошаговых испытаний (принципа минимизации), принимаемых поэтапно и окончательных решений с постоянным научным мониторингом и сопровождением, широким использованием методов математического моделирования, оценки риска, прогнозирования и количественной оценки вероятных масштабов чрезвычайных ситуаций, приоритетной отработки стратегии и тактики обращения с полимерными отходами на локальном, региональном, национальном и международном уровнях.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости смены действующей концепции с доминирующим набором индивидуальных (отдельно взятых) гигиенических нормативов как ведущего, а нередко единственного критерия в решении вопроса о возможности применения полимерных материалов практически в универсальном порядке. При этом речь идет не только о необходимости получения дополнительной информации, а о принципиально новом положении, которое призвано, с одной стороны, снизить степень неопределенности (неоднозначности) гигиенических заключений, а с другой, исключить неоправданно аgravирован-

ные решения в плане отклонения либо ограничения возможности применения материалов без достаточных на то оснований. Безопасность полимерных материалов и их гигиеническая регламентация — проблема комплексная. Это особенно важно учитывать и реализовывать в условиях многоукладной экономики и свободной конкуренции на рынке товаров и услуг, поскольку новая парадигма ГР будет способствовать повышению качества и безопасности полимерной продукции при одновременном росте рынка и снижении неоправданных расходов на эти цели.

Литература

1. The Sustainable Development Goals Report 2017. — New York: United Nations, 2017. — 64 p.
2. Харари Ю.Н. Homo deus. Краткая история будущего. — М.: Синдбад, 2018. — 270 с.
3. Вернадский В.И. Несколько слов о ноосфере // Вернадский В.И. Биосфера и ноосфера / Предисловие Р.К. Баландина. — М.: Айрис-пресс, 2004. — С. 478.
4. Де Шарден П.Т. Феномен человека. — М.: Прогресс. — 1965. — 147 с.
5. Задорожный Г.В. Учение В.И. Вернадского о ноосфере и проблемы осмысления современного хозяйства / Г.В. Задорожный, В.Н. Олефир // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 2013. — № 1047. — С. 171-177.
6. Кутырев В.А. Бытие или ничто. — СПб.: Алетейя, 2010. — С. 24.
7. Beck U. Risk Society Towards a New Modernity. — London: Sage Publication Ltd, 1992. — 260 p.
8. Бехманн, Г. Современное общество: общество риска, информационное общество, общество знаний / Г. Бехманн. — М.: Логос, 2010. — 248 с.
9. Скурихина Т.Г. Менджмент экономической безопасности социотехнических систем / Т.Г. Скурихина // Вестник Академии экономической безопасности МВД России, 2009. — № 10. — С. 25-32.
10. Зайцева Н.В. Концептуальные и мето-

- дические аспекты повышения эффективности контрольно-надзорной деятельности на основе оценки опасности объекта с позиций риска причинения вреда здоровью населения Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кирьянов, А.С. Сбоев, Е.Е. Андреева // *Вопр. управл. и соц. гиг.*, 2014. — № 12 (261). — С. 4-7.
11. Горяев Д.В. Промышленные предприятия и категории риска причинения вреда здоровью / Д.В. Горяев, И.В. Тихонова, Д.А. Кирьянов // *Гиг. и сан.*, 2017. — Т. 96. — № 12. — С. 1155-1158.
 12. Govindan K. Environmental management partner selection for reverse supply chain collaboration: A sustainable approach / K. Govindan, P.C. Jha, V. Agarwal, J.D. Darbari // *J. Environ. Management*, 2019. — Vol. 236. — P. 784-797.
 13. Giannakis M. Supply chain sustainability: A risk management approach / M. Giannakis, T. Papadopoulos // *Internat. J. Product. Econ.*, 2016. — Vol. 171. — Part 4. — P. 455-470.
 14. The effectiveness of occupational health and safety management system interventions: A systematic review / L. S. Robson, J. A. Clarke, K. Cullen et al. // *Safety Science*, 2007. — Vol. 45. — Iss. 3. — P. 329-353.
 15. Evaluation of the Quality of Occupational Health and Safety Management Systems Based on Key Performance Indicators in Certified Organizations / I. Mohammadfam, M. Kamalinia, M. Momeni et al. // *Safety and Health at Work*, 2017. — Vol. 8. — P. 156-161.
 16. Ермушко Ж.А. Мировая экономика: учебное пособие / Ж.А. Ермушко. — Томск: Изд-во Томского политехнического университета. — 2011. — 172 с.
 17. Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення». Введено в дію Постановою ВР від 24.02.94 № 4005-XII. // *Відомості Верховної Ради України (ВВР)*, 1994. — № 27. — ст. 218.
 18. Положення про гігієнічну регламентацію та державну реєстрацію небезпечних факторів і Порядку оплати робіт із проведення гігієнічної регламентації та державної реєстрації небезпечних факторів. Введено в дію постановою КМУ від 13 червня 1995 р. за № 420.
 19. Общая гигиена: пропедевтика гигиены: учеб. для иностр. студентов / Е.И. Гончарук, Ю.И. Кундиев, В.Г. Бардов, А.П. Яворовский и др. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Вища шк., 1999. — 652 с.
 20. Гжегоцький М.Р. Нариси профілактичної медицини / М.Р. Гжегоцький, В.І. Федоренко, Б.М. Штабський / За ред. Б.М. Штабського. — Львів, 2008. — 400 с.
 21. Гігієна праці: підручник / Ю.І. Кундієв, О.П. Яворовський, А.М. Шевченко та ін. / за ред. Ак. Ю.І. Кундієва, чл.-кор. НАМН О.П. Яворовського. — К.: ВСВ «Медицина», 2011. — 904 с.
 22. Давыдов К.В. Административные регламенты федеральных органов исполнительной власти Российской Федерации: теоретико правовое исследование: автореф. дисс. канд. Специальность 12.00.14 — административное право, финансовое право, информационное право. — Воронеж, 2009. — 24 с.
 23. Козлова Л.С. Административные регламенты: учебное пособие / Л.С. Козлова. — Тюмень: Изд-во Тюменского государственного университета, 2014. — 412 с.
 24. Глебов В.Ю. Совершенствование спасательного дела: создание в МЧС России единого надзора / В.Ю. Глебов, А.В. Костров, В.П. Сломьянский // *Технологии гражданской безопасности*. — 2006. — Т. 3. — №. 2. — С. 46-52.
 25. Постанова КМУ від 29 березня 2017 р. № 348 «Деякі питання Державної санітарно-епідеміологічної служби». — (Урядовий кур'єр від 25.05.2017 — № 95).
 26. Закон України «Про технічні регламенти та оцінку відповідності». Прийнятий ВР 15.01.2015 р. за № 124-VIII. (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2015, № 14, ст.96).
 27. Закон України «Про пестициди і агрохімікати» від 02.03.1995 № 86/95-ВР (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1995, № 14, ст.91). 1995

28. Пахаренко, В.А. Переработка полимерных композиционных материалов / В.А. Пахаренко, Р.А. Яковлева, А.В. Пахаренко. — К.: Изд. комп. «Воля», 2006. — 552 с.
29. Geyer R. Production, use, and fate of all plastics ever made / R. Geyer, J.R. Jambeck, K.L. Law // *Sci. Adv.*, 2017. — Vol. 3. — No. 7.: e1700782. doi: 10.1126/sciadv.1700782. e Collection 2017 Jul.
30. Hahladakis J.N. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling / J.N. Hahladakis, C.A. Velis, R. Weber, E. Iacovidou, P. Purnell // *J.Hazard.Mater.*, 2018. — Vol. 344. — Iss. 2. — P. 179-199.
31. Plastics Europe, 2017. Plastics — The Facts. — Plastics Europe, Brussels, 2017. — 44 p.
32. Гигиена применения полимеров — Станкевич К.И., Бей Т.В, Пестова А.Г. и др. — 1976 год — 144 с.
33. Шефтель В.О. Токсикология полимерных материалов. — К.: Здоров'я, 1988. — 216 с.
34. Штабський Б.М. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини / Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький.— Львів: Видавничий дім «Наутилус», 1999.- 308с.
35. Gzhegotsky M.R. System approach to the hygienic standards of xenobiotics in different environments / M.R. Gzhegotsky, B.M. Shtabsky, L.M. Shafran // *Medycyna Ogylna i Nauki o Zdrowiu*, 2014. —Vol. 20. — No. 4. — P. 420–425.
36. Kagan Yu.S. Toxicological-hygienic requirements for study, registration, and regulations of pesticides in the USSR / Yu.S. Kagan // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 1991. — Vol. 117. — Iss. 1. — P. 95-126.
37. Critical review and probabilistic health hazard assessment of cleaning product ingredients in all-purpose cleaners, dish care products, and laundry care products / Z. Wang, D. Dinh, W.C. Scott et al. // *Environ. Int.*, 2019. — Vol.125. — Iss. 4. —P. 399-417.

References

1. The Sustainable Development Goals Report 2017. — New York: United Nations, 2017. — 64 p.
2. Harari Yu.N. Homo deus. A brief history of the future. — M.: Sinbad, 2018. — 270 p.
3. Vernadsky V.I. A few words about the noosphere // Vernadsky V.I. Biosphere and Noosphere / Preface R.K. Balandina — M.: Iris-press, 2004. — p. 478.
4. De Chardin PT. The phenomenon of man. — M.: Progress. — 1965. — 147 s.
5. Zadorozhny G.V. Teaching of V.I. Vernadsky on the noosphere and the problems of understanding the modern economy / G.V. Zadorozhny, V.N. Olefir / *News of Kharkov National University named by V.N. Karazin*, 2013. —No. 1047.- p. 171-177.
6. Kutyrev V.A. Being or nothing. — SPB.: Aletheia, 2010. — p. 24.
7. Beck U. Risk Society Towards a New Modernity. — London: Sage Publication Ltd, 1992. — 260 p.
8. Behmann, G. Modern society: social science, information society, social studies / G. Behmann. — M.: Logos, 2010. — 248 p.
9. Skurikhina T.G. Management of economic security of sociotechnical systems / T.G. Skurikhin // *Bulletin of the Academy of Economic Security of the Ministry of Internal Affairs of Russia*, 2009. — № 10. — P. 25-32.
10. Zaitseva N.V. Conceptual and methodological aspects of improving the effectiveness of control and supervisory activities based on an assessment of the hazard of an object from the standpoint of the risk of harm to public health H.B. Zaitseva, I.V. May, D.A Kiryanov, A.S. Sboev, E.E. Andreeva // *The questions of management and social Vopr. control and soc.hygiene*, 2014.—No. 12 (261). — P. 4-7.
11. Goryaev D.V. Industrial enterprises and risk categories for causing harm to health / D.V. Goryaev, I.V. Tikhonov, D.A Kiryanov // *Hyg. and San.*, 2017. — T. 96. —No. 12. — P. 1155-1158.
12. Govindan K. Environmental management partner selection for reverse supply

- chain collaboration: A sustainable approach / K. Govindan, P.C. Jha, V. Agarwal, J.D. Darbari // *J. Environ. Management*, 2019. — Vol. 236. — P. 784-797.
13. Giannakis M. Supply chain sustainability: A risk management approach / M. Giannakis, T. Papadopoulos // *Internat. J. Product. Econ.*, 2016. — Vol. 171. — Part 4. — P. 455-470.
 14. The effectiveness of occupational health and safety management system interventions: A systematic review / L. S. Robson, J. A. Clarke, K. Cullen et al. // *Safety Science*, 2007. — Vol. 45. — Iss. 3. — P. 329-353.
 15. Evaluation of the Quality of Occupational Health and Safety Management Systems Based on Key Performance Indicators in Certified Organizations / I. Mohammadfam, M. Kamalinia, M. Momeni et al. // *Safety and Health at Work*, 2017. — Vol. 8. — P. 156-161.
 16. Ermushko J.A. World economy: a textbook / J.A. Yermushko. — Tomsk: Publishing House of Tomsk Polytechnic University. — 2011. — 172 p.
 17. The Law of Ukraine “On ensuring sanitary and epidemiological well-being of the population”. Enacted by the VRD of 24.02.94 No. 4005-XII. // *Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR)*, 1994. — No. 27. — Art. 218
 18. Regulations on hygienic regulation and state registration of hazardous factors and the Procedure for paying for work on hygienic regulation and state registration of hazardous factors. Entered into force by the resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated June 13, 1995, No. 420.
 19. General hygiene: Propedeutics of hygiene: study. for the foreigner students / E.I. Goncharuk, Yu.I. Kundiev, VG Bardov, AP Yavorovsky and others — 2nd ed., Pererab. an idol — K.: Higher School, 1999. — 652 p.
 20. Gzhegotsky M.R. Essays on preventive medicine / M.R. Gzhegotsky, V.I. Fedorenko, B.M. Shtabsky / Ed. B.M. Shtabsky. — Lviv, 2008. — 400 p.
 21. Hygiene of Labor: Textbook / Yu.I. Kundiev, O.P. Yavorovsky, AM Shevchenko et al. / Ed. Ak Yu.I. Kundiev, Corr. NAMN O.P. Yavorovsky — K.: VSV “Medicine”, 2011. — 904 p.
 22. Davydov K.V. Administrative regulations of the federal executive bodies of the Russian Federation: a theoretical legal study: yhesis of diss. cand. Specialty 12.00.14 — administrative law, financial law, information law. — Voronezh, 2009. — 24 p.
 23. Kozlova L.S. Administrative regulations: textbook / L.S. Kozlova — Tyumen: Publishing house of Tyumen State University, 2014. — 412 p.
 24. Glebov V.Yu. Improving the rescue business: creating a unified supervision in MES of Russia / V.Yu. Glebov, A.V. Kostrov, V.P. Slomyansky // *Civil Security Technologies*. — 2006. — V. 3. — №. 2. — p. 46-52.
 25. CMU Resolution No. 348 “On Certain Issues of the State Sanitary and Epidemiological Service” dated March 29, 2017. — (*Uriadovy Courier* as of May 25, 2017. — No. 95).
 26. The Law of Ukraine “On Technical Regulations and Conformity Assessment”. *Pynyatsya VR* January 15, 2015 for № 124-VIII. (*Bulletin of the Verkhovna Rada (VVR)*, 2015, No. 14, p.96).
 27. The Law of Ukraine “On Pesticides and Agrochemicals” dated March 2, 1995, No. 86/95-VR (*Vidomosti Verkhovnoyi Rady Ukrainy (VVR)*, 1995, No. 14, p.91).
 28. Pakharenko, V.A. Processing of polymer composite materials / V.A. Pakharenko, R.A. Yakovlev, A.V. Pakharenko. — K.: Ed. comp. Volya, 2006. — 552 p.
 29. Geyer R. Production, use, and fate of all plastics ever made / R. Geyer, J.R. Jambeck, K.L. Law // *Sci. Adv.*, 2017. — Vol. 3. — No. 7.: e1700782. doi: 10.1126/sciadv.1700782. eCollection 2017 Jul.
 30. Hahladakis J.N. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling / J.N. Hahladakis, C.A. Velis, R. Weber, E. Iacovidou, P. Purnell // *J. Hazard. Mater.*, 2018. — Vol. 344. — Iss. 2. — P. 179-199.
 31. *Plastics Europe*, 2017. *Plastics — The Facts*. — *Plastics Europe*, Brussels, 2017. — 44 p.
 32. *Hygiene of Polymers Application* / K.I.

- Stankevich, T.V. Bey, A.G. Pestova et al., 1976. — 144 p.
33. Sheftel V.O. Toxicology of polymeric materials / V.O. Sheftel, N.E. Dyshevich, R.E. Sova — K.: Health, 1988. — 216 p.
34. Shtabsky B.M. Xenobiotics, homeostasis i and hemichna bezpeka people / B.M. Shtabsky, M.R. Grzegotskiy. — Lviv: Nautylus Witness House, 1999.-308с.
35. Gzhegotsky M.R. System approach to the hygienic standards of xenobiotics in different environments / M.R. Gzhegotsky, B.M. Shtabsky, L.M. Shafran // Medycyna Ogylnai Nauki o Zdrowiu, 2014. — Vol. 20. — No. 4. — P. 420–425.
36. Kagan Yu.S. Toxicological-hygienic requirements for study, registration, and regulations of pesticides in the USSR / Yu.S.Kagan// Rev. Environ. Contam.Toxicol., 1991. — Vol. 117. — Iss. 1. — P. 95-126.
37. Critical review and probabilistic health hazard assessment of cleaning product ingredients in all-purpose cleaners, dish care products, and laundry care products /Z. Wang, D. Dinh, W.C. Scott et al. // Environ. Int., 2019. — Vol.125. — Iss. 4. —P. 399-417.
- Впервые поступила в редакцию 27.12.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 614.2(042.3/.4)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612979>

СТРАТЕГІЯ САНИТАРНО-ПРОСВІТНИЦЬКОЇ РОБОТИ, ЯК ФАКТОР ВПЛИВУ НА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

Якименко О. О.¹, Михайленко В. Л.², Літвак А. І.³

¹Департамент охорони здоров'я Одеської міської Ради,

²КУ «Одеський міський Центр здоров'я»,

³Одеський регіональний інститут державного управління НАДУ при Президентіві України

СТРАТЕГИЯ САНИТАРНО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, КАК ФАКТОР ВЛИЯНИЯ НА ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Якименко А. О.¹, Михайленко В. Л.², Литвак А. И.³

¹Департамент здравоохранения Одесского городского совета

²КУ «Одесский городской Центр здоровья»

³ Одесский региональный институт государственного управления Национальной академии государственного управления при Президенте Украины

THE STRATEGY OF SANITARY-EDUCATIONAL WORK AS A FACTOR OF INFLUENCE ON PUBLIC HEALTH

Yakymenko O.O.¹, Mykhailenko V.L.², Lytvak A.I.³

¹Department of Health of the Odessa City Council

²CU "Odessa City Health Center"

³ Odessa Regional Institute of Public Administration of the National Academy of Public Administration under the President of Ukraine

Резюме/Summary

Sanitary education, as an integral part of the health care system, is an instrument that includes a set of organizational state, public and medical measures aimed at

improving the health of the population through information and training, the formation of practical skills Sanitary education is an indispensable direction and an obligatory part of the activity of each health-care institution, the professional duty of all medical workers.

There are three main prevention strategies that reduce mortality from non-infectious diseases: a population-based prevention strategy; preventive strategy for identifying high-risk individuals and correcting them risk factors; as well as secondary prevention, which includes both therapeutic measures in the period of exacerbation of the disease, and measures for their prevention.

The “Health Centers” are the organizational and methodological centers that organize the work on spreading knowledge about health and healthy lifestyle among the population. The purpose of the service of this service is to create people’s behavior in a healthy way of life, to increase the level of sanitary culture of the population, to participate in health improvement measures that promote preservation and strengthening of health, increase of efficiency and active longevity. The main tasks of sanitary education are the dissemination of healthy lifestyles, the prevention of harmful habits, information on contemporary ideas about the causes of various diseases, the system of individual and community measures for their primary and secondary prevention. Awareness of these and other issues is an important prerequisite for the conscious and responsible attitude of all sections of the population towards ecological and hygienic environmental problems, adherence to the requirements of individual and public hygiene in all spheres of human life and work.

Key words: *sanitary education, healthy lifestyle, prevention strategy, public health, practical skills development.*

Санітарна освіта, як невід’ємна складова системи охорони здоров’я, являє собою інструмент, до якого належать комплекс організаційних державних, громадських і медичних заходів, спрямованих на забезпечення підвищення рівня здоров’я населення, через отримання інформації і навчання, формування практичних навичок. Санітарна освіта неодмінний напрямок і обов’язкова складова діяльності кожного лікувально-профілактичного закладу, професійний обов’язок усіх медичних працівників.

Існують три основні стратегії профілактики, що ведуть до зниження смертності від неінфекційних захворювань: популяційна стратегія профілактики; профілактична стратегія виявлення осіб високого ризику і корекції у них чинників ризику; а також вторинна профілактика, що включає як лікувальні заходи в період загострення захворювання, так і заходи з їх попередження.

Організаційно-методичними центрами, що організують роботу із розповсюдження серед населення знання про здоров’я і здоровий спосіб життя, є «Центри здоров’я». Метою діяльності цієї служби є формування у людей поведінки здорового способу життя, підвищення рівня санітарної культури населення, участь у проведенні оздоровчих заходів, що сприяють збереженню і зміцненню здоров’я, підвищенню працездатності і активного довголіття. Головними завданнями санітарної освіти є розповсюдження здорового способу життя, профілактика шкідливих звичок, інформування про сучасні уявлення щодо причин виникнення різних захворювань, системи індивідуальних та громадських заходів з їх первинної та вторинної профілактики. Обізнаність із цих та інших питань є важливою передумовою

мовою свідомого і відповідального ставлення всіх верств населення до еколого-гігієнічних проблем довкілля, дотримання вимог індивідуальної та громадської гігієни в усіх сферах життя і трудової діяльності людини.

Ключові слова: санітарна освіта, здоровий спосіб життя, стратегія профілактики, громадське здоров'я, формування практичних навичок.

Санитарное просвещение, как неотъемлемая составляющая системы здравоохранения, представляет собой инструмент, к которому относятся комплекс организационных государственных, общественных и медицинских мероприятий, направленных на обеспечение повышения уровня здоровья населения через получение информации и обучение, формирование практических навыков. Санитарное просвещение — непереносимое направление и обязательная составляющая каждого лечебно-профилактического учреждения, профессиональный долг всех медицинских работников.

Существуют три основные стратегии профилактики, ведущие к снижению смертности от неинфекционных заболеваний: популяционная стратегия профилактики; профилактическая стратегия выявления лиц высокого риска и коррекции у них факторов риска; а также вторичная профилактика, включающая как лечебные мероприятия в период обострения заболевания, так и меры по их предупреждению.

Организационно-методическими центрами, организующими работу по распространению среди населения знаний о здоровье и здоровом образе жизни, являются «Центры здоровья». Целью деятельности этой службы является формирование у людей здорового образа жизни, повышение уровня санитарной культуры населения, участие в проведении оздоровительных мероприятий, способствующих сохранению и укреплению здоровья, повышению работоспособности и активного долголетия. Главными задачами санитарного просвещения является распространение здорового образа жизни, профилактика вредных привычек, информирование о современных представлениях о причинах возникновения различных заболеваний, системы индивидуальных и общественных мер по их первичной и вторичной профилактике. Такая работа является важной предпосылкой сознательного и ответственного отношения всех слоев населения к эколого-гигиеническим проблемам окружающей среды, соблюдению требований индивидуальной и общественной гигиены во всех сферах жизни и трудовой деятельности человека.

Ключевые слова: санитарное просвещение, здоровый образ жизни, стратегия профилактики, общественное здоровье, формирование практических навыков.

Турбота про здоров'я має бути не тільки завданням для державних органів влади і медичних працівників, вона має бути особистим устремлінням кожної людини. Особливо у той час, коли у місті і країні залишаються високими захворюваність на туберкульоз і злаякісні новоутворення, а також захворюваність серцево-судинними недуга-

ми та ВІЛ/СНІД інфекцію, показники яких у місті перевищують середні національні, що потребує неординарних заходів для подолання цих проблем [7]. Разом з тим саме поведінка людини при цих захворюваннях, своєчасне звернення до лікаря і участь у профілактичних заходах є важливими факторами збереження здоров'я кожного гро-

мадянина. Допомогти в цьому може санітарно-гігієнічне виховання і обізнаність населення в цих проблемах. На сучасному етапі одним з пріоритетів державної політики є збереження і зміцнення здоров'я населення на основі формування здорового способу життя і підвищення доступності і якості медичної допомоги. Санітарна освіта, як невід'ємна складова системи охорони здоров'я, являє собою інструмент, до якого належать комплекс організаційних державних, громадських і медичних заходів, спрямованих на забезпечення підвищення рівня здоров'я населення, через отримання інформації і навчання, формування навичок. Санітарна освіта неодмінний напрямок і обов'язкова складова діяльності кожного лікувально-профілактичного закладу, професійний обов'язок усіх медичних працівників. Це природно, оскільки роль особистісного (поведінкового) чинника велика в попередженні захворювань, в ранньому зверненні за медичною допомогою. Цей фактор впливає на термін одужання, ефективність до лікування та відновлення працездатності і на попередження загострення захворювань [2].

За оцінками експертів ВООЗ найважливішу роль в розвитку неінфекційних захворювань у населення грають такі чинники ризику, як артеріальна гіпертензія (величина вкладу 35,5 %), підвищення рівня холестерину у крові (23,0 %), куріння тютюну (17,1 %), недостатнє споживання фруктів і овочів (12,9 %), ожиріння (12,5 %), недостатня фізична активність (9,0 %), а також чинник зловживання алкоголем (11,9 %). Перші два чинники ризику (артеріальна гіпертонія і гіперхолестеринемія) належать до категорії біологічних чинників, але вони в дуже великому ступені залежать від усіх інших чинників ризику, які належать до категорії поведінкових або пов'язаних з нездоровим спо-

собом життя [1].

Витрати на медичну допомогу населенню впродовж життя прямо асоційовані не лише з наявністю неінфекційних захворювань, але і з наявними чинниками ризику неінфекційних захворювань. Тільки наявність основних поведінкових чинників ризику неінфекційних захворювань (куріння тютюну, нераціональне харчування, низька фізична активність, що пов'язано із ходьбою в помірному або швидкому темпі менше як 30 хвилин на день, ожиріння) підвищують впродовж найближчих трьох років витрати на медичну допомогу для осіб, що мають комбінацію перерахованих поведінкових чинників ризику порівняно з особами без чинників ризику у 8 разів. Витрати охорони здоров'я на курців, незважаючи на скорочену тривалість їх життя, перевищують витрати на осіб, що не курять, на 30 %. Наявність біологічних чинників ризику неінфекційних захворювань — артеріальна гіпертензія і підвищений рівень холестерину в крові теж збільшують витрати системи охорони здоров'я порівняно з особами без цих чинників ризику у 2 рази [8].

Однією з найважливіших умов проведення ефективної профілактики захворювань, збереження та зміцнення індивідуального і громадського здоров'я є обізнаність населення з чинниками, які негативно впливають на його стан і активна протидія ним.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ існують три основні стратегії зниження смертності від неінфекційних захворювань:

- популяційна стратегія профілактики,
- профілактична стратегія виявлення осіб високого ризику і корекції у них чинників ризику,
- вторинна профілактика, що включає як лікувальні заходи в період заго-

стрення захворювання, так і заходи з їх попередження [5, 6, 8].

Популяційна стратегія профілактики припускає формування здорового способу життя населення за допомогою інформування про чинники ризику неінфекційних захворювань, мотивування і заохочення до ведення здорового образу життя, а також забезпечення для цього необхідних умов. Реалізація популяційної стратегії можлива тільки на підставі між секторальної взаємодії, що припускає об'єднання зусиль органів законодавчої і виконавчої влади, різних відомств, громадських структур, релігійних організацій.

Стратегія виявлення осіб з високим ризиком і корекції чинників ризику неінфекційних захворювань здійснюється головним чином на індивідуальному і груповому рівнях у рамках первинної медико-санітарної допомоги, а також у рамках спеціалізованої допомоги і санаторно-курортного лікування. Для реалізації цієї стратегії потрібна наявність інфраструктури системи медичної профілактики і готовність до цієї роботи лікарів сімейних-загальної практики. Найважливішими інструментами стратегії протидії високому ризику захворювань є диспансеризація і профілактичні огляди населення.

Стратегія вторинної профілактики реалізується в лікувально-профілактичних установах на індивідуальному рівні і припускає медикаментозне, інтервенційне і хірургічне лікування у осіб, а також навчання певної поведінки хворого, в цілях попередження розвитку у них ускладнень, що мають доведені неінфекційні захворювання.

Досвід цілої низки країн (Фінляндія, США, Великобританія, Нідерланди, Австралія, Нова Зеландія) показав, що профілактичні заходи, спрямовані на боротьбу з чинниками ризику неінфекційних захворювань, мають велику

ефективність порівняно з лікувальними заходами. Ці заходи в двічі і більше зменшують смертність від хвороб системи кровообігу. За спостереженнями вклад лікувальних заходів для зниження смертності склав 37 %, а профілактичних — 55 % (8 % — невизначені чинники) [8].

Дослідження, що проводяться міжнародними організаціями, показують, що найбільш ефективними виявляються не ті країни, де найбільше грошей витрачають на лікувальну медицину, а ті що вкладають гроші і організують профілактику захворювань. В цьому лідерами виявились: Туреччина, Естонія, Мексика, Польща, Корея. Добрі результати показали Ізраїль, Фінляндія, Великобританія. Виявилось, що попередити хворобу дешевше, ніж її лікувати. Президент Ліги захисників пацієнтів Олександр Саверський стверджує, що профілактика — це своєчасна пігулка: “При серцево-судинних захворюваннях, а у нас це головна причина смертності серед населення, вчасно використана ця пігулка економить витрати в співвідношенні 1 до 7. Тобто на профілактику захворювання треба витратити в сім разів менше, ніж на лікування” [4].

Як засвідчує досвід, у країнах з ефективною охороною здоров'я в систему профілактики вбудовані працевлагодівці, некомерційні організації, органи місцевого самоврядування, міські співтовариства. Десь такий симбіоз народився більш-менш природно. Десь лікарям довелося “виходити із зони комфорту” і активно діяти, їдучи до людей, розповідаючи про важливість профілактики і ранньої діагностики захворювань з тяжким прогнозом. Але у будь-якому разі в успішних ефективних системах замість абстрактної і часто формальної “пропаганди здорового способу життя” створена атмосфера, яка людину заохочує, підштовхує з

різних сторін до відповідальнішого відношення до власного здоров'я і додержання певних правил, що можуть його захистити. І людина, як соціальна істота, не може опиратися загальному курсу на здоровий спосіб життя виконує все необхідне.

Організаційно-методичними центрами, що організують роботу із розповсюдження серед населення знання про здоров'я і здоровий спосіб життя, є «Центри здоров'я». Метою діяльності цієї служби є формування у людей поведінки здорового способу життя, підвищення рівня санітарної культури населення, участь у проведенні оздоровчих заходів, що сприяють збереженню і зміцненню здоров'я, підвищенню працездатності і активного довголіття. Головними завданнями санітарної освіти є розповсюдження здорового способу життя, профілактика шкідливих звичок, інформування про сучасні уявлення щодо причин виникнення різних захворювань, системи індивідуальних та громадських заходів з їх первинної та вторинної профілактики. Обізнаність із цих та інших питань необхідна не тільки в інтересах охорони індивідуального здоров'я. Вона є важливою передумовою свідомого і відповідального ставлення всіх верств населення до еколого-гігієнічних проблем довкілля, дотримання вимог індивідуальної та громадської гігієни в усіх сферах життя і трудової діяльності людини. Офіційні організації і медіа стали все частіше інформувати населення про необхідність проходити профілактичні огляди і уважніше відноситися до свого здоров'я. Соціальна реклама, пересувні лабораторії, безкоштовні перевірки на певні захворювання — усе це поступово стає неодмінним явищем нашого життя, що буде сприяти здоров'ю.

Формування здорового способу життя потребує наступних заходів:

- Створення постійно діючої інформа-

ційної системи, що направлена на поліпшення знань усіх категорій населення про вплив негативних факторів на здоров'я і можливості протидії ним.

- Санітарно-гігієнічне виховання.
- Зменшення потреб у тютюнових виробках і куріння тютюну, зменшення вживання алкоголю, профілактика вживання наркотичних і токсичних речовин.
- Залучення населення до занятій фізичною культурою і спортом, туризмом.
- Створення умов ширшої доступності для населення цих оздоровчих видів [6].

Організація санітарної освіти ґрунтується на таких загальних правилах, що дозволяють досягнути позитивного результату, і зветься принципами:

- державний характер,
- наявність спеціальної структури,
- організаційно-методичне керівництво,
- координація діяльності,
- плановість і комплексний характер,
- масове охоплення населення,
- диференційованість,
- доступність,
- цілеспрямованість,
- активна участь усіх медичних працівників
- участь інших організацій, груп і населення [3, 6, 9].

У системі заходів санітарної освіти використовують різноманітні методи і засоби. Основними методами санітарної освіти є усний, друкований, наочний і змішаний. Вони реалізуються шляхом використання таких форм санітарної освіти, як лекції, бесіди, поради-консультації, виступи на радіо, аудіозаписи, публікації в друкованих засобах масової інформації, науково-популярні

книги, брошури, пам'ятки, бюлетені, дошки з питань і відповідей; експозиційні стенди, муляжі, фотографії, малюнки, плакати; телебачення, відеофільми, мультимедійні презентації, університети та школи здоров'я, курсові заходи для населення і хворих, виставки, театралізовані вистави. Санітарну освіту і забезпечення здоров'я населення поділяють на три організаційні форми: індивідуальну, групову та масову. Індивідуальне санітарну освіту проводиться, як правило, на прийомі у лікаря.

Під час проведення лекцій, бесід та виступів важливо забезпечити такі вимоги до їх якості: актуальність теми, зацікавленість до неї аудиторії, сучасний науковий рівень, повнота охоплення основних питань і розкриття теми, особиста обізнаність з питань теми, вільне володіння матеріалом, чіткий і логічно послідовний виклад, доступність сприйняття аудиторією, емоційність, використання прикладів з власного професійного або особистого досвіду, наочних посібників та художньої літератури, вміння підтримувати зворотний зв'язок з аудиторією та володіння нею, готовність до відповідей на запитання.

Тематика й форми санітарно-просвітницької роботи визначаються залежно від конкретних умов і змісту професійної діяльності медичного працівника, контингенту слухачів, обізнаності й володіння матеріалами теми заняття (виступу тощо). На вибір методів і засобів санітарної освіти впливає також тип ситуації, за якої здійснюється той чи інший санітарно-освітній захід. Розрізняють такі ознаки ситуацій, які мають значення під час вибору засобів санітарної освіти: екстремальність або не екстремальність події, однорідність або неоднорідність контингенту, обізнаність або необізнаність слухачів.

Групове профілактичне консульту-

вання (школа здоров'я) — це спеціальна організаційна форма консультування групи пацієнтів (цикл навчального групового зайняття). Накопичений багатий досвід проведення групового навчання пацієнтів при різних захворюваннях: цукровому діабеті, артеріальній гіпертонії, бронхіальній астмі, ішемічній хворобі серця і інших хворобах, переконливо доведена клінічна, соціальна і економічна ефективність цього методу профілактичного консультування [6].

Організаційно-методичну, координаційну та оперативну роботу з гігієнічного навчання та виховання населення здійснюють обласні, міські та районні Центри здоров'я, але до санітарно-освітньої роботи мають залучатись усі медичні працівники. У кожному лікувально-профілактичному закладі повинен бути складений план цієї роботи, перелік лекторів та відповідальних, тем лекцій, бесід, графік їх проведення тощо. Ця робота має проводитись Центрами здоров'я, кабінетами та окремими інструкторами-методистами із санітарної освіти із залученням засобів масової інформації в тісній взаємодії з громадськими (опікунськими та наглядовими) радами при лікувально-профілактичних закладах, громадськими організаціями сприяння хворим.

Розширюючи знання і опановуючи навички профілактики і здорового способу життя під патронатом медичних працівників, кожен житель країни зможе підтримувати своє здоров'я і захисні функції свого організму на належному рівні впродовж тривалого часу.

Література

1. Борьба с основными болезнями в Европе — актуальные проблемы и пути их решения. ЕРБ ВОЗ/03/06, 2006.
2. Брехман, И. И. Введение в валеологию — науку о здоровье [Текст] / И. И. Брехман. — Л., 1993.
3. Громадське здоров'я: підручник для студентів вищих навч. закладів / В. Ф.

- Москаленко, О. П. Гульчій, Т. С. Грузева [та інші]. — Вид. 3. — Вінниця: Нова книга, 2013. — 560 с.
4. Заболевания легче предупредить, чем потом лечить. [Электронный ресурс]: <http://health.rbc.ru/articles/prevention/ekonomnaya-profilaktika/>
 5. Курс на оздоровление. Европейская стратегия профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями. — ВОЗ, 2006
 6. Профилактика заболеваний: учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов. / Пильщикова В. В., Бондина В. М., Губарева Д. А., Пузанова Е. А. — Краснодар, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, 2016. —224 с.
 7. Показники здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я м. Одеси за 2015-2016 р.р. Одеса. 2017 рік. — 333 с.
 8. Профилактика заболеваний должна стать приоритетным направлением в политике и стратегии охраны здоровья населения России // Журнал «Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения». 2014. № 4.
 9. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під заг. редакцією Ю. В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 680 с.
- Health Science [Text] / I. I. Brehman. - L., 1993.
3. Public health: textbook for students of higher education. institutions / VF Moskalenko, O. P. Gulchii, T. S. Grozeva [and others]. - Kind. 3. - Vinnitsa: New Book, 2013. - 560 p.
 4. Diseases easier to prevent than to treat. [Electronic resource]: <http://health.rbc.ru/articles/prevention/ekonomnaya-profilaktika/>
 5. The course for recovery. European strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. - WHO, 2006
 6. Disease prevention: a textbook for students of medical and pediatric faculties. Pilshchikova V.V., Bondina V.M., Gubareva D.A, Puzanova E.A - Krasnodar, GBOU VPO Kuban State Medical University of the Russian Ministry of Health, 2016. —224 p.
 7. Indicators of health of the population and activities of the health facilities of Odessa for 2015-2016 gg. Odessa 2017 year - 333 pp.
 8. Disease prevention should be a priority in the policy and strategy of public health protection in Russia // Journal "Medical statistics and organizational work in health care institutions". 2014. № 4.
 9. Social Medicine and Healthcare Organization / Under the Society. edited by Yu. V. Voronenko, V.F. Moskalenko - Ternopil: Ukrmedkniga, 2000. - 680 p.

References

1. The fight against major diseases in Europe - current problems and their solutions. WHO / 03/06, 2006.
2. Brehman, I. I. Introduction to Valeology -

*Впервые поступила в редакцию 20.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

Обзорные статьи

Review Articles

УДК 616-053.2

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2621115>

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ ЯК НАСЛІДОК ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОГО ДИСБАЛАНСУ В ОРГАНІЗМІ (ОГЛЯД)

Гоженко А.І., Гришко Ю.М.

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА В ОРГАНИЗМЕ (ОБЗОР)

Гоженко А. И., Гришко Ю. М.

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

PATHOGENETIC BASIS OF THE OBESITY DEVELOPMENT AS A CONSEQUENCE OF FUNCTIONAL-METABOLIC IMBALANCE IN THE ORGANISM (REVIEW)

Gozhenko A. I., Hryshko Yu. M.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Резюме / Summary

Many interrelationships in a body were shown to be realized via extracellular medium where two main systems of its realization exist, namely, homeostasis and functional-metabolic continuum (FMC). The presence of FMC system accounts for a dynamically adequate provision of activity of cells, organs and systems through a metabolic control of their inner medium. Disturbances in energetic FMC can lead to the formation of complex pathophysiological syndromes, of which metabolic syndrome (MS) is the most significant. The article presents the main theories of MS development. The concept of limitation of fat tissue capacity to increase its volume as a factor associating obesity to MS. According to this hypothesis it is possible to explain phenomenon of severe obesity without development of metabolic complications. The concept of obesity as a heterogeneous condition is discussed, pathogenetic mechanisms of insulin resistance (IR) formation in obesity are considered.

Keywords: *metabolism, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance.*

Большинство взаимосвязей в организме реализуются через внеклеточную среду, где существуют две основные системы ее организации — гомеостаз и функционально-метаболический континуум (ФМК). Наличие системы ФМК объясняет динамическое адекватное обеспечение функции клеток, органов и систем путем метаболической регуляции внутренней среды. Нарушения в энергетическом ФМК могут привести к формированию сложных патофизиологических син-

дромов, из которых наиболее значимым является метаболический синдром (МС). В статье приведены основные теории развития МС. Рассмотрена концепция ограничения способности жировой ткани к увеличению своего объема как фактора, объединяющий ожирение с МС. Согласно этой гипотезе можно объяснить феномен массивного ожирения без развития метаболических осложнений. Рассмотрены современные представления о гетерогенности ожирения, патогенетические механизмы формирования инсулинорезистентности (ИР) при ожирении.

Ключевые слова: метаболизм, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность.

Більшість взаємозв'язків в організмі реалізуються через позаклітинне середовище, де існують дві основні системи її організації — гомеостаз і функціонально-метаболический континуум (ФМК). Наявність системи ФМК пояснює динамічне адекватне забезпечення функції клітин, органів і систем шляхом метаболічної регуляції внутрішнього середовища. Порушення в енергетичному ФМК можуть призвести до формування складних патофізіологічних синдромів, з яких найбільш значущим є метаболічний синдром (МС). В статті наведені основні теорії розвитку МС: глюкоцентрична, ліпоцентрична та адипокінова. Розглянута концепція обмеження здатності жирової тканини до збільшення свого об'єму як фактору, що поєднує ожиріння з МС. Згідно з цією гіпотезою можна пояснити феномен масивного ожиріння без розвитку метаболічних ускладнень. Розглянуті сучасні уявлення про гетерогенність ожиріння, патогенетичні механізми формування інсулінорезистентності (ИР) при ожирінні.

Ключові слова: метаболізм, метаболічний синдром, ожиріння, інсулінорезистентність.

Вступ

Параметри метаболізму первинно пов'язані з водним зовнішнім середовищем первинного океану, проте їх дія реалізується значною мірою в регуляції клітин і тому вони залежать від обміну речовин. У свою чергу, обмінні процеси зумовлюються станом і потребами функцій органів і систем. Отже, параметри метаболізму повинні обов'язково відповідати функціональним потребам, які багато в чому визначають стан і показники метаболізму. Сукупність цих взаємопов'язаних механізмів визначають як функціонально-метаболический континуум (ФМК) [1].

ФМК — це регуляція всіх інших параметрів пов'язаних з функцією клітин і тканинно-органичних утворень, і тому, незважаючи на важливість деяких з них, особливо глюкози, їх не слід

відносити до гомеостазу, так як зміна цих параметрів залежить від функціональних потреб, і розглядати їх слід як частину функціонально-метаболических взаємозв'язків [1,2].

Разом з тим, незважаючи на мінливість, зумовлену функціонально-фізіологічними причинами, система ФМК досить ефективно і постійно регулюється. При цьому слід підкреслити, що підтримується не суворо постійна константа позаклітинної рідини, а та концентрація метаболіту, яка адекватна до потреб функції в той чи інший період адаптивних реакцій організму.

Наявність системи ФМК є умовою динамічного адекватного забезпечення функції клітин, органів і систем шляхом метаболічних змін внутрішнього середовища. До основних принципів

функціонування ФМК слід віднести взаємодію органів регуляторних і виконавчих [2].

Необхідно відзначити, що ФМК, з одного боку, свідчить про існування стійких зв'язків метаболізму і функції, але, з іншого, в залежності від особливостей адаптивних реакцій по відношенню до різних параметрів навколишнього середовища, механізми і параметри ФМК можуть певним чином змінюватися, адекватно до потреб організму.

У зв'язку з цим логічним є твердження про те, що взаємодія тканин, органів і систем здійснюється багато в чому через внутрішнє середовище організму, точніше — через позаклітинну рідину як гомеостазу, так і шляхом підтримки необхідного для тієї чи іншої функції метаболічного забезпечення, яке і забезпечує відповідне функціонування всіх клітин, що формують більш складні структури організму — органи і системи [1].

Збільшення функції будь-якої клітини завжди супроводжується зниженням енергетичного потенціалу, що і є сигналом про необхідність збільшення продукції АТФ, в першу чергу мітохондріями.

Системне енергетичне забезпечення функції органів і систем базується на метаболічному компоненті енергетичного ФМК, який забезпечується за рахунок підвищення рівня глюкози в позаклітинній рідині, що досягається шляхом мобілізації глікогену печінки, а потім і глюконеогенезу з одночасним збільшенням у позаклітинній рідині рівня ліпідів, які забезпечуються за рахунок мобілізації з жирових депо і перетворюються в печінці, нирках [2].

Слід звернути увагу на те, що існує інший шлях зміни рівня метаболітів крові — надходження їх із зов-

нішнього середовища через органи травлення. Звичайно, органи депонування, в першу чергу печінка і жирова тканина, істотно модулюють швидкість надходження метаболітів їжі в позаклітинне середовище, однак цей шлях значущий. Він також з успіхом використовується в дієтотерапії або може призвести навіть до патології, наприклад при аліментарній гіперглікемії і гіперхолестеринемії з явищами ожиріння, атеросклерозу. Отже, порушення в енергетичному ФМК можуть призвести до формування складних патофізіологічних синдромів, з яких найбільш значущим є метаболічний синдром [3, 2]. При загальному дисбалансі в метаболізмі надходження енергопластичних речовин перевищує їх використання, виникає функціонально-метаболічний дисбаланс.

Ожиріння і метаболічний синдром (МС) є фактором високого ризику розвитку системних порушень в організмі, що визначає ожиріння як важливу міждисциплінарну проблему. Ожиріння представляє мультисистемну патологію з включенням майже всіх органів і фізіологічних систем. Ожиріння тісно корелює з розвитком захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, порушень опорно-рухового апарату та інших [4].

Патогенетичні механізми розвитку ожиріння

Останнім часом дослідників найбільше приваблює концепція обмеження здатності жирової тканини до збільшення свого обсягу як фактора, що поєднує ожиріння з МС і неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Сенс цієї концепції в тому, що жирова тканина має обмежені можливості максимального збільшення своєї маси, що зумовлене генетичними факторами і впливом зовнішнь-

ого середовища. Коли у конкретного індивідуума збільшення обсягу жирової тканини досягає своєї межі і вона не в змозі збільшувати власну масу, відбувається накопичення жирової тканини в органах, не пристосованих для даної функції, — в печінці, підшлунковій залозі (ПЗ), м'язах. Фактори, які можуть впливати на здатність жирової тканини до експансії — це генетично запрограмоване число преадипоцитів, програми адипогенеза, васкулогенез і т. д. [5].

В рамках цієї ж концепції розглядається значення відмінностей в наборах ядерних рецепторів, експресуємих в печінці здорових осіб або пацієнтів з НАЖХП. Зокрема, розвитку НАЖХП може сприяти надлишкова індукція ліпідами генетичних програм первинної жирової тканини в печінці. Така можливість показана на прикладі ізоформи ядерних рецепторів PPAR γ 2. У фізіологічних умовах ця ізоформа експресується тільки в білій жировій тканині, але при позитивному енергетичному балансі вона активується ектопічно в печінці, що сприяє акумуляції жиру [5].

На підставі гіпотези про обмежену спроможність жирової тканини до експансії можна пояснити феномен масивного ожиріння, що не супроводжується тривалий час метаболічними ускладненнями. У публікаціях було показано, що надекспресія адипонектину у мишей AdTG-ob / ob призводить до безмежної експансії жирової тканини. Вага цих мишей на 50 % більше, ніж у звичайних тварин ob/ob, але вони залишаються чутливими до інсуліну без ектопічного накопичення жиру в печінці та інших органах і тканинах. Велика частина їх жирової тканини розташовується підшкірно. Якщо провести паралель з людиною, то варто відзначити, що рівень адипонектину — специфічного білка жирової тканини,

як правило, знижений у огрядних індивідуумів. Уже є дані про зниження вмісту адипонектину у 3 пацієнтів з мутацією PPAR γ 2 [5, 6].

Коли жирова тканина втрачає здатність утримувати ліпіди для запобігання їх ектопії в інші органи, тип ліпідів стає більш важливий, ніж їх надмірна кількість. Відповідно привертає увагу концепція, що враховує значення специфічних типів ліпідів у розвитку метаболічних порушень у печінці, зокрема резистентності до інсуліну. Наприклад, накопичення тригліцеридів може відображати зростання ліпідного навантаження і, отже, розглядатися як позитивний адаптаційний процес, що підвищує буферну ємність печінки щодо забезпечення запасу енергії в менш токсичній формі [5].

Високий рівень вільних жирних кислот (ВЖК) сприяє розвитку інсулінорезистентності (ІР) і хронічної гіперглікемії. Це положення обґрунтовано шляхом інфузії ліпідів здоровим добровольцям, що призвело до розвитку ІР. Так виникло поняття про ліпотоксичність [7, 8]. Тобто в умовах ІР глюкоза перестає бути основним джерелом енергії. Це веде до активації ліполізу і утворення великої кількості ВЖК, що володіють потенціалом токсичності і реалізують метаболічні порушення в органах-мішенях [5].

Ключову роль у розвитку ожиріння відіграє ІР, яка формує складний комплекс метаболічних та функціональних порушень, що трансформуються в МС [4]. Серед багатьох факторів, що ініціюють ІР основну роль відіграє споживання висококалорійної їжі та зниження фізичної активності. Але існує й інша думка щодо патогенезу ожиріння. Деякі науковці вважають, що головну роль у механізмі його розвитку відіграє характер розподілу жирової тканини [9], при цьому ІР не є необхідним діагностичним критерієм

метаболического синдрома або змінюється вторинно [10].

Механізм розвитку ІР ще остаточно невідомий. Хоча зниження чутливості рецепторів до інсуліну, як правило, поєднується з ожирінням, але ІР може розвиватись і незалежно від ожиріння. В деяких випадках ІР спостерігається у людей з фізіологічною масою тіла [11, 4, 5].

Формуванню доказового уявлення про гетерогенності ожиріння стали наукові дослідження, двох напрямків: одне з них було пов'язано з ретельним вивченням діаметра і числа жирових клітин і з виділенням на цій основі гіпертрофічної та гіперпластичної форми ожиріння [12,13,14], інше — з визнанням того, що можуть існувати групи людей як з надмірною масою тіла, але без ознак «звичайних» (тобто властивих багатьом випадків ожиріння) гормонально-метаболических порушень, так, і, навпаки, — з нормальною масою тіла, але з подібними порушеннями. Такі групи або стани були позначені в англійській науковій літературі [15, 16, 17, 18] відповідно МНО (metabolically healthy obese) і MONW (metabolically obese normal weight) [12].

«Метаболічно здорові» особи з ожирінням (МНО)

За наявними даними, частота виявлення подібної групи людей варіюється в межах 12-50 % від обстеженої популяції. Виявилось, що поряд зі збереженням чутливості до інсуліну групі осіб з ожирінням без ознак метаболічних порушень властиві менший обсяг вісцерального жиру і нерідко початок ожиріння відзначався у молодому віці. Групі МНО (як і раніше, переважно формується на підставі поєднання ожиріння + нормоліпідемія + збереження чутливості до інсуліну) при

порівнянні зі «звичайним» ожирінням виявилися властиві: а) більш низький рівень в крові маркерів хронічного запалення типу інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини-6, С-реактивного білка, б1-антитрипсину; б) більш високий рівень адипонектину і відсутність помітних відмінностей по концентрації лептину в крові; в) менш виражені ознаки дисфункції ендотелію; г) раннього атеросклерозу; д) відносно низька концентрація в крові інсуліноподібного фактору росту 1-го типу; е) менший діаметр адипоцитів; ж) більш високий рівень природних кілерів (NK), а також емоційно-особистісні та психовегетативні розлади [12,19]. Отже, зв'язок МНО зі збереженням на визначеному рівні чутливості до інсуліну видається цілком реальним. [19]. «Сприятливість» МНО швидше за все відносна, і цей стан може займати проміжне положення між «звичайним» ожирінням і нормальною масою тіла [12].

Саркопенічне ожиріння (sarcopenic obesity)

Під саркопенією зазвичай розуміється зниження м'язової маси, і в той період, коли спочатку звернули увагу на такий варіант ожиріння, саме дефіциту м'язової тканини і приділялася увага. При цьому вбачалася аналогія з процесом старіння, якому поряд зі збільшенням кількості жиру в тілі нерідко притаманне зменшення маси скелетної мускулатури [12].

Метаболическі ознаки ожиріння в осіб з нормальною масою тіла (MONW)

Зростаючий інтерес до цього стану проявився після того, як з'ясувалося, що для 6-9 % людей з ознаками МС характерна нормальна маса тіла [12]. Таким чином, навіть у людей без надлишкової маси тіла (IMT < 25,0) або при дуже невеликому перевищенні зазначеної межі частота МС досить

велика, що вже в чималому ступені виправдовує існування самого поняття MONW [16, 18]. Для людей з ознаками MONW характерні збільшення окружності талії, помірне підвищення в крові концентрації прозапальних цитокінів; поєднання метаболічних ознак ожиріння та нормальної маси тіла частіше зустрічається в певних етнічних групах, зокрема у жителів Центральної і Південної Азії. Також є ознаки порушень адипогенезу, збільшення частки жиру в тілі навіть при нормальному ІМТ, і зниження витрати енергії, пов'язаного з фізичною активністю. Це відрізняє групу MONW від групи МНО і змушує замислюватися про наслідки для здоров'я людини всієї обговорюваної проблеми в цілому [12].

Що стосується питання про необхідність впливати на такі стани, як МНО, то він до теперішнього часу вирішується неоднозначно. Хоча як і раніше є чимало прихильників лікування ожиріння незалежно від його «типової приналежності», вже досить давно висловлюється точка зору про те, що подібний підхід до МНО може виявитися неефективним і навіть контрпродуктивним [15, 17], оскільки, наприклад, на тлі дієти з обмеженою енергетичною цінністю у жінок з МНО-статусом зазначалося прогресування ІР [15]. Отже, вивчення проблеми клінічної гетерогенності ожиріння вважається за необхідне і вимагає продовження досліджень в цьому напрямку [12].

Синдром ІР розвивається в ситуації, коли в умовах гіперліпідемії, гіперглікемії і активного поглинання ЛПДНЩ клітинам не вистачає екзогенних жирних кислот для утворення ацетил-КоА і синтезу АТФ, що відбувається при реалізації пальмітинового варіанту метаболізму субстратів синтезу АТФ [4].

Ендогенні пептиди, що утворюються при надмірному протеолізі, вик-

ликають зміну конформації інтегральних мембранних білків та рецепторні дисфункції. Але головну роль у зниженні чутливості тканин до інсуліну відіграють пострецепторні дефекти інсулінозалежного транспорту глюкози. ІР і МС тісно пов'язані з первинним клітинним дефектом сигнального шляху інсуліну. Виділяють декілька типів ІР: фізіологічний, метаболічний, ендокринний та неендокринний. Метаболічна ІР характерна для ЦД типу 2 та декомпенсації ЦД типу 1, а також для ожиріння [4].

До цього часу дискутується питання про те, яке значення має ІР — це реакція патологічна чи фізіологічна. Відомо, що фізіологічна ІР характеризується тим, що вона обмежується певними органами і тканинами і не має системного характеру [20, 21]. Патологічна ІР відзначається стійкістю, тенденцією до прогресування та сприяє розвитку ЦД-2, МС, атеросклерозу і АГ. Підвищення апетиту та переїдання при ожирінні призводять до перевантаження інсулярного апарату. В огляді С. М. Генеса ще в 1974 році приведені дані про підвищення функції ПЗ у осіб з ожирінням: вміст імунореактивного інсуліну в крові після навантаження глюкозою у осіб з ожирінням був в 2-4 рази більший, ніж у осіб з нормальною масою тіла. Після зменшення маси тіла і об'єму адипоцитів цей показник нормалізувався [22]. Показано, що при ослабленні реакції людей на навантаження глюкозою спостерігається гіпертрофія острівцевої тканини ПЗ. У людини від народження до зрілості об'єм і число адипоцитів збільшується в 4-5 разів. Після зниження маси тіла у людей і тварин з надмірною масою тіла усуваються всі порушення ІР, що заперечує первинну ІР жирової та м'язової тканини. С. М. Генес [22] більш обґрунтованим вважає таке уявлення: первинна гіперфагія супроводжується

гіперглікемією, гіперінсулінемією і гіпертрофією в-клітин ПЗ. Остання обумовлює гіперінсулінемію натщесерце і гіперсекрецію інсуліну після навантаження глюкозою. ІР виникає унаслідок гальмування передачі сигналу після зв'язування інсуліну з рецептором, що може розвиватися через підвищення концентрації глюкози в крові, яка знижує чутливість в-клітин до інсуліну. Глюкозотоксичність чітко корелює з ІМТ, ІР [4].

Більшість авторів розглядають МС як сполучення патогенетично взаємопов'язаних факторів, причиною розвитку яких є ІР. Патогенетичну основу синдрому ІР складають взаємопов'язані порушення обміну ліпідів, вуглеводів, системне запалення, а також оксидативний стрес [23].

Підвищений вміст вільних жирних кислот в плазмі крові натщесерце є раннім маркером ІР. Механізм виникнення ІР обумовлений властивістю вільних жирних кислот блокувати фосфорилування інсулінових рецепторів. Хронічне підвищення вмісту ВЖК в крові викликає зниження синтезу інсуліну, його секреції та індукує апоптоз бета-клітин ПЗ [4].

Високожирова дієта підвищує синтез ХС, фосфоліпідів і ТГ, що доведено експериментально після навантаження пальмітиновою кислотою. Жирні кислоти гальмують ферменти тканинного дихання, викликають дисфункцію рецепторів PPAR- γ , тобто потенціюють ІР та інші прояви ожиріння і МС [24]. Даний механізм впливу жирних кислот автори визначили поняттям «адипогенотоксикоз» [4].

У патогенезі ожиріння виділяють три основних механізми, а саме: переїдання, недостатню мобілізацію жиру із депо, надмірне утворення жиру із вуглеводів. Отже, моделювання ІР реалізує ці три механізми [4].

Важливим є розкриття механізмів розвитку ІР та її найбільш ранніх проявів. В експерименті ряд авторів моделювали ІР за допомогою дексаметазону (15 мг/кг) протягом 8 тижнів. При цьому розвивалась ІР системного і локального (в гепатоцитах) характеру [25]. Автори роблять висновок про те, що ІР може виникати первинно без попереднього ожиріння або гіперліпидемії. У відповідь на знижену чутливість тканин-мішеней до дії інсуліну розвивається гіперінсулінемія, яка носить компенсаторний характер, так як підтримує нормальний рівень глюкози [4].

Після першого періоду ожиріння (адаптації), настає другий, або патологічне ожиріння. Патологічне ожиріння, пов'язане з ІР, має характерну особливість. Цей жир має вісцеральне (абдомінальне) розташування, тобто відкладається в клітинах печінки, м'язів, серця, судинної стінки та інших органів, концентруючись в ділянці очеревини [26]. Навпаки, в нормі жири депонуються в адипоцитах, і цей жировий прошарок розташовується підшкірно та набагато рівномірніше розподіляється в організмі. У зв'язку з цим, патологічні жирові відкладення прийнято називати ектопічними [27]. Встановлено, що поява саме ектопічного, але не вісцерального жиру веде до розвитку ІР та метаболічних змін [27]. Результати, отримані на тваринних моделях і з пацієнтами, показують, що ступінь вираженості ІР корелює з накопиченням жирів всередині клітин, а не в міжклітинному просторі [28]. Саме внутрішньоклітинні ліпіди порушують передачу сигналу від рецептора інсуліну і знижують інсулін-залежне захоплення глюкози в клітинах нежирових тканин, викликаючи розвиток ІР і ЦД2. Цей фізіологічний механізм узгоджується з уявленнями про те, що ІР розвивається раніше в печінці і скелет-

них м'язах, тоді як жирова тканина якийсь час залишається інсулін-чутливою. Швидше за все, ІР виявляється насамперед у печінці, і лише потім розвивається в інших органах, причому з різною часовою затримкою. Тривалі ектопічне накопичення жирів у печінці (ожиріння) веде до розвитку НАЖХП [26].

В останні роки в загальних рисах з'ясовано механізм розвитку ІР в печінці. Він пов'язаний з активацією «нових» ізоформ протеїнкінази С (PKC) ліпідними метаболітами, але не іонами Ca^{2+} , як цього додатково вимагають типові ізоформи PKC. Прямо або опосередковано, «нові» ізоформи PKC порушують сигналізацію від рецептора інсуліну всередину клітини. Ектопічне накопичення ліпідів в гепатоцитах підвищує рівень діацилгліцеридів, які і є активаторами «нових» PKC. Вміст діацилгліцеридів у ліпідних краплях в цитоплазмі гепатоцитів огрядних людей чітко корелює з активністю PKCε і зі ступенем ІР. Слід особливо відзначити, що ліпідний механізм за участю PKC є головним, якщо не єдиним, що забезпечує розвиток ІР в печінці у людей [26].

Роль PKC в розвитку ІР в жировій тканині не продемонстрована. Особливості фізіології цієї тканини дозволяють припускати, що там реалізуються інші механізми. На відміну від міоцитів і гепатоцитів, адипоцити в нормі містять багато тригліцеридів і динамічно змінюють їх рівень і склад. Як наслідок, вони постійно мають високий рівень діацилгліцеридів, який значно перевищує той, що необхідний для повної активації будь-яких PKC. Тому механізм розвитку ІР в цій тканині поки неясний. Можливо, він задіює запалення, стресові реакції або дисфункцію мітохондрій. Однак слід пам'ятати, що ІР в цій тканині виникає як продовження патологічних змін в

печінці і м'язах [26].

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 [5].

Сучасні уявлення про патогенез MC можливо представити з позицій трьох основних теорій — глюкоцентричної, ліпоцентричної, адипокінової, які в різні історичні періоди були основними патогенетично обґрунтованими. Згідно з глюкоцентричною теорією в основі розвитку ЦД 2 типу та MC лежить ІР периферичних тканин та компенсаторна гіперінсулінемія, яка є наслідком ІР. Гіперінсулінемія сприяє проліферації гладком'язових клітин, дисфункції ендотелію, гіперактивації іонообмінного транспорту кальцію та натрію, ожирінню, гіперлептинемії. Ці ефекти є пусковими механізмами формування та прогресування інших компонентів MC [29].

Згідно з ліпоцентричною теорією, ключову роль у розвитку MC відіграє абдомінально-вісцеральна жирова тканина. Абдомінальне ожиріння (АО) розглядається як головний та обов'язковий компонент MC, тому що саме АО найбільш тісно корелює з іншими компонентами MC.

За науковими даними, у 88 % хворих з АО зустрічається ІР, незалежно від ступеня ожиріння, у той час як при гіноїдному типі ІР виявляють у 32 % хворих і частіше при ожирінні 2–3 ступеня. Абдомінальний жир володіє значною метаболічною активністю та є головним джерелом ВЖК, секретує велику кількість адипокінів, які безпосередньо надходять у портальну систему та печінку [29].

Жирова тканина є дифузною ендокринною залозою, яка синтезує ряд гормонів і біологічно активних речовин. Нормальні рівні адипокінів мають фундаментальне значення для підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Жирова тканина продукує адипоцитокіни, відіграє важливу роль у регуляції обміну речовин, а розвиток адипоцитарної дисфункції є одним із механізмів прогресування ІР [4].

Ліпоцентрична теорія пов'язана з тим, що з ліпоцитів під впливом на них ліпопротеїнової ліпази вивільняється надмірна кількість ВЖК. Ефективно інгібувати ліполіз інсуліну не дозволяє ІР. Надлишок ВЖК знижує чутливість печінки та інших тканин до інсуліну вторинно, насамперед внаслідок порушень у пострецепторній передачі інсулінового сигналу, що обумовлює порочне коло в патогенезі МС. Як результат, ВЖК у печінці підвищують продукцію холестерину [29].

При ожирінні ліпоцити накопичують жир та гіпертрофуються, а щільність інсулінових рецепторів на поверхні ліпоцита знижується. За принципом зворотного зв'язку це є сигналом до збільшення продукції інсуліну в-клітинами ПЗ. Ці механізми пояснюють закономірність — чим більше гіпертрофічне ожиріння, тим вище гіперінсулінемія. Після встановлення ендокринологічної активності жирової тканини, основних позицій гіпоталамо-гіпофізарної теорії й ролі лептину ліпоцентрична теорія трансформувалась в адипокінову, [30, 31] згідно з якою не зміни енергетичного субстрату перебудови адипоцитів, а вплив на організм сигнальних молекул, що виробляються ліпоцитами, є основою формування дисметаболических порушень, компонентів МС, які є взаємобтяженими "порочними" ланками патологічного процесу [29].

Висновки

Наявність системи ФМК пояснює динамічне адекватне забезпечення функції клітин, органів і систем шляхом метаболічної регуляції внутрішнього середовища. Отже, з'ясування ролі та механізмів ФМК можливо допоможе в майбутньому зрозуміти як функціональна адаптація до надлишку енергетичних субстратів, що викликає регуляторні перебудови стає стійкою, патологічною.

Література

1. Гоженко А. И. Теория болезни. — Одесса: Феникс, 2017. — 142 с.
2. Гоженко А. И. Функционально-метаболический континуум / А.И. Гоженко // Журнал НАМН України. — 2016. — Т.22, №1. — С. 3-8.
3. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // J. Hypertens. — 2005. — 23, Suppl 1. — P. S9-S17.
4. Тарасенко К. В. Метаболические нарушения у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв'язок з акушерськими ускладненнями та обґрунтування патогенетичної корекції: дис...доктора медичних наук: 14.01.01 / Тарасенко Костянтин Володимирович. — Полтава, 2016. — 364 с.
5. Ивашкин В. Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская / Российский журнал гастроэнтерологии. Гепатологии, колопроктологии. — 2010. — Т.20, №1. — С. 4-13.
6. Расин А. М., Кайдашев И. П., Расин М. С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном бронхите // Укр. тер. журн. — 2006. — № 2. — С. 100-108.
7. Гордюнина С. В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С. В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. — 2013. — № 5.

- С. 61-66.
8. Тарасенко К. В. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння і та її ступенів тяжкості сполучається з надмірною продукцією лептину та С-реактивного білку / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 2, ч. 1 (62). — С. 229-231.
 9. Серов В. Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы / В. Н. - Серов // Акушерство и гинекология (приложение). — 2006. — С. 9-10.
 10. Углеводный и жировой обмен при различном гестационном увеличении массы тела. / В. Н. Покусаева, Н. К. Никифоровский, К. Б. Покусаева [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60, № 4. — С. 60-64.
 11. Шибанова Е. И. Современные представления об инсулинорезистентности вне и во время беременности / Е. И. Шибанова, Л. Е. Мурашко, Е. И. Дегтярева // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 6. — С. 6-9.
 12. Берштейн Л. М. (2010) «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? / Л. М. Берштейн, И. Г. Коваленко // Проблемы эндокринологии. — 2010. — №3, С. 47–51.
 13. Квачевская Ю. О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности: Автореф. дис..... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2000; 25.
 14. Косыгина А. В., Васюкова О. В. Жировая ткань и роль адипо- цитокинов. Пробл. эндокринологии. 2009; 1: 44—50.
 15. Романцова Т. И. Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Ожирение и метаболизм 2008; 4: 17: 2—10.
 16. Adult Treatment Panel III final report. Circulation 2002; 106: 10: 3143—3421.
 17. Aguilar-Salinas C. A., Garcia E. G., Robles L. et al. High Adiponectin Concentrations Are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 10: 4075—4079.
 18. Allan C. A, Strauss B. J., McLachlan R. I. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. Int J Impot Res 2007; 19: 448—457.
 19. Karelis A. Metabolically healthy but obese individuals. Lancet 2008; 372: 9646: 1281—1283.
 20. Титов В. Н. Инсулин — гуморальный фактор обеспечения энергией биологической функции локомоции / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — № 4. — С. 27-38.
 21. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани. Часть 5. Взаимосвязь с физиологической инсулинорезистентностью / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 6. — С. 64-70.
 22. Генес С. Г. Тучность и функции в-клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы / С. Г. Генес // Клиническая медицина. — 1974. — № 7. — С. 25-32.
 23. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции / Т. В. Талаева, Л. Л. Вавилова, В. В. Братусь // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 1. + С. 64-82.
 24. Эндокринно-генетические переключения как промотор основных неинфекционных заболеваний / Л. М. Берштейн, Е. В. Цырлина, А. Ю. Ковалевский [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. + 2008. + № 1. + С. 12-18.
 25. Вавилова Л. Л. Моделювання інсулінорезистентності та комплексу супутніх метаболічних порушень за допомогою дексаметазону / Л. Л. Вавилова, Т. А. Крячок, Т. В. Талаєва // Фізіологічний журнал. — 2009. — Т. 55, № 3. — С. 56-58.
 26. Ткачук В. А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В. А. Ткачук, А. В. Воронников // Сахарный диабет. — 2014. -№2. — С. 29-40.
 27. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad N. A, Patterson BW,

- et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; 106 (36): 15430–15435. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904944106>
28. Samuel V. T., Petersen K. F., Shulman G. I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *The Lancet*. 2010; 375 (9733): 2267-2277. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60408-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60408-4)
 29. Амбросова Т. М. Метаболічний синдром: адипокінова теорія патогенезу / Т. М. Амбросова // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013. — Т. 13, вип. 4, С. 215-220.
 30. Matsuzawa Y. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // *Horm. Res.* — 2003. — V. 60. — P. 56-59.
 31. Mertens I. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L. F. Van Gaal // *Obes. Rev.* — 2002. — V. 3. — P. 85-101.
- References**
1. Gozhenko A. I. Disease theory. — Odessa: Fenix, 2017. — 142 с.
 2. Gozhenko A. I. Functional-metabolic continuum / A. I. Gozhenko // *Journal of the NAMS of Ukraine*. — 2016. — Vol.22, №1. — P. 3-8.
 3. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin- angiotensin-aldosterone system blockade // *J. Hypertens.* — 2005. — 23, Suppl 1. — P. S9-S17.
 4. Tarasenko K. V. Metabolic disorders in pregnant women with obesity of varying degrees, their association with obstetric complications and justification of pathogenetic correction: dis. Doctor of medicine: 14.01.01 / Tarasenko Konstantin Volodymyrovich. — Poltava, 2016. — 364 p.
 5. V. T. Ivashkin, M. V. Maevskaya Lipotoxicity and metabolic disturbances in obesity / Ivashkin V. T., Maevskaya M. V. // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, coloproctology*. — 2010. — T.20, №1. — P. 4-13.
 6. Rasin A M, Kaidashev I. P, Rasin M. S. Peroxis proliferator-activating receptors and their role in systemic inflammation, atherogenesis, arterial hypertension and chronic obstructive bronchitis // *Ukr. ter. journal*. — 2006. — No. 2. — P. 100-108.
 7. Gordyunina S. V. Insulin resistance in pregnancy (review of literature) / S. V. Gordyunina // *Problems of endocrinology*. — 2013. — No. 5. — P. 61-66.
 8. Tarasenko K. V. Progressive development of insulin resistance in vaginous wives for engaging in fatigue and suffering from severe stress in the production of leptin and C-reactive protein / K. V. Tarasenko // *Tavrishesky mediko-biologicheskyy vestnik*. -2013. -T. 16, No. 2, part 1 (62). — P. 229-231.
 9. Serov V. N. Metabolic syndrom: gynecological problems / V. N. Serov // *Obstetrics and gynecology (application)*. — 2006. — P. 9-10.
 10. Carbohydrate and fat metabolism with different gestational increase in body weight. / V. N. Pokusaeva, N. K. Nikiforovsky, K. B. Pokusaeva [and others] // *Problems of endocrinology*. — 2014.- Vol. 60, No. 4.- P. 60-64.
 11. Shibanova E. I. Modern ideas about insulin resistance outside and during pregnancy / E. I. Shibanova, LE Murashko, EI Degtyareva // *Obstetrics and Gynecology*. — 2009. — No. 6. — P. 6-9.
 12. Bernshtein L.M. (2010) “Metabolically healthy” individuals with obesity and metabolic signs of obesity in individuals with normal body weight: what is behind this? / LM Bershtein, I.G. Kovalenko // *Problems of endocrinology*. — 2010. — № 3, P. 47-51.
 13. Kvachevskaya Yu.O. Features of endometrial cancer in insulin resistance syndrome: Abstract. dis.... cand. honey. sciences. St. Petersburg 2000; 25.
 14. Kosygina AV., Vasiukova O.V. Fat tissue and the role of adipocytes. *Probl endocrinol* 2009; 1: 44-50.
 15. Romantsova T.I. Pathogenetic approach

- to the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism* 2008; 4: 17: 2-10.
16. Adult Treatment Panel III final report. *Circulation* 2002; 106: 10: 3143—3421.
 17. Aguilar-Salinas C. A., Garcera E. G., Robles L. et al. High Adiponectin Concentrations Are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 10: 4075—4079.
 18. Allan C. A., Strauss B. J., McLachlan R. I. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *Int J Impot Res* 2007; 19: 448—457.
 19. Karelis A. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008; 372: 9646: 1281—1283.
 20. Titov V. N. Insulin — humoral factor of energy supply to the biological function of locomotion / V. N. Titov // *Clinical laboratory diagnostics*. — 2014. — No. 4. — P. 27-38.
 21. Svartz V. Ya. Inflammation of adipose tissue. Part 5. Interrelation with physiological insulin resistance / V. Ya. Shvarts // *Problems of endocrinology*. — 2011. — No. 6. — P. 64-70.
 22. Genes S. G. Obesity and functions of β -cells of the insulin pancreas apparatus / SG Genes // *Clinical medicine*. — 1974. — No. 7. — P. 25-32.
 23. Talaeva T. V. Insulin resistance: pathogenetic significance and possibilities of pharmacological correction / T. V. Talaeva, L. L. Vavilova, V. V. Bratus // *Ukrainian Cardiological Journal*. — 2009. — No. 1. — P. 64-82.
 24. Endocrine-genetic switching as a promoter of major non-infectious diseases / L. M. Bershtein, E. V. Tsirlina, A Yu. Kovalevsky [and others] // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. — 2008. — No. 1. — P. 12-18.
 25. Vavilova L. L. Modeling of insulin resistance and a complex of accompanying metabolic disorders using dexamethasone / L. L. Vavilova, T. A. Kryachok, T. V. Talaeva // *Physiological journal*. — 2009. — Vol. 55, No. 3. — P. 56-58.
 26. Tkachuk V. A. Molecular Mecanisms of Insulin Resistance Development / V. A. Tkachuk, A.V.Vorotnikov // *Diabetes mellitus* — 2014. -№2. -P. 29-40.
 27. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed B. S, Pietka T, Abumrad N. A, Patterson B.W., et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; 106 (36): 15430–15435. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904944106>
 28. Samuel V. T., Petersen K. F., Shulman G. I. Lipid-induced insulinresistance: unravelling the mechanism. *The Lancet*. 2010; 375 (9733): 2267-2277. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60408-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60408-4)
 29. Ambrosova T. M. Adipokines in metabolic syndrome: theory of pathogenesis / T. M. Ambrosova // *Actual problems of modern medicine*. 2013. — V. 13, №. 4, P. 215-220.
 30. Matsuzawa Y. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // *Horm. Res.* — 2003. — V. 60. — P. 56-59.
 31. Mertens I. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L. F. Van Gaal // *Obes. Rev.* — 2002. — V. 3. — P. 85-101.

*Впервые поступила в редакцию 22.12.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.61-008-092: 575.117

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612929>

ЛОКАЛЬНІ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВІ СИСТЕМИ В ЦЕРЕБРО-РЕНАЛЬНОМУ КОНТИНУУМІ (ОГЛЯД)

Філіпець Н.Д.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна,
e-mail: filipец.natalja@bsmu.edu.ua

ЛОКАЛЬНЫЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВЫЕ СИСТЕМЫ В ЦЕРЕБРО-РЕНАЛЬНОМ КОНТИНУУМЕ (ОБЗОР)

Филипец Н.Д.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина, e-mail: filipец.natalja@bsmu.edu.ua

LOCAL RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN CEREBRO-RENAL CONTINUUM (REVIEW)

Philipets N.D.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukowina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine, e-mail: filipец.natalja@bsmu.edu.ua

The review is devoted to the features of the functioning of the local renin-angiotensin system (RAS) in the brain and kidneys, its functional interactions with angiotensin II circulating in the blood, the main pathways for activating the reno-cerebral reflex. It is concluded that the independence of local RAS (mainly in experimental studies) is the basis for the study of additional mechanisms of pharmacological modulators, the improvement of clinical approaches to the definition of the role of local RAS as potential therapeutic targets, adaptation of treatment with interconnected pathology, in which the pathogenesis is dominated by the effect of RAS.

Key words: *renin-angiotensin system, brain, kidneys, cerebral-renal continuum.*

Огляд присвячений особливостям функціонування локальної ренін-ангіотензинової системи (РАС) в головному мозку і нирках, функціональним взаємозв'язкам із циркулюючим у крові ангіотензином II, основним шляхам активації рено-церебрального рефлексу. Зроблено висновок, що встановлення, переважно в експериментальних дослідженнях, незалежності локальних РАС є підґрунтям вивчення додаткових механізмів фармакологічних модуляторів, вдосконалення клінічних підходів до визначення ролі локальних РАС як потенційних терапевтичних мішеней, адаптації лікування до взаємозалежної патології, у патогенезі якої домінують впливи РАС.

Ключові слова: *ренін-ангіотензинова система, головний мозок, нирки, церебро-ренальний континуум.*

Обзор посвящен особенностям функционирования локальной ренин-анги-

отензиновой системы (РАС) в головном мозге и почках, функциональным взаимосвязям ее с циркулирующим в крови ангиотензином II, основным путем активации рено-церебрального рефлекса. Сделан вывод, что установленная (в основном в экспериментальных исследованиях) независимость локальных РАС является основой для изучения дополнительных механизмов фармакологических модуляторов, совершенствования клинических подходов к определению роли локальных РАС как потенциальных терапевтических мишеней, адаптации лечения при взаимосвязанной патологии, в патогенезе которой доминирует влияние РАС.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, головной мозг, почки, церебро-ренальный континуум.

Результати оцінки клінічної ефективності представників різних фармакологічних класів ліків переконливо свідчать про переважні протективні властивості блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) у нефрологічних хворих [1, 2]. Терапевтичні переваги інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) зумовлені, у першу чергу, важливою роллю активації РАС у патогенезі гострого і хронічного пошкодження нирок. Сьогодні встановлено, що за умов дії патогенних чинників не тільки нирка, яка містить всі компоненти РАС, реагує змінами іоно-, водо-, осморегулювальної функцій та перебудовою основних механізмів підтримки гомеостазу. Циркулююча (системна, класична) і тканинні (локальні) РАС забезпечують безперервний контроль за артеріальним тиском (АТ), кровопостачанням, метаболічними процесами. Окремі компоненти РАС — ренін, ангіотензиноген, ангіотензин II (А II), III, IV, слугують маркерами оцінки функціонального стану життєво важливих органів — головного мозку, серця, печінки, нирок.

Прогностична значущість сечового ангіотензиногену як біомаркера гострого пошкодження нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності [3, 4], активності реніну плазми крові в хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) [5], сироваткової активності реніну та альдостерону в пацієнтів із

гострою серцевою недостатністю та стійким кардіоренальним синдромом [6] — є фактами підтвердження фундаментального значення РАС у патогенезі серцево-судинних захворювань. Водночас низка наукових повідомлень вказує на синергічні, залежні від об'єму крові, тону судин і гемодинаміки порушення енергетичного забезпечення нирок та головного мозку [7-9].

Вищевказане підтверджує загальновизнаний принцип інтегративного функціонування органів і систем за умов норми та патології, а також — наявність цілої мережі взаємопов'язаних процесів, спрямованих на пристосування організму як цілого до патогенних впливів [10]. За такої умови основний механізм запуску патологічних процесів включає найбільш важливі, тобто провідні ланцюги [11]. Зважаючи на те, що одним із основних нейрогуморальних механізмів формування поліорганної дисфункції є перевага натрійзатримувальних і судинозвужувальних впливів, зміни з боку РАС адаптивно-компенсаторних на патологічно активовані реакції є індуктором кардіо-, цереброренального синдромів. Варто зауважити, що переважна більшість повідомлень у вітчизняних джерелах присвячена поєднаній патології серця та нирок [12-14]. Водночас розуміння значення РАС, її головного ефектора А II у спільних механізмах захворювань нирок і головного мозку, є актуальним аспектом адаптації існуючих напрямів пре-

вентивної терапії та лікування цих коморбідних патологічних станів.

Метою роботи стало висвітлення сучасної наукової інформації щодо особливостей функціонування локальних РАС у головному мозку, нирок та їх взаємозв'язків для розширення уявлень про роль РАС у механізмах цереброренального континууму за умов норми і патології.

Нирка і головний мозок характеризуються гемодинамічною подібністю судинного русла. На відміну від інших органів і систем, вони є кінцевими органами з низьким судинним опором, які піддаються впливу великого об'єму крові протягом всього серцевого циклу. Власне такий механізм слугував поясненню встановленого тісного взаємозв'язку між пошкодженням мікросудин, чутливих до коливання АТ у сонних, хребетних і ниркових артеріях — у головному мозку і нирках за умов гіпертензії [15]. Однак для головному мозку притаманною є ауторегуляція кровообігу з безпосередньою участю локальної РАС. Вивчення цереброваскулярних ефектів ІАПФ після внутрішньовенного введення каптоприлу нормотензивним і гіпертензивним щурам показало, що ауторегуляція мозкового кровотоку помітно змінювалась, однак церебральний кровотік не зазнавав змін порівняно з вихідним рівнем, швидше за все, унаслідок компенсаторного звуження резистивних судин локальним А II [16]. У пацієнтів із хронічною АГ та у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю церебральний кровотік не змінювався після ІАПФ, незважаючи на виражене зниження середнього АТ; ІАПФ також не змінював регіонарний церебральний кровотік при гострому інсульті. Зроблено висновок про те, що на тілі інгібування ангіотензинперетворювального ферменту мозковий кровотік підтримується на незмінному рівні і особливо добре зберігається в разі падіння АТ [17].

Таким чином, серцево-судинний гомеостаз підтримується і класичною системною РАС, і локальними тканинними РАС. Однак у головному мозку, порівняно з іншими тканинами, гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) перешкоджає потраплянню периферичних компонентів РАС, власне А II циркулюючої РАС, до більшості областей мозку, що зумовлює істотний синтез локального А II. Варто зазначити, що крім фізіологічної серцево-судинної, ниркової і нейрогуморальної функцій, А II діє на клітинному рівні, є модулятором диференціації, запалення, тромбозу, фіброзу. Порушення функціонування ГЕБ, у тому числі — впливами циркулюючого А II при АГ, полегшує доступ А II до регулюючих АТ ділянок мозку [18, 19].

Те, що регіональний А II утворюється в головному мозку, підтверджує відкриття ангіотензинових рецепторів у нейронах усередині ГЕБ. Класичні, чітко визначені уявлення про роль мозкового А II включають регуляцію утворення і вивільнення гормонів, контроль центральної і периферичної симпатoadреналової систем, а також — споживання води і натрію. Відповідно до змін у гормональній, симпатичній системах та водно-сольового гомеостазу, механізми зворотного зв'язку модулюють активність локальної РАС у головному мозку [20, 21].

Заслугує на увагу те, що одним із основних регуляторних ланцюгів локальної РАС є гіпоталамічний шлях [22]. Циркулюючий у крові А II, активує ангіотензинові рецептори 1 типу паравентрикулярного ядра гіпоталамусу [23], нейрони якого відіграють важливу роль у контролі стресу, метаболізму, гормонального балансу, у тому числі — виділяють вазопресин — регулятор осмотичного тиску і водовидільної функції нирок. Отже, осморегулювальний рефлекс, центральною частиною якого є ядра гіпоталамусу та гіпофіз, а ефекто-

ром — нирки [24], можна вважати одним із шляхів цереброренальних взаємозв'язків за участю РАС.

Найбільш важливою серед тканинних є внутрішньониркова РАС, деякі особливості якої відрізняються від циркулюючої РАС, перше за все, потужними ауторегуляторними особливостями. Інтраренальний А II синтезується в епітеліальних клітинах проксимального каналця, секретується і з'являється в сечі. У каналцевому відділі нефрону А II синтезується навіть за умов зниження юкстагломерулярного реніну; завдяки малій молекулярній масі А II фільтрується клубочками [25]. Контроль вмісту А II у нирках також здійснюється регуляторними механізмами зворотнього зв'язку. Дослідження у щурів із стрес-індукованою АГ показали наявне пригнічення РАС у нирках, про що свідчив знижений рівень експресії мРНК генів РАС, порівняно з нормотензивними щурами [26].

Підвищена секреція А II забезпечує необхідну для водно-сольового гомеостазу дистальну реабсорбцію іонів натрію. Проте в патологічному середовищі надмірна стимуляція внутрішньотубулярної РАС слугує важливим фактором розвитку і підтримки нефропатії, у тому числі, при АГ, цукровому діабеті, а також пов'язаної з нирками церебральної патології [27-30]. Сьогодні ще не досягнута мета щодо диференційних патогенетичних ознак домінування локальної чи класичної РАС при захворюваннях органів мішеней. Важко розрізнити дві системи через їх велике покриття, хоча ключовою ознакою тканинної РАС є локальний синтез її компонентів [31]. Переважна активація локальних, а не системної РАС мала місце у нефректомованих щурів із високосолювою дієтою, а також — у щурів із двобічною ішемією-реперфузією нирок [32, 33]. Підвищення в цих дослідженнях активності симпатичних нервів у

нирках і нейронах переднього мозку; внутрішньониркової і церебральної (але не системної) РАС, активація окислювального стресу, запалення мозку; фіброз, прогресування пошкодження нирок засвідчили, що локальні РАС мозку та нирок зв'язані між собою реноцеребральним рефлексом, індуктором якого є сольове навантаження, ішемія, симпатична активація.

Висновок

Отже, проблема вивчення особливостей ауторегуляторних механізмів і ролі локальних РАС у патогенезі захворювань нирок і мозку та їх коморбідності лишається актуальною. Крім системних судинних і ниркових ефектів А II має вплив на центральну систему, модулюючи діяльність нейроендокринних і симпатичних нейронних мереж [34]. Велика кількість доказів підтримує взаємозв'язок порушення регуляції передачі сигналів циркулюючого А II, як ключового механізму, із активацією локальних РАС. Водночас демонстрація, переважно в експериментальних дослідженнях, незалежності локальних РАС є підґрунтям для встановлення додаткових механізмів фармакологічних модулаторів і вдосконалення клінічних підходів до визначення патогенетичної ролі локальних РАС.

Література

1. Vejakama P, Ingsathit A, McKay GJ, et al. Treatment effects of renin-angiotensin aldosterone system blockade on kidney failure and mortality in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1): 342. doi: 10.1186/s12882-017-0753-9.
2. Иванов Д.Д., Курята А.В., Гармиш И.П. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск. *Почки.* 2018; 7 (2): 81-86. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393.
3. Wysocki J, Batlle D. Urinary angiotensinogen: a promising biomarker of AKI progression in acute

- decompensated heart failure: what does it mean? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 1515-1517. doi: 10.2215/CJN.07780716.
4. Ba Aqeel SH, Sanchez A, Batlle D. Angiotensinogen as a biomarker of acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2017; 10 (6): 759-768. doi: 10.1093/ckj/sfx087.
 5. Славнов ВМ, Савицький СЮ, Строганова НП. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ендокринними гіпертензіями. *Український кардіологічний журнал.* 2013; (4): 111-116.
 6. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014; 3 (2): 97-107. doi: 10.1016/j.jchf.2014.09.003.
 7. Mogi M, Horiuchi M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. *Cardiol Res Pract.* 2011; 2011: 306189. doi: 10.4061/2011/306189.
 8. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016; 5: 2048004016677687. doi: 10.1177/2048004016677687.
 9. Murray AM, Bell EJ, Tupper DE, et al. The Brain in Kidney Disease (BRINK) Cohort Study: Design and Baseline Cognitive Function. *Am J Kidney Dis.* 2015; 67 (4): 593-600. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.008.
 10. Гоженко АИ. Основы построения теории болезни: монография. Одесса: Феникс, 2015. 83 с.
 11. Гоженко АИ. Теория болезни: монография. Одесса: Феникс, 2018. 236 с.
 12. Сиволап ВД, Лашкул ДА. Маркери фіброзу у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та ниркову дисфункцію. *Запорожский медицинский журнал.* 2015; (3): 24-28. doi: 10.14739/2310-1210.2015.3.44452.
 13. Амосова КМ, Горда ІІ, Безродний АБ, та ін. Особливості різних фенотипів погіршення функції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю залежно від змін рівня ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів, і вихідної функції нирок. *Серце і судини.* 2017; (4): 24-31. http://nbuv.gov.ua/UJRN/sis_2017_4_5.
 14. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ. Стан ниркової функції в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від клінічних показників та параметрів гемодинаміки. *Український кардіологічний журнал.* 2018; (5): 22-28.
 15. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension.* 2005; 46 (1): 200-4.
 16. Barry DI, Jarden JO, Paulson OB, et al. Cerebrovascular aspects of converting-enzyme inhibition I: Effects of intravenous captopril in spontaneously hypertensive and normotensive rats. 1984 Dec; 2 (6): 589-97.
 17. Paulson OB, Waldemar G. ACE inhibitors and cerebral blood flow. *J Hum Hypertens.* 1990; 4 Suppl 4: 69-72; discussion 72-3.
 18. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (3): 876. doi: 10.3390/ijms19030876.
 19. Biancardi VC, Son SJ, Ahmadi S, et al. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier. *Hypertension.* 2013; 63 (3): 572-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01743.
 20. Lenkei Z, Palkovits M, Corvol P, Llorens-Cortis C. Expression of angiotensin type-1 (AT1) and type-2 (AT2) receptor mRNAs in the adult rat brain: A functional neuroanatomical review. *Front. Neuroendocrinol.* 1997; 18 (4): 383-439.
 21. Saavedra JM. Brain angiotensin II: new developments, unanswered questions and therapeutic opportunities. *Cell Mol Neurobiol.* 2005; 25 (3-4): 485-512.
 22. Huang BS, Zheng H, Tan J, et al. Regulation of hypothalamic renin-angiotensin system and oxidative stress by aldosterone. *Exp Physiol.* 2011; 96 (10): 1028-38. doi: 10.1113/expphysiol.2011.059840.
 23. Wei SG, Yu Y, Zhang ZH, Felder RB. Angiotensin II upregulates hypothalamic AT1 receptor expression in rats via the mitogen-activated protein kinase pathway.

- Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 296 (5): H1425-33. doi: 10.1152/ajpheart.00942.2008.
24. Генецинский АГ. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. Москва, Ленинград: Издательство Академии наук СССР, Ленинградское отделение, 1963. 430 с.
 25. Kobori H, Ozawa Y, Suzaki Y, Prieto-Carrasquero MC, Nishiyama A, Shoji T, Cohen EP, Navar LG. Young Scholars Award Lecture: Intratubular angiotensinogen in hypertension and kidney diseases. *Am J Hypertens.* 2006; 19: 541-550.
 26. Дубинина АД, Антонов ЕВ, Федосеева ЛА, и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у крыс линии НИСАГ (ISIAH) со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2016; 20 (6): 954-958. doi: 10.18699/VJ16.216.
 27. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010; 31 (6): 541-50 doi: 10.1159/000313363.
 28. Carey RM. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015; 22 (3): 204-10. doi: 10.1053/j.ackd.2014.11.004.
 29. Арьев АЛ, Овсянникова НА, Арьева ГТ. Факторы риска развития и прогрессирования патологии почек, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем едины (взгляд гериатра). *Нефрология.* 2011; 15 (1): 76–83.
 30. Мензоров МВ, Шутов АМ, Лукьянова ВА, и др. Острое повреждение почек у больных с инсультом. *Нефрология.* 2014; 18 (2): 55-60.
 31. Campbell DJ. Clinical relevance of local Renin Angiotensin systems. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5: 113. doi: 10.3389/fendo.2014.00113.
 32. Cao W, Li A, Wang L, et al. A Salt-Induced Reno-Cerebral Reflex Activates Renin-Angiotensin Systems and Promotes CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26 (7): 1619-33. doi: 10.1681/ASN.2014050518.
 33. Cao W, Li A, Li J, et al. Reno-Cerebral Reflex Activates the Renin-Angiotensin System, Promoting Oxidative Stress and Renal Damage After Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxid Redox Signal.* 2017; 27 (7): 415-432. doi: 10.1089/ars.2016.6827.
 34. Biancardi VC, Stern JE. Compromised blood-brain barrier permeability: novel mechanism by which circulating angiotensin II signals to sympathoexcitatory centres during hypertension. *J Physiol.* 2016; 594 (6): 1591-600. doi: 10.1113/JP271584.

References

1. Vejakama P, Ingsathit A, McKay GJ, et al. Treatment effects of renin-angiotensin aldosterone system blockade on kidney failure and mortality in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1): 342. doi: 10.1186/s12882-017-0753-9.
2. Ivanov DD, Kuriata AV., Garmish I.P. Blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system: chronic kidney disease and cardiovascular risk. *Kidney.* 2018; 7 (2): 81-86. doi: 10.22141 / 2307-1257.7.2.2018.127393.
3. Wsocki J, Battlle D. Urinary angiotensinogen: a promising biomarker of AKI progression in acute decompensated heart failure: what does it mean? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 1515-1517. doi: 10.2215/CJN.07780716.
4. Ba Aqeel SH, Sanchez A, Battlle D. Angiotensinogen as a biomarker of acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2017; 10 (6): 759-768. doi: 10.1093/ckj/sfx087.
5. Slavnov VM, Savitsky SD, Stroganov NP. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertension and endocrine hypertension. *Ukrainian Cardiology Magazine.* 2013; (4): 111-116.
6. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014; 3 (2): 97-107. doi: 10.1016/j.jchf.2014.09.003.
7. Mogi M, Horiuchi M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. *Cardiol Res Pract.* 2011; 2011: 306189. doi: 10.4061/2011/306189.
8. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis.*

- 2016; 5: 2048004016677687. doi: 10.1177/2048004016677687.
8. Murray AM, Bell EJ, Tupper DE, et al. The Brain in Kidney Disease (BRINK) Cohort Study: Design and Baseline Cognitive Function. *Am J Kidney Dis.* 2015; 67 (4): 593-600. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.008.
9. Gozhenko AI. Basics of building a theory of the disease: a monograph. Odessa: Fenix, 2015. 83 p.
10. Gozhenko AI. Theory of disease: monograph. Odessa: Phoenix, 2018. 236 p.
11. Syvolap VD, Lashkul YES. Fibrosis markers in patients with chronic heart failure with ischemic genesis and renal dysfunction. *Zaporozhye Medical Journal.* 2015; (3): 24-28. doi: 10.14739 / 2310-1210.2015.3.44452.
12. Amosova KM, Gorda II, Bezrodny AB, and others. Features of various phenotypes of the deterioration of the function of the kidneys in patients with acute decompensated heart failure, depending on changes in the level of lipocalin associated with neutrophil gelatinase, and the initial function of the kidneys. *Heart and blood vessels.* 2017; (4): 24-31. http://nbuv.gov.ua/UJRN/sis_2017_4_5.
13. Voronkov LH, Dudnik HG, Lyashenko AV. Status of renal function in patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction depending on clinical parameters and hemodynamic parameters. *Ukrainian Cardiology Magazine.* 2018; (5): 22-28.
14. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension.* 2005; 46 (1): 200-4.
- Впервые поступила в редакцию 22.12.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 614.48

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612917>

ДЕЗИНФЕКТОЛОГИЯ В МЕГАПОЛИСЕ — ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР)

Морозова Н.С., Ридный С.В., Головчак Г.С., Коробкова И.В., Попов А.А.
Харьковская медицинская академия последипломного образования
sergey.readney@gmail.com

ДЕЗИНФЕКТОЛОГІЯ В МЕГАПОЛІСІ — ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД)

Морозова Н.С., Рідний С.В., Головчак Г.С., Коробкова І.В., Попов О.О.
Харківська медична академія післядипломної освіти,
sergey.readney@gmail.com

DISINFECTOLOGY IN MEGAPOLIS — EPIDEMIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL PROBLEMS (REVIEW)

Morozova N.S., Readney S.V., Golovchak G.S., Korobkova I.V., Popov A.A.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, sergey.readney@gmail.com

Резюме / Summary

The review highlights the problematic issues of disinfectology in the conditions of modern megacities from epidemiological and ecological positions. Considered are promising solutions to problems and proposals to intensify an integrated approach to the organization, implementation, epidemiological and environmental soundness of

disinfection measures in a megacity.

Key words: *disinfectology, disinfectants, megapolis, environment, disinfection, disinsection, deratization, epidemic safety.*

В обзоре освещаются проблемные вопросы дезинфектологии в условиях современных мегаполисов с эпидемиологических и экологических позиций. Рассматриваются перспективные пути решения проблем и предложения активизировать комплексный подход к организации, проведению, эпидемиологической и экологической обоснованности дезинфекционных мероприятий в мегаполисе.

Ключевые слова: *дезинфектология, дезинфектанты, мегаполис, окружающая среда, дезинфекция, дезинсекция, дератизация, эпидемическая безопасность.*

В огляді висвітлюються проблемні питання дезінфектології в умовах сучасних мегаполісів з епідеміологічних та екологічних позицій. Розглядаються перспективні шляхи розв'язання проблем та пропозиції активізувати комплексний підхід до організації, проведення, епідеміологічної та екологічної обґрунтованості дезінфекційних заходів в мегаполісі.

Ключові слова: *дезінфектологія, дезінфектанти, мегаполіс, довкілля, дезінфекція, дезінсекція, дератизація, епідемічна безпека.*

В условиях сложной эпидемиологической ситуации в стране, возрастания риска возникновения новых биологических угроз и техногенных катастроф особая роль должна отводиться оперативно-исполнительскому звену профилактической медицины, т.е. дезинфектологии.

Вопрос о роли дезинфекционных мероприятий в системе общественного здоровья приобретает особое значение в условиях мегаполисов, где сложились серьезные проблемы дезинфекционного обслуживания населения, т.е. борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний и их переносчиками.

Урбанизация стремительно распространяется во всем мире, где городское население составляет уже от 50 до 80 %. В крупном мегаполисе дезинфекционные мероприятия составляют большой удельный вес от всех проводимых санитарно-противоэпидемических мероприятий.

Современные города испытывают особые трудности в поддержании на должном уровне санитарного состоя-

ния территорий. Повсеместно существуют проблемы со сбором, хранением, обеззараживанием и утилизацией различных отходов, что способствует росту численности членистоногих, грызунов — потенциальных переносчиков инфекционных заболеваний. Проблемой является очистка и обеззараживание сточных вод [1].

Остро стоит вопрос об инвазии возбудителями паразитозов почвы открытых территорий — детских площадок, дворов и других объектов с учетом длительных сроков выживания яиц гельминтов до 5-7 лет, цист простейших до 1 года [2].

Для многих современных городских кварталов характерно преобладание многопрофильных объектов, совмещающих помещения и строения различного типа. Так, торговые, туристические, спортивные комплексы, как правило, сочетаются с гостиницами, ресторанами, буфетами и т.п. А обслуживающие такие комплексы машинные залы могут быть причислены к промышленным объектам.

Как объекты смешанного типа в настоящее время сформировались ле-

чебно-профилактические учреждения, детские комбинаты, школы. Часто на одной территории и в одном здании располагаются несколько организаций, осуществляющие различные виды деятельности.

В мегаполисе меняются все компоненты среды обитания, в том числе климат, на котором сказывается глобальное потепление. При этом отмечается постепенный рост среднегодовых температур. Температура воздуха и воды в водоёмах создает благоприятные условия для выживания возбудителей ряда сапронозов, а также развития личинок комаров, в том числе и малярийных [3].

В результате в крупных городах формируется специфическая экосистема. Массированные застройки, шоссе и железные дороги, кольцевые магистрали приводят к резкому переделу биотопов, условий, определяющих изменения видовой структуры биоценозов [4,5]. В этих условиях происходят изменения в популяциях членистоногих, в частности, отмечается их мозаичное распределение. Изменяется продолжительность стадий развития и жизни особей, элементы поведения насекомых [6,7,8]. Указанные факторы влияют друг на друга, а следовательно, требует учета и оценки при проведении профилактических и истребительных мероприятий.

В мегаполисах отмечено заселение подвалов и первых этажей жилых зданий блохами, крысиными клещами, мышами, крысами. Это обусловлено тем, что многие положения действующих в настоящее время санитарных норм и правил по дезинфекции, дезинсекции и дератизации в мегаполисах нового типа не приемлемы.

Важное эпидемиологическое и социальное значение в жизни городов имеет дератизация. В мегаполисах должен быть восстановлен принцип

сплошной дератизации [8,9], с соответствующим уточнением этого понятия. Объемы обязательных работ должны включать площади с учетом этажности объектов и сооружений, подвалов, мусорных камер, подземных коммуникаций, открытой территории вокруг объекта, подлежащей дератизационной обработке или защите с применением долговременных точек отравления [10].

Нужны новые подходы к барьерной дератизации с учетом планировки и застройки кварталов мегаполиса, расположения и протяженности подземных сооружений, как путей миграции и гнездования грызунов.

Особого внимания требует вопрос бесконтрольного использования препаратов для дезинфекции, дезинсекции и дератизации. На рынке дезинфекционных услуг появилось изобилие препаратов, в том числе 2-3 классов токсичности. Дезинфектанты свободно продаются, используются гражданами, индивидуальными предпринимателями и юридическими лицами и хранятся в организациях, не имеющих для этого соответствующих условий и специальной подготовки персонала.

Широкое использование в городах современных дезинфицирующих средств, в том числе в составе средств бытовой химии создает условия неблагоприятного воздействия на микрофлору, когда разрушаются консорциумы в которых угнетается или усиливается эффект одного или нескольких микроорганизмов и формируются устойчивые к дезинфектантам штаммы [11]. Меняется социальное поведение бактерий, в частности происходит формирование биопленок, устойчивых к воздействию антибиотиков, дезинфицирующим средствам. Они контаминируют системы кондиционирования воздуха и воздухообмена, различные объекты окружающей среды из дерева, металла, пластмасс [12]. Особенно это про-

является в условиях лечебно-профилактических учреждений, что приводит к формированию очагов инфекций.

В результате бессистемного, некомпетентного использования дезинфицирующих препаратов имеют место случаи отравлений среди населения, в том числе со смертельными исходами. С другой стороны непрофессиональное, беспорядочное применение дезинфицирующих препаратов приводит к снижению чувствительности к ним всех биологически опасных агентов — бактерий, членистоногих, грызунов, что ставит под угрозу эффективность борьбы с ними. Этим обусловлена необходимость индивидуализации тактических подходов ко всем разделам дезинфектологической деятельности к каждому объекту, что позволяет стандартизировать мероприятия, строго нормировать расход и адекватность применения препаратов.

Это указывает на необходимость комплексного обслуживания объектов одной организацией, предусматривающего обследование, планирование и проведение работ по всем разделам дезинфекции из единого центра. Только так можно достичь эффективности проведения мероприятий, безопасности сотрудников и населения. Но в настоящее время, как правило, с одним объектом заключают договоры три разных организации — по дезинфекции, дезинсекции и дератизации.

Необходимость комплексного обслуживания многопрофильных объектов требует новых подходов к организационной структуре самого предприятия дезинфекционного профиля.

Следовательно, эпидемиологическая безопасность Украины в значительной степени зависит от правильно организованной системы профилактических и противоэпидемических мероприятий, в том числе и борьбы с переносчиками возбудителей инфекцион-

ных заболеваний.

Вместе с тем в результате проведенной реформы санитарно-эпидемиологической службы в Украине была практически ликвидирована система оперативно-исполнительского звена профилактической медицины, т.е. государственные дезинфекционные учреждения. Не предусмотрена оперативная служба быстрого реагирования и в «Центре Громадського здоров'я». В этих условиях сформировался рынок дезинфекционных услуг, как правило не подкрепленный профессиональными кадрами. Субъекты предпринимательской деятельности, не имеющие профессиональной базовой подготовки, а зачастую и медицинского образования, не могут оперативно реагировать на возникающие эпидемической ситуации, определить видовой состав переносчиков возбудителей инфекционных заболеваний, их численность на объектах, подобрать адекватные средства дезинсекции и дератизации, оценить эпидемиологическую обстановку для принятия решения о тактических подходах регуляции численности переносчиков и т.п.

Таким образом, опыт современных пандемий свидетельствует, что сложившаяся в стране ситуация в области неспецифической профилактики инфекционных заболеваний требует серьезной коррекции. Реформирование и инновационные процессы в здравоохранении, которые направлены на улучшение здоровья населения, указывают на необходимость возрождения профессиональной службы оперативного реагирования в системе «Центра Громадського здоров'я», способной своевременно и эффективно реагировать на возникающие неблагоприятные эпидемиологические ситуации [13].

В современных условиях оптимальным вариантом может быть активизация работы в составе «Центра Гро-

мадського здоров'я» региональных на хозрасчете коммунальных предприятий профилактической медицины (КППМ), сочетающих помощь в противоэпидемических вопросах лечебно-профилактическим учреждениям и эффективную борьбу с переносчиками. Такой подход к реформированию раздела оперативно-исполнительского звена в системе противоэпидемической направленности предусматривает:

- переход на хозрасчет, т.е. не требуется бюджетного финансирования;
- концентрацию всех оперативных разделов противоэпидемической деятельности в единую систему, что позволит своевременно осуществлять все профилактические и противоэпидемические мероприятия на высоком профессиональном уровне;
- возглавлять коммунальные предприятия должны руководители с высшим образованием и специализацией по дезинфекционному делу. Остальные работники должны пройти специальную подготовку в учреждениях, имеющих лицензию на право обучения по программам, утвержденным министерством здравоохранения;
- для осуществления успешной деятельности в условиях конкуренции на рынке дезинфекционных услуг следует предоставить возможность коммунальным предприятиям вести самостоятельную ценовую политику с учетом рыночных цен, а не привязывать их к жестко установленным тарифам.

Работа в форме КППМ, укомплектованного высоко квалифицированными кадрами, дает возможность проводить необходимые противоэпидемические качественные услуги разным организациям и населению и упорядочить бесконтрольную работу структур различных форм собственности.

Вопросы снижения рисков возникновения чрезвычайных ситуаций, связанных с эпидемиями и купирование их влияния, в том числе и на экономическую сферу, являются приоритетными в здравоохранении.

Литература

1. Ибадулин, Р. Р. Дезинфектология мегаполиса? Дезинфекционное дело. — 2007. — N 2. — С. 37-41
2. Романенко Н.А., Подунова Л.Г., Евдокимов В.В. и др. Роль сточных вод в обсеменении окружающей среды возбудителями паразитарных болезней // «РЭТ-ИНФО», 2005. — № 1.-С. 25-28.
3. Расницын С. П. Методы борьбы с членистоногими, вредящими здоровью людей (учебное пособие). — М.: МГЦЦ, 2004.— 138 с.
4. Туров И.С, Мелкова В.К. Особенности крупных градостроительных объектов и их дератизационного обслуживания. // Проблемы дезинфекционного обслуживания крупных градостроительных объектов // Тезисы Всесоюзной конференции, 28—29 февраля 1984 г., Москва.-С. 164-166.
5. Шилова С.А., Шутова М.И., Золотарёв С.А. Биологические основы дератизационных мероприятий в крупных объектах градостроительства // Проблемы дезинфекционного обслуживания крупных градостроительных объектов // Тезисы Всесоюзной конференции, 28—29 февраля 1984 г., Москва. С.179-184.
6. Дрёмова В.П. Городская энтомология. — Екатеринбург: «ИздатНаукаСервис», 2005. — 278 с.
7. Дрёмова В.П. Задачи современной дезинфектологии и пути их решения // Материалы Всероссийской научной конференции Посвященной 70-летию НИИД МЗ РФ. — М.: ИТАР-ТАСС, 2003. — Т. 2. — С. 24-25.
8. Рославцева СА. Актуальные проблемы дезинфектологии в профилактике инфекционных и паразитарных заболеваний // Материалы Всероссийской конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.И. Вашкова, 15—16 октября 2002 г., Москва.- С. 41- 44.
9. Мазин Л.Н., Судейкин В.А. Цели, зада-

чи и принципы контроля качества дератизации в большом городе. // Проблемы дезинфекционного обслуживания крупных градостроительных объектов / / Тезисы Всесоюзной конференции, 28—29 февраля 1984 г., Москва. С. 86-88.

10. Мазин Л.Н., Судейкин В.А., Никольский О.А. Актуальные вопросы совершенствования дезинфекционных и стерилизационных мероприятий // Материалы Всесоюзной научно-практической конференции, посвященной 50-летию Московской дезинфекционной станции 17—19 мая 1990 г., часть 3, с. 6-13.
11. Тошигин Ю.В. Тезисы докладов на конференции ЦНИДИ Министерства здравоохранения СССР, Москва, 1961.-С. 138-139.
12. Внутрибольничные инфекции./Под ред. Р.П.Венцеля.- М.: «Медицина», 1990. — 665 с.
13. Ковалишина О.В. Характеристика возбудителей госпитальных инфекций и их устойчивости к дезинфицирующим средствам // Дезинфекционное дело», 2005. № 3. — С. 33-39.
14. Морозова Н.С., Ридный С.В. Готовы ли мы к новым эпидемиям опасных инфекций. СЕС. Профілактична медицина. 2016. № 3. С. 3-4.

References

1. Ibadulin, R. R. Dezinfektologiya megalopolisa? Dezinfekcijnoe delo. — 2007. — N 2. — S. 37-41
2. Romanenko N.A., Podunova L.G., Evdokimov V.V. i dr. Rol' stochnyh vod v obsemenenii okružhayushchej sredy vozбудiteleyami parazitarnyh boleznej // «REHT-INFO», 2005. — № 1.-С. 25-28.
3. Rasnicin S. P. Metody bor'by s chlenistonogimi, vredyashchimi zdorov'yu lyudej (uchebnoe posobie). — М.: MGCC, 2004.— 138 s.
4. Turov I.S., Melkova V.K. Osobennosti krupnyh gradostroitel'nyh ob'ektov i ih deratizacionnogo obsluzhivaniya // Problemy dezinfekcijnogo obsluzhivaniya krupnyh gradostroitel'nyh ob'ektov // Tezisy Vsesoyuznoj konferencii, 28—29 fevralya 1984 g., Moskva.-S. 164-166.
5. Shilova S.A, Shutova M.I., Zolotaryov S.A Biologicheskie osnovy deratizacionnyh

meropriyatij v krupnyh ob'ektah gradostroitel'stva // Problemy dezinfekcijnogo obsluzhivaniya krupnyh gradostroitel'nyh ob'ektov // Tezisy Vsesoyuznoj konferencii, 28—29 fevralya 1984 g., Moskva S.179-184.

6. Dryomova V.P. Gorodskaya ehntomologiya — Ekaterinburg: «IzdatNaukaServis», 2005. — 278 s.
7. Dryomova V.P. Zadachi sovremennoj dezinfektologii i puti ih resheniya // Materialy Vserossijskoj nauchnoj konferencii Posvyashchennoj 70-letiyu NIID MZ RF. — М.: ITAR-TASS, 2003. — Т. 2. — S. 24-25.
8. Roslavceva SA Aktual'nye problemy dezinfektologii v profilaktike infekcionnyh i parazitarnyh zabolevanij // Materialy Vserossijskoj konferencii, posvyashchennoj 100-letiyu so dnya rozhdeniya V.I. Vashkova, 15—16 oktyabrya 2002 g., Moskva- S. 41- 44.
9. Mazin L.N., Sudejkin V.A. Celi, zadachi i principy kontrolya kachestva deratizacii v bol'shom gorode. // Problemy dezinfekcijnogo obsluzhivaniya krupnyh gradostroitel'nyh ob'ektov // Tezisy Vsesoyuznoj konferencii, 28—29 fevralya 1984 g., Moskva S. 86-88.
10. Mazin L.N., Sudejkin V.A., Nikol'skij O.A. Aktual'nye voprosy sovershenstvovaniya dezinfekcijnyh i sterilizacionnyh meropriyatij // Materialy Vsesoyuznoj nauchno-prakticheskoj konferencii, posvyashchennoj 50-letiyu Moskovskoj dezinfekcijnoj stancii 17—19 maya 1990 g., chast' 3, s. 6-13.
11. Toshchigin YU.V. Tezisy dokladov na konferencii CNIDI Ministerstva zdavoohraneniya SSSR, Moskva, 1961.-S. 138-139.
12. Vnutribol'nichnye infekcii./Pod red.R.P.Vencelya- M.: «Medicina», 1990. — 665 s.
13. Kovalishina O.V. Harakteristika vozбудitelej gospital'nyh infekcij i ih ustojchivosti k dezinfekcijnyh sredstvami // Dezinfekcijnoe delo», 2005. № 3. — S. 33-39.
14. Morozova N.S., Ridnyj S.V. Gotovy li my k novym ehpidemiyam opasnyh infekcij. SES. Profilaktichna medicina 2016. № 3. S. 3-4.

*Впервые поступила в редакцию 05.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

Гигиена, эпидемиология,
экология

Hygiene, Epidemiology,
Ecology

УДК 612.84.3- 331.45

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2613603>

**ПСИХОГІГІЕНА РОБІТНИКІВ ЗЕРНОВОГО ТРАНСПОРТНОГО
КОНВЕЄРУ В ПЕРІОД РЕФОРМУВАННЯ
АГРОПРОМИСЛОВОГО КОМПЛЕКСУ**

Сидоренко С.Г.

Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький

**ПСИХОГИГИЕНА РАБОТНИКОВ ЗЕРНОВОГО
ТРАНСПОРТНОГО КОНВЕЙЕРА В ПЕРИОД
РЕФОРМИРОВАНИЯ АГРОПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА**

Сидоренко С.Г.

Донецкий национальный медицинский университет, г. Кропивницкий

**THE PSYCHOHYGIENE OF THE GRAIN TRANSPORT
CONVEYOR WORKERS DURING THE AGROINDUSTRIAL
COMPLEX REFORMING**

Sidorenko S.G.

Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi

Резюме (Summary)

Background. The promising development of the agro-industrial complex of Ukraine, the country's third-place export of grain and grain products significantly influenced the conditions and nature of the labor not only of farmers directly employed in crop production, but also of employees of other units of the grain transport conveyor (GTC). Moreover, due to changes in the forms of ownership, technology of production, social relations in society, the physical and psychological stress of workers in the industry has substantially increased, which negatively affects the health of working people.

The purpose of the work was to provide a comprehensive hygienic assessment of the working conditions and labor process of workers of enterprises involved in ensuring the quality supply of grain from the producer to the consumer and to scientifically substantiate the complex of measures of psycho-hygienic prevention and preservation of professional health.

Materials and methods of research: hygienic, microbiological, psychophysiological, social-hygienic, statistical; the contingent consisted of 755 people, employees of 17 agrobusiness enterprises.

Research results. It was shown that dust concentrations and biological air pollution averaged 46.8 % and 65.2 %, noise and vibration in the workplace — by 31.8 % and 52.5 % higher at enterprises of traditional state subordination than those built in the last decade by agroholdings. Due to significant

deficiencies in the organization of instrumental control of the concentration of phosphine in the above-grain space of transport vehicles are often to an order of magnitude higher than TLV. Close correlation were established ($r = 0.40-0.75$; $p < 0.05$) between the conditions of work and complaints about the deterioration of the health of the examined contingents, in particular, increased fatigue ($r = 0.57$; $p < 0.01$), sleep disturbances ($r = 0.47$; $p < 0.02$), depressive state ($r = 0.43$; $p < 0.05$).

Conclusion. A set of scientifically substantiated psycho-hygienic and organizational measures for improving reliability, productivity, labor safety and the preservation of occupational health of workers of GTC has been developed.

Key words: grain transport conveyor, working conditions, professional education, professional health, psycho-hygienic preventive measures.

Актуальність теми. Випереджальний розвиток агропромислового комплексу України, вихід країни на третє місце в світі з експорту зерна і зернопродуктів істотно вплинули на умови і характер праці не тільки фермерів, безпосередньо зайнятих в рослинництві, а й працівників інших ланок зернового транспортного конвеєра (ЗТК). Причому, у зв'язку зі зміною форм власності, технології виробництва, соціальних відносин у суспільстві суттєво зросли фізичне і психологічне навантаження у робітників галузі, які негативно впливають на здоров'я працюючих.

Мета роботи — дати комплексну гігієнічну оцінку умов праці та трудового процесу робітників підприємств, які беруть участь у забезпеченні якісного постачання зерна від виробника споживачеві та науково обґрунтувати комплекс заходів психогігієнічної профілактики і збереження їх професійного здоров'я.

Методи досліджень: гігієнічні, мікробіологічні, психофізіологічні, соціально-гігієнічні, статистичні

Результати досліджень. Показано, що концентрації пилу і біологічне забруднення повітря в середньому на 46,8 і 65,2 %, шум і вібрація на робочих місцях — на 31,8 і 52,5 % вищі на підприємствах традиційного державного підпорядкування, ніж на побудованих у останнє десятиріччя зернозберігальних та переробних підприємствах агрохолдингів. Внаслідок суттєвих недоліків в організації інструментального контролю концентрації фосфіну у над зерновому просторі транспортних засобів нерідко на порядок і більше перевищує ГДКрз. Встановлено тісні кореляційні зв'язки ($r = 0,40-0,75$; $p < 0,05$) між умовами праці та скаргами на погіршення стану здоров'я обстежених контингентів, зокрема, на підвищену втомлюваність ($r = 0,57$; $p < 0,01$), порушення сну ($r = 0,47$; $p < 0,02$), депресивний стан ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Висновок. За результатами досліджень Розроблено комплекс науково-обґрунтованих психогігієнічних та організаційних заходів для підвищення надійності, продуктивності, безпеки праці та збереження професійного здоров'я робітників ЗТК.

Ключові слова: зерновий транспортний конвеєр, умови праці, професіографія, професійне здоров'я, психогігієнічні профілактичні заходи.

Актуальность темы. Опережающее развитие агропромышленного комплекса Украины, выход страны на третье место в мире по экспорту зерна и зернопродуктов существенно повлияли на условия и характер труда не только фермеров, непосредственно занятых в растениеводстве, но и работников других звеньев зернового транспортного конвейера (ЗТК). Причем, в связи с изменением форм собственности, технологии производства, социальных отношений в обществе существенно выросли физическая и психологическая нагрузка у рабочих отрасли, негативно влияющие на здоровье работающих.

Цель работы — дать комплексную гигиеническую оценку условий труда и трудового процесса работников предприятий, участвующих в обеспечении качественной поставки зерна от производителя потребителю и научно обосновать комплекс мероприятий психогигиенической профилактики и сохранения профессионального здоровья.

Материалы и методы исследований: гигиенические, микробиологические, психофизиологические, социально-гигиенические, статистические; контингент состоял из 755 человек, работников 17 предприятий АПК.

Результаты исследований. Показано, что концентрации пыли и биологическое загрязнение воздуха в среднем на 46,8 и 65,2 %, шум и вибрация на рабочих местах — на 31,8 и 52,5 % выше на предприятиях традиционного государственного подчинения, чем на построенных в последнее десятилетие зернохранилища и перерабатывающих предприятиях агрохолдингов. Вследствие существенных недостатков в организации инструментального контроля концентрации фосфина в над зерновом пространстве транспортных средств нередко на порядок и более превышает ГДКрз. Установлены тесные корреляционные связи ($r = 0,40-0,75$; $p < 0,05$) между условиями труда и жалобами на ухудшение состояния здоровья обследованных контингентов, в частности, повышенную утомляемость ($r = 0,57$; $p < 0,01$), нарушения сна ($r = 0,47$; $p < 0,02$), депрессивное состояние ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Вывод. По результатам исследований Разработан комплекс научно обоснованных психогигиенических и организационных мер по повышению надежности, производительности, безопасности труда и сохранения профессионального здоровья работников ЗТК.

Ключевые слова: зерновой транспортной конвейер, условия труда, профессиография, профессиональное здоровье, психогигиенические профилактические мероприятия.

Актуальність теми

Проведений аналіз та узагальнення даних літератури і матеріалів власних досліджень свідчать, що, з одного боку, навіть у кризові часи

сільське господарство України залишається одним з провідних виробничих комплексів, який не тільки повністю забезпечує потреби населення у харчових продуктах, промисловість сировиною, а й успішно виступає на світовому ринку, в тому числі як один з потужних постачальників зерна для харчових та технологічних потреб, адже протягом останніх років Україна більше ніж втричі збільшила вирощування зерна, а його експорт сягнув майже 40

млн т [1]. З іншого боку, як наслідок незавершеності та неефективних реформ у сфері управління професійним здоров'ям (ліквідація Держсанепідслужби та, відповідно, припинення запобіжного та поточного державного санітарно-епідеміологічного нагляду за дотриманням умов праці на виробництві, передача державного нагляду до новоствореної Держпраці, в якій відсутні фахівці-гігієністи, введення мораторіїв на проведення контрольних перевірок промислових об'єктів) з 2013 року втратила ефективність атестація робочих місць на виробництві, стало формальним визначення категорій працівників, що працюють в шкідливих та небезпечних умовах праці — тобто державою було втрачено ефективне управління професійним здоров'ям працівників не тільки в агропромисловому комплексі (АПК), а й в інших галузях промисловості і народного господарства [2].

В сфері експорту зерна і зернопродуктів, на відміну від виробників сільськогосподарської продукції, увага яким приділяється в традиційних гігієнічних дослідженнях, домінують подальші ланки на шляху до споживача (зберігання, кондиціювання, первинна переробка і транспорт), які утворюють нову сучасну систему — *зерновий транспортний конвеєр* (ЗТК). Детальне ознайомлення з організаційними і технологічними особливостями зернового транспортного конвеєру та професіографічний аналіз трудової діяльності основних груп персоналу дозволили виділити і оцінити з гігієнічних позицій основні етапи конвеєру і роботу системи в цілому. З проведеного аналізу складових даної системи, витікає ряд важливих в гігієнічному плані положень:

- ЗТК починається з моменту

одержання врожаю відповідної зернової культури і закінчується поставкою зерна і зернопродуктів споживачеві на національному і міжнародному ринках;

- конвеєр включає три послідовних ланки (елеватор, підприємство первинної переробки, внутрішній ринок або експортний портовий комплекс), які об'єднані транспортними комунікаціями від виробника до морського судна, що робить транспортну складову системоутворюючим елементом ЗТК;
- транспортні підприємства з відповідними транспортними засобами (автозерновоз, залізничний вагон, річкове та морське судно) не тільки беруть участь у переміщенні зерна вздовж експортного конвеєра, а й суттєво впливають на здоров'я широкого кола працюючих і населення;
- необхідність збереження врожаю від шкідників запасів, виконання національних та міжнародних вимог щодо якості зерна і відсутності комах, вимагають застосування комплексу профілактичних заходів на всіх етапах ЗТК, серед яких домінуючим є фумігація із застосуванням високотоксичних фумігантів, залученням спеціалізованих загонів і розширенням номенклатури професій учасників конвеєру.

Мета даного дослідження — дати комплексну гігієнічну оцінку умов праці та трудового процесу робітників підприємств, які беруть участь у забезпеченні якісного постачання зерна від виробника споживачеві та науково обґрунтувати комплекс заходів психогігієнічної профілактики і збереження їх професійного здоров'я.

Матеріали та методи

Під спостереженням протягом п'яти років знаходилися 755 осіб, серед яких працівники зернових елеваторів, підприємств первинної переробки сільськогосподарської сировини, водії автопідприємств — учасників зернового транспортного конвеєру, докери-механізатори та спеціалісти фумігаційних загонів.

Проведений професіографічний аналіз діяльності персоналу підприємств, що утворюють ЗТК [3], дозволив мінімізувати число класифікаційних груп за гігієнічними критеріями і згрупувати робітників основних професій за умовами праці і трудового процесу у 8 категорій, включаючи контрольну групу (адміністративно-господарський персонал і охорона). Проведене групування за професійним принципом має важливе значення для вирішення широкого кола завдань виробничого та технологічного характеру, а також роботи з кадрами і забезпечення медико-психологічного благополуччя, надійності і безпеки всіх контингентів працівників виробництв, підприємств і об'єднань системи ЗТК. Практично вперше запропоновано введення до системи, що формується в Україні, водіїв зернового

автотранспорту та фумігаторів.

Результати дослідження та обговорення

Проведені дослідження дали змогу уточнити гігієнічні класифікаційні ознаки і науково обґрунтувати правомірність віднесення представників виділених груп до тих чи інших класів за умовами праці і трудового процесу (табл. 1).

З наведених у таблиці даних видно, що практично кожна група обстежених характеризується притаманними їй маркерами контакту зі шкідливими і небезпечними факторами виробничого середовища, а також важкості і напруженості праці. Це дає змогу не тільки рекомендувати найбільш ефективні ЗІЗ і ЗІЗОД, але й планувати оздоровчі заходи, раціонально змінювати режими праці і відпочинку тощо. Проте, такий традиційний для атестації робочих місць підхід, як показав досвід останніх років роботи держсанепідслужби у Кіровоградській області, практично не приносив позитивних результатів ні для працюючих на виробничому комплексі з вирощування і збереження зерна, ні на підприємствах переробного комплексу, ні на транспортних шляхах експортного зернового конвеєру. З переліку завдань,

що стоять перед атестацією робочих місць, було практично викреслено найбільш важливий компонент, по суті, саму цілеспрямованість атестації на розробку і здійснення заходів щодо оздоровлення умов праці і трудового процесу. Вже на стадії оформлення

Таблиця 1
Інтегральна гігієнічна оцінка умов праці представників обстежених підприємств основних ланок ЗТК за показниками шкідливості факторів виробничого середовища

Група обстежених	Фактори, клас небезпеки за Гігієнічною класифікацією праці [4]									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	3,2	3,1	3,1	0	3,1	2,0	3,1	3,1	3,2	3,2
B	3,2	3,2	3,1	2,0	3,1	2,0	3,1	3,2	3,1	3,2
C	3,1	2,0	3,1	2,0	2,0	2,0	2,0	3,1	3,1	3,1
D	3,1	2,0	3,1	2,0	2,0	3,1	2,0	3,1	3,1	3,1
E	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
F	3,1	3,1	3,2	3,1	2,0	3,1	3,1	3,1	3,2	3,2
G	3,1	2,0	2,0	0	3,1	1,0	3,2	3,2	3,1	3,2
K	2,0	1,0	1,0	0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0

Примітки: А — оператори елеваторів, зернових терміналів, портів; В — апаратники комбикормового виробництва; С — апаратники борошномельного виробництва; D — оператори виробництва олії; E — персонал ремонтних підрозділів; F — водії автозерновозів; G — фумігатори; K — контроль (адмінгосп. персонал і охорона); 1 — пил; 2. — біологічний чинник; 3 — шум; 4 — вібрація; 5 — мікроклімат; 6 — хімічний фактор (розчин, відпрацьовані гази тощо); 7 — фумігант (фосфін); 8 — важкість праці; 9 — напруженість праці; 10. інтегральна оцінка

технічного завдання до договору з підприємством на атестацію робочих місць більшість замовників ставить умови і вимоги проводити дослідження небезпечних чинників лише за переліком, який складає сам замовник. Тобто ряд шкідливих факторів з нього свідомо виключається. Цей факт, який свідчить про необхідність перегляду основної парадигми у питаннях гігієни праці, потребує поглибленого аналізу, прийняття ефективних заходів для збереження кадрового потенціалу і підтримки професійного здоров'я, що набуває невідкладного характеру у національному масштабі.

В ході виконання даної роботи перед нами стояло ще одне з наукових завдань: проаналізувати причини формалізації становища, що склалося у сфері виробництва. Перш за все, було звернено увагу на різний підхід до питань у сфері кадрової політики на обстежених підприємствах, які можна було досить легко диференціювати залежно від форми власності. Застарілі технології зберігання і кондиціювання зерна, зношеність значної частини технологічного обладнання, транспортних, вентиляційних та інших систем, невиправдано висока чисельність працюючих з не чітко визначеними функціональними обов'язками, низький рівень матеріальної та соціальної зацікавленості робітників у покращенні якості, підвищенні продуктивності та дотриманні вимог енергозбереження, охорони праці та екологічної безпеки на виробництві — такий далеко не повний перелік позицій, за якими підприємства з державною формою власності поступаються сучасному бізнесу в експорті зерна з України. Саме останній за менш як двадцятирічний період свого існування в Україні інтегрувався у потужні агро-

холдинги, які втричі підвищили виробництва зерна (від 20,0 до 61 млн. т) і його експорт з України (з 12,9 до 40,0 млн. т) [5, 6].

Йдеться не тільки про організаційну, технологічну і фінансову складові, а також соціальну сферу, «людський чинник», що наочно простежується у результатах гігієнічних і психофізіологічних досліджень. Концентрації пилу і біологічне забруднення повітря в середньому на 46,8 і 65,2 %, шум і вібрація на робочих місцях — на 31,8 і 52,5 % нижчі на побудованих у останнє десятиріччя зернозберігальних та переробних підприємствах, ніж на підприємствах, підпорядкованих «Державній продовольчо-зерновій корпорації», де програма реконструкції з 2013 р. так і практично не розпочалася. Інтегральний показник впливу діючого фактору з урахуванням часу експозиції за робочу зміну і показник перевищення допустимих гігієнічних норм (за провідним шкідливим фактором) на робочих місцях обстежених фахівців найбільш чітко відрізнялися на підприємствах, що безпосередньо входять в ЗТК і не входять, на користь перших (у 1,6 і 2,2 рази, відповідно). Ці позиції достатньо складні і неоднозначні. Проте, створення інтегральної програми сталого розвитку агрохолдингу на реальну перспективу, започаткування комплексної системи управління із залученням колективу, розширення складу і структури мотивацій — все це сприяє не тільки соціально-психологічному мікроклімату, а також є передумовою високої якості і безпеки виробництва.

Одержані дані кореспондуються з результатами анкетування робітників щодо негативного впливу умов праці і трудового процесу на самопочуття і стан здоров'я (в середньо-

му на 25,0 % менше на нових підприємствах) і, особливо, за даними тесту САН. При цьому фоні дослідження виявилися недостатньо інформативними, а більше інформації отримано в ході безпосереднього контакту з робітниками (респондентами) та методом включених спостережень і співбесід. Останнє є дуже важливою умовою з урахуванням вікового складу персоналу обстежених підприємств.

Соціально-психологічний мікроклімат у виробничому колективі віддзеркалює здебільшого стан економічних, фінансових, організаційних аспектів виробництва, їх найближчі перспективи, а також динаміку відносин між адміністрацією та колективом. Першим показником є число обстежених, які згодні заповнювати анкети. На різних підприємствах воно коливається в межах 60-

80 % і більше. На підприємствах з державною формою власності цей відсоток майже у 1,5 рази нижчий за такий серед персоналу агрохолдингів. У перших переважають нейтральні та компромісні відповіді: «не впевнений», «не знаю точно», «рідко», (±). Вони більш охоче надають усну інформацію, ніж письмово. В першій групі інтереси концентруються навкруги питань адекватності оцінки їх внеску у результати діяльності підприємства, критеріїв встановлення заробітної плати і соціальних заохочень. На другому місці — умови праці і реконструкція виробництва, оновлення основних фондів державою (за державні кошти).

Друга група обстежених робітників (у складі ЗТК) проявляє себе не тільки більш незалежною, але й впевненою у найближчому майбутньому. В усних співбесідах робітники

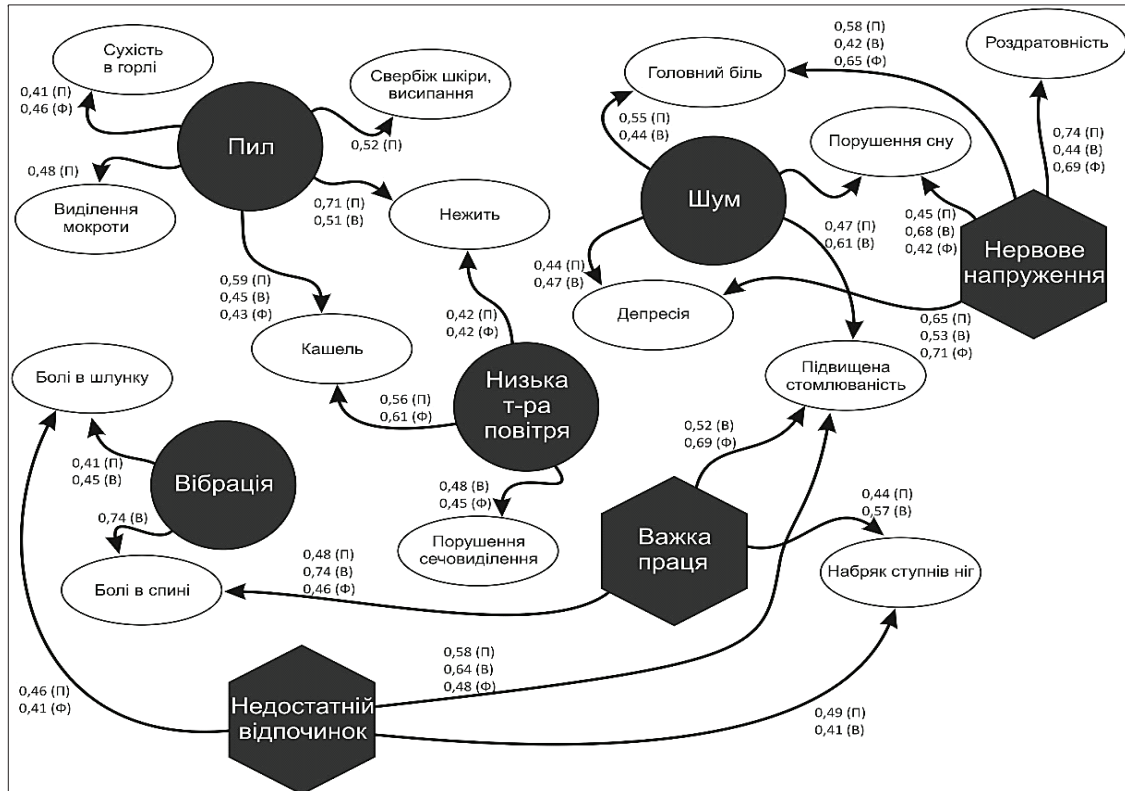


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між умовами праці та трудового процесу зі скаргами на самопочуття і стан здоров'я робітників ЗТК (П — у виробників, В — у водіїв; Ф — у фумігаторів)

частіше зупиняються на питаннях зростання і розвитку компанії, необхідності підвищення кваліфікації і відбору персоналу, особливо представників операторських професій. Це кореспондується з індивідуально-особистісними рисами, типологією і такими показниками, як агресивність, тривожність, конфліктність, невротизм, неконформність (в середньому від 9,6 до 29,3 % обстежених у різних групах робітників, переважно державних підприємств).

Проведені комплексні дослідження дозволили підтвердити наявність тісних корелятивних зв'язків між станом виробництва, характером і особливостями професійної діяльності, з одного боку, і станом здоров'я працюючих, з іншого, що ілюструє інтегральна схема на рис. 1.

Нами було виділено коефіцієнти кореляції між дослідженими показниками на рівні від $r > 0,4$ (помірний за всіма класифікаціями) і статистично достовірні ($p < 0,05$). Найбільш значущими серед умов праці виявилися чотири показники: запиленість повітря робочої зони, шум і вібрація, низькі температури повітря (заштриховані круги); серед ознак трудового процесу — три (шестигранники): важка праця, нервові напруження, недостатній відпочинок. Саме вони корелюють зі скаргами на стан здоров'я. Причому, найбільше зв'язків у показників «пил», «шум», «нервові напруження» (по 4).

В ряді випадків симптоми (скарги) виявляють полізалежність (головний біль, болі в спині, шлунку, депресія, кашель, нежить, порушення сну). За професійним принципом найбільший відсоток значущих зв'язків було встановлено серед виробників і водіїв (по 37,1 %), тоді як у фумігаторів тільки 25,8 %. І хоча

обстежені самі виступають в ролі експертів, одержана інформація має важливе значення для інтегральної оцінки проблеми, а також обґрунтування превентивних заходів.

Проведені дослідження дали змогу і стали основою розробки комплексу психогігієнічних рекомендацій щодо підтримки трудового потенціалу, високої продуктивності праці і збереження здоров'я робітників та здійснювалися нами на основі нової концептуальної моделі взаємовідносин і співпраці держави, роботодавців і робітників ЗТК. На основі проведених досліджень нами запропоновано концепцію, яка ґрунтується на зміні кількості учасників виробничого процесу: замість двох при державній формі власності стало три при приватній та корпоративній. Причому, основне навантаження і найбільш тісні взаємозв'язки спостерігаються між двома останніми.

В ході роботи, особливо на стадії розробки профілактичних заходів і рекомендацій, ми зіткнулися з організаційними труднощами, що пов'язані з реформуванням АПК, транспортної та медичної галузі, кризою в держсанепідслужбі. Тому для забезпечення таких необхідних позицій сучасного виробництва, як «надійність — безпека — професійне здоров'я» в системі якості життя працюючого населення, ми вважаємо за необхідне передати її основні функції у комплексі ЗТК, що формується переважно агрохолдингами, безпосередньо роботодавцям. Планування та запровадження комплексу профілактичних заходів покласти на оперативні підрозділи (групи медико-психологічного та кадрового забезпечення), що, по-перше, дозволить поєднати практично всі аспекти безпеки і професійного здоро-

в'я, по-друге, вони будуть органічно входити в систему технологічного, організаційного і кадрового розвитку підприємства, що забезпечить впровадження нових підходів в практику.

Висновки

1. За результатами проведених досліджень серед шкідливих виробничих факторів, які в останні роки характеризують умови праці у виробництві та експорті зернової продукції з України і є причиною формування професійно зумовленої патології, домінують пил (71,3 %), шум (11,7 %), біологічний фактор (3,8 %), локальна вібрація (3,5 %), хімічні речовини (3,2 %), динамічне та статичне перенавантаження (0,8 %), а також сполучена дія декількох виробничих факторів одночасно (пил + шум, вібрація + шум, вібрація + пил та переважного інформаційного і психоемоційного навантаження).
2. Суворі вимоги зарубіжних споживачів до якості зернових продуктів суттєво підвищили небезпеку фумігаційних робіт у системі ЗТК. За результатами досліджень концентрації фосфіну (I клас небезпеки) у повітрі робочої зони перевищують ГДКрз на окремих виробничих операціях персоналу фумігаційних загонів у 100 і більше разів. За відсутності постійного лабораторного контролю наявності фосфіну в надзерновому просторі транспортних засобів, повітрі зернозберігальних та переробних підприємств, з урахуванням щорічних випадків отруєнь (27,3 % смертельних) ризик професійних отруєнь і нещасних випадків суттєво зростає.
3. На основі аналізу спеціально роз-

роблених анкет встановлено тісні кореляційні зв'язки ($r = 0,40-0,75$; $p < 0,05$) між умовами праці та скаргами на погіршення стану здоров'я обстежених контингентів, зокрема, на підвищену втомлюваність ($r = 0,57$; $p < 0,01$), порушення сну ($r = 0,47$; $p < 0,02$), депресивний стан ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

4. За результатами комплексних гігієнічних та психофізіологічних досліджень обґрунтовано віднесення умов праці фахівців елеваторів, спеціалізованих зернових терміналів, комбікормового виробництва, водіїв автотранспорту та фумігаторів до класу 3.2; робітників борошномельного та олійноекстракційного виробництва — до класу 3.1 за ДСанПіН «Гігієнічна класифікація праці...» (від 08.04.2014 р. № 248).
5. Дослідження показали, що формування ЗТК на основі зміни форм власності, утворення багатопрфільних агрохолдингів, будівництва сучасних зернозберігальних, переробних, транспортних комплексів є передумовою зниження рівнів шкідливих виробничих факторів на всіх ланках конвеєру за умови оновлення основних фондів, впровадження сучасних технологій та прогресивних логістичних схем експорту зернопродукції.
6. Розроблено комплекс науково-обґрунтованих психогігієнічних та організаційних заходів для підвищення надійності, продуктивності, безпеки праці та збереження професійного здоров'я робітників ЗТК.

Література

1. Клименко В. Украина побила рекорд экспорта зерна / В. Клименко // Экономична правда [Електронний ре-

сурс] — Режим доступа до ресурсу: <http://www.epravda.com.ua/rus/news/2016/07/1/597767/> (01.07.2016).

2. Шафран Л. М. Управління професійним здоров'ям у проблемі сталого розвитку транспортної галузі / Л. М. Шафран, Д. П. Тимошина // Медицина транспорту України. — 2005. — № 1 (13). — С. 36 — 41.
3. Сидоренко С.Г. Профессиография как основа управления надежностью, безопасностью и состоянием здоровья работников зернового транспортного конвейера Украины / С.Г. Сидоренко // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2016. — № 2 (44). — С. 43–51.
4. Державні санітарні норми та правила «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості і напруженості трудового процесу»: Затверджено Наказом МОЗ України від 08.04.2014 року № 248. — К., 2014. — 37 с.
5. Хирівський Р. П. Перспективи діяльності та розвитку холдингових формувань в межах вітчизняного АПК. / / Сталій розвиток економіки. — 2012. — № 13. — С. 53–58.
6. Аграрний сектор України: тенденції, суб'єкти, перспективи реформування К.: Інститут стратегічних досліджень, 2015. — 28 с. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://newukraineinstitute.org/media/news/549/file/Agro %202015.pdf](http://newukraineinstitute.org/media/news/549/file/Agro%202015.pdf)

References

1. Klimenko V. Ukraine broke the record for grain exports / V. Klymenko // Еко-

nomichna pravda [Electronic resource] — Mode of access to the resource: <http://www.epravda.com.ua/eng/news/2016/07/1/597767/> (07/01/2016).

2. Shafran L.M. Management of Occupational Health in the Problem of Sustainable Development of the Transport Industry / L.M. Shafran, D.P. Tymoshina // Transport Medicine of Ukraine. — 2005. — No. 1 (13). — P. 36 — 41.
3. Sidorenko S.G. Professiography as a basis for managing the reliability, safety and health of workers of the grain conveyor of Ukraine / S.G. Sidorenko // Actual problems of transport medicine. — 2016. — № 2 (44). — pp. 43–51.
4. State sanitary norms and rules “Hygienic classification of labor on the indicators of harmfulness and danger factors of the production environment, the severity and intensity of the labor process”: Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 08.04.2014, No. 248. — K, 2014 — 37 p.
5. Khirivsky R.P. Prospects of activity and development of holding formations within the domestic agroindustrial complex. // Sustainable development of the economy. — 2012. — No. 13. — P. 53-58.
6. Agrarian Sector of Ukraine: Trends, Subjects, Prospects for Reform. K.: Institute for Strategic Studies, 2015. — 28 p. [Electronic resource]. — Access mode: [http://newukraineinstitute.org/media/news/549/file/Agro %202015.pdf](http://newukraineinstitute.org/media/news/549/file/Agro%202015.pdf)

*Впервые поступила в редакцию 10.12.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 541.49: 547.288.3: 615.276.

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2611268>

**ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF COMPLEX COMPOUNDS TIN
(IV) CHLORIDE (SnCl_4) WITH SALICYLOYL HYDRAZONES
BENZALDEHYDE AND 4-BROMOBENZALDEHYDE ON
CARRAGEENAN AND FORMALIN-INDUCED INFLAMMATION**

Prokopchuk E.G., Aleksandrova I.O., Kravchenko I.A.
Odessa National Polytechnic University, Odessa, Ukraine
e-mail pochtawt@me.com

**ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ КОМПЛЕКСІВ SnCl_4 З
САЛІЦІЛОІЛГІДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГІДУ І 4-
БРОМБЕНЗАЛЬДЕГІДУ НА МОДЕЛЯХ КАРРАГІНАН- І
ФОРМАЛІН-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ**

Прокопчук О.Г., Александрова О.І., Кравченко І.А.
Одеський національний політехнічний університет, Одеса, Україна

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
КОМПЛЕКСОВ SnCl_4 С САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНАМИ
БЕНЗАЛЬДЕГИДА И 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА НА МОДЕЛЯХ
КАРРАГИНАН- И ФОРМАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОГО
ВОСПАЛЕНИЯ**

Прокопчук Е.Г., Александрова А.И., Кравченко И.А.
Одесский национальный политехнический университет, Одесса

Резюме/Summary

Anti-inflammatory properties of new complexes of SnCl_4 with benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde salicyloyl hydrazones the were studied in the rats using models on carrageenan and formalin-induced inflammation of paw. Solutions of benzaldehyde, 4-bromobenzaldehyde and salicylic acid were also used to determine their contribution to the anti-inflammatory activity of the complexes. The development of inflammatory process was assessed by changes in the volume and width of the inflamed paw. The use of complexes of SnCl_4 with benzaldehyde and 4- bromobenzaldehyde salicyloyl hydrazones for treatment resulted in normalization of the width and volume of the inflamed paw following 3 days of treatment. . Six days after the start of the experiment (carrageenan model), the volume of the affected limb almost reached the control values in animals that received complex compounds I and II, benzaldehyde and salicylic acid. During the experiment it was determined that complex compounds I and II demonstrated the best anti-inflammatory activity in both models of inflammation

Key words: *anti-inflammatory activity, complex compound, benzaldehyde, carrageenan, formalin.*

Протизапальні властивості нових комплексних сполук SnCl_4 з бензальдегідом

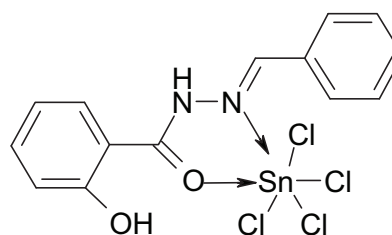
і 4-бромбензальдегідом саліцілоілгідрозонов вивчали на щурах на моделях каррагінан- і формалін-індукованого набряку лапи. Розчини бензальдегіду, 4-бромбензальдегіду і саліцилової кислоти також використовувалися для визначення вкладу їх функціональних груп у протизапальну активність комплексів. Розвиток запального процесу оцінювали за змінами об'єму і ширини запаленої лапи. Застосування комплексних сполук SnCl_4 бензальдегіду і 4-бромбензальдегіду саліцілоілгідрозонів призводило до нормалізації ширини і об'єму запаленої лапи через 3 дні після початку лікування. У тварин, які отримували лікування комплексними сполуками I і II, бензальдегідом і саліцилової кислотою, вже через шість днів після початку експерименту (на моделі каррагінан-індукованого запалення) обсяг ураженої кінцівки практично досяг контрольних значень. В ході експерименту було встановлено, що комплексні сполуки I і II продемонстрували найкращу протизапальну активність на обох моделях запалення.

Ключові слова: протизапальна активність, комплексні сполуки, бензальдегід, каррагінан, формалін.

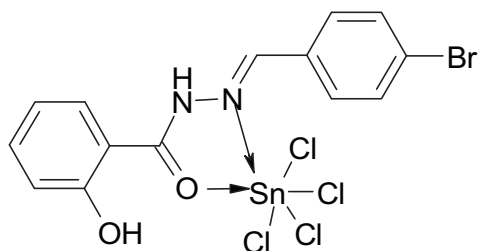
Противовоспалительные свойства новых комплексных соединений SnCl_4 с бензальдегидом и 4-бромбензальдегидом салицилоилгидразонов изучали на крысах на моделях каррагинан- и формалин-индуцированного отёка лапы. Растворы бензальдегида, 4-бромбензальдегида и салициловой кислоты также использовались для определения вклада их функциональных групп в противовоспалительную активность комплексов. Развитие воспалительного процесса оценивали по изменениям объема и ширины воспаленной лапы. Применение комплексных соединений SnCl_4 бензальдегида и 4-бромбензальдегида салицилоилгидразонов приводило к нормализации ширины и объема воспаленной лапы спустя 3 дня после начала лечения. У животных, которые получали лечение комплексными соединениями I и II, бензальдегидом и салициловой кислотой, уже через шесть дней после начала эксперимента (на модели каррагинан-индуцированного воспаления) объем пораженной конечности практически достиг контрольных значений. В ходе эксперимента было установлено, что комплексные соединения I и II продемонстрировали наилучшую противовоспалительную активность на обеих моделях воспаления.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, комплексные соединения, бензальдегид, каррагинан, формалин.

Complex compounds tin (IV) chloride (SnCl_4) with salicyloyl hydrazones benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde [1] were previously synthesized at the Department of General Chemistry and Polymers and anti-inflammatory activity of these compounds was determined on models of trypsin, histamine and carrageenan-induced inflammation [2, 3]. Among obtained compounds, it was interesting to study anti-inflammatory activity of benzaldehyde, 4-bromobenzaldehyde and salicylic acid on carrageenan- and formalin-induced inflammation in order to determine their role in the anti-inflammatory activity of complex compounds SnCl_4 with salicyloyl hydrazones benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde.



Complex compound I



Complex compound II

Carrageenan-induced inflammation is an acute inflammation that is easily to replicate in the lab and used for studying the new prospective anti-inflammatory medicine, as well as the mechanism of development of the inflammatory process. Oedema, hyperalgesia and erythema develop immediately after inoculation of the of phlogogen injection, the mechanism of inflammation is based on increasing the release of inflammatory mediators (bradykinin, serotonin, histamine), nitric oxide and prostaglandins [4], as well as accompanied by nociceptive changes and the migration of inflammatory cells to the site of phlogogen inoculation. Development mechanism of the anti-inflammatory activity is due to the involvement of cyclooxygenase-2 (COX-2) that is induced by COX isozyme and it develops in the cells and tissues during development of the inflammatory reaction.

Formalin inflammation is the sub-acute inflammation and along with the local inflammation development and hyperaemia it also manifests itself as a systematic reaction that leads to chronic and localized pain [5], as a result, the inflammatory mediators such as biogenic amines, bradykinins, etc. start to produce. Also, the model of formalin inflammation is used for replication of arthritis in rats that is similar to human arthritis [6,7].

Anti-inflammatory activity of benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde was investigated and demonstrated in previously conducted studies using trypsin and

histamine inflammation model [8].

Materials and methods

Experiments were performed on Wistar male rats with weight around 180-220 g that were kept in vivarium conditions on the standard diet with free access to water and nutrition. All studies conformed to the rules of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986) [9] and the principles of the Ukrainian National Congress on Bioethics (Kiev, 2003) [10].

Inflammatory reaction for each type of inflammation was induced by subplantar inoculation 0.2 ml of 0.2% aqueous solution of carrageenan (Sigma) and 0.1 ml of 2% formation (Sigma) solution [11,12] into the back surface of the rat's hind limb.

Studies were conducted on 12 groups of animals (6 groups for each type of inflammation), 3 rats each. Animals were treated directly after 24 hours after inflammation development. Control animal group received no treatment. Each tested animal group received treatment peroral: groups 2 and 3 received emulsion solutions of complexes SnCl_4 with salicyloyl hydrazones benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde prospectively; group 4 received emulsion of benzaldehyde in Twin; group 5 received emulsion of 4-bromobenzaldehyde in Twin; group 6 received solution of salicylic acid (40 mg/kg).

Result evaluation of the experimental study was based on volume changes of limb (using digital plethysmometer 37140 (Ugo Basile, China)) and the width of the affected limb (using an electronic calliper YT-7201 (YATO, Poland)) before and after 24-hours, as well as in the dynamics throughout the experiment. Obtained experimental data were statistically processed by standard methods using

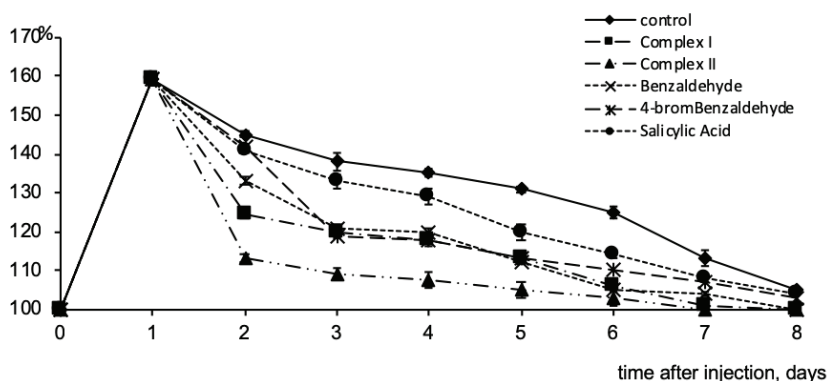


Fig.1. The volume change of the affected limb with carrageenan-induced inflammation (% of control)

Thus, within one day after the start of the experiment, increased volume of the affected limb for complex II compound was only 13%, for complex compound I – 24%. Then, for complex compound II there was a gradual reduction in volume of the affected limb within five days from the start of the experiment and achieving the volume measures of intact animals. Considering that salicylic acid and benzaldehydes are part of the complex compounds I and II, it was assumed that they might play the main contribution to their anti-inflammatory activity. From the obtained data it is

Table 1
Dynamics of changes in the width of the affected limb using carrageenan-induced inflammation model

Compound Time, days	Control group	Complex I	Complex II	Benzaldehyde	4-bromobenzaldehyde	SA
0 (control)	100 ± 2,4	100 ± 2,3	100 ± 2,4	100 ± 3,0	100 ± 3,0	100 ± 2,4
1	157 ± 3,4	157,3 ± 3,4	157 ± 3,4	135 ± 7,0	135 ± 7,0	157 ± 3,4
2	158 ± 3,9	128 ± 2,6	109 ± 4,6	132 ± 2,0	134 ± 8,0	142 ± 4,5
3	148 ± 8,3	125,6 ± 7,3	109 ± 4,9	125 ± 3,0	128 ± 9,0	128 ± 4,4
4	151 ± 4,7	124,4 ± 5	107 ± 4,2	123 ± 4,0	137 ± 8,0	125 ± 4,7
5	143 ± 4,0	119,3 ± 5,0	113 ± 5,0	116 ± 3,0	123 ± 5,0	117 ± 5,3
6	139 ± 3,8	111,7 ± 3,3	111 ± 4,0	112 ± 2,0	115 ± 3,0	110 ± 2,8
7	126 ± 6,8	102,7 ± 1,8	109 ± 5,0	106 ± 3,0	109 ± 4,0	105 ± 1,3
8	122 ± 5,4	100,2 ± 3,1	101 ± 2,0	101 ± 2,0	102 ± 2,0	107 ± 6,8

the values of the arithmetic mean (M), standard deviation of arithmetic mean (m), Student's *t*-test and confidence factor. Anti-inflammatory activity of studied compounds was expressed as a percentage inhibition of oedema.

Results and discussions

Carrageenan-induced model

Represented data [figure 1] indicated that the volume of affected limbs of all tested animals after 24 hours after phlogogen inoculation (carrageenan) increased by 60%, but 2 days after the start of the experiment there was a clear trend of decreasing of the inflammatory foci in animals that perorally received complex compounds I and II.

known that salicylic acid, as well as benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde, has an anti-inflammatory effect, which leads to a decrease in the inflammatory process during the first days of the experiment. Six days after the start of the experiment, the volume of the affected limb almost reached the control values in animals that received complex compounds I and II, benzaldehyde and salicylic acid.

It should be noted that dynamic change in the width of the affected limb (Table 1) was similar to the volume changes of the affected limb and demonstrated no statistical differences.

Formalin-induced inflammation.

According to obtained data, [figure 2] demonstrated that both complex com-

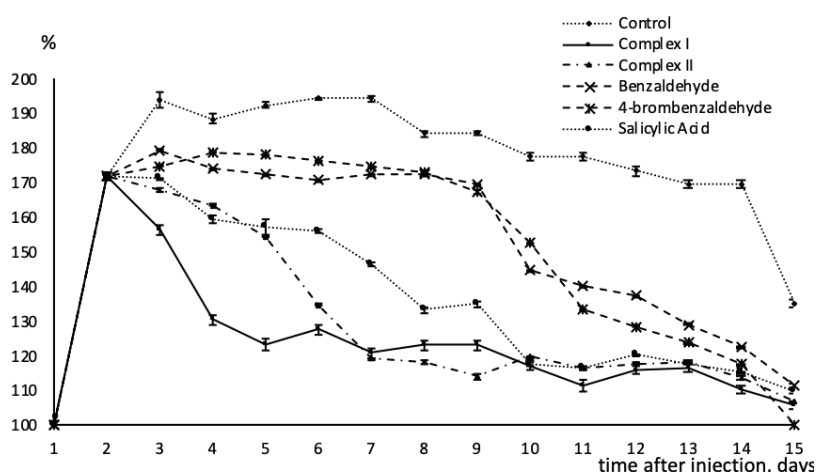


Fig. 2. The volume change of the affected limb with formalin-induced inflammation (% of control).

pounds absolutely showed an anti-inflammatory effect using the formalin inflammation model.

Thus, three days after formalin inoculation the volume of affected limbs in rats of all tested groups increased by 72% comparing to intact values. Starting from the second day of the treatment with perorally inoculation of the complex compound I, the volume of affected limbs of rats decreased by around 19% and this tendency continued in the following days of the experiment. After 16 days of observation (14th days of treatment) values of the group that was treated with perorally inoculation of complex compound I, almost reached the values of intact group of animals. During the peroral inoculation of the complex compound II the anti-inflammatory effect was also observed. Until 8th days of observation the decreasing of the volume of affected rat limb was slower than it was in the rat group that were treated with complex compound I and it was 5-9% per day in average. However, all value of the volume of the affected rat limbs reached the control on the 14th day of treatment. Benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde also demonstrated some anti-inflammatory activity throughout the experiment, on the 16th day of observa-

tion (14th day of treatment) the volume of the affected limbs reached initial values. Salicylic acid demonstrated the best anti-inflammatory activity and on the 7th day of treatment the values of the affected limbs of rats decreased by around 37%, but the values of volume of affected limbs in rats did not return to the intact level until the end of the experiment

in this investigation. During the visual observation of the rat limbs demonstrated no external signs of inflammation, in contrast to the control group of animals, which signs of inflammation were sufficiently pronounced on the 16th day of observation.

Obtained data from the determination of the width of affected limbs of rats using the formalin-induced model demonstrated that, in general, the dynamic changes of the width of affected limbs matched with dynamic change of the volume, during the usage of all tested compounds, the values did not reach the control values, and 16 days after phlogogen inoculation which, apparently, related with physiology of resorption.

Conclusion

Thus, during the experiment it was determined that complex compounds I and II demonstrated the best anti-inflammatory activity in both models of inflammation. Obviously, the components of complex compounds I and II – salicylic acid and benzaldehydes were involved in the anti-inflammatory activity of these complexes.

References

1. Shmatkova N. V., Seifullina I. I.,

- Mazepa A. V. Spektralnye kharakteristiki kompleksov SnCl_4 s salitsiloil (izonikotinoil)-gindrazonami aromaticheskikh aldehydov, poluchenykh templantnoi kondensatsiei. IX Vseros. konf. s mezhdunar uchas. "Spektroskopiia koordinatsionnykh soedinenii" [IX All-Russian conference with international attendance "Spectroscopy of coordination compounds"]. Tuapse, 2012, pp. 62-63. (in Russian)
2. Shmatkova N. V., Seifullina I. I., Alexandrova A. I., Kravchenko I. A. About new complexes tin (iv) with 5- brom salicyloylhydrazones of substituted of benzaldehyde. *Visnyk Odeskoho natsionalnoho universytetu. Khimiia*. [Odesa National University Herald. Chemistry]. 2013, 18(3), 53-60. doi: 10.18524/2304-0947.2013.3(47).31138} (in Russian)
 3. Aleksandrova I. O., Prokopchuk E. G., Shmatkova N. V., Seyfullina I. I., Kravchenko I. A. Anti-inflammatory properties of new complexes of SnCl_4 with benzaldehyde and 4-brombenzaldehyde salicyloyl hydrazones. *Aktualnye problemy transportnoi meditsiny*. [Actual problems of transport medicine]. 2017, 2(48), 136-140. (in Russian)
 4. Rao B. G., Rao P. U., Rao E. S. et al. Evaluation of in vitro antibacterial anti-inflammatory activity for different extracts of Rauwolfia tetraphylla L. root bark. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012.2 (10), 818-821.
 5. Hong Y., Abbott F. V. *Neuroscience*. 1994, 63, 827-836.
 6. Vashist H., Gupta A, Jindal A, et al. *Int. J. Recent Advances Pharm. Res.* 2012, 2(1), 20-25.
 7. Hemamalini K., Naik O. P., Ashok P. *Int. J. Pharm. Biomed. Res.* 2010, 1(3), 98-101.
 8. Aleksandra A. I., Kravchenko I. A., Prokopchuk E. G., Shmatkova N. V., Seifullina I. I. Protivovospalitelnaia aktivnist novykh kompleksov SnCl_4 c salitsiloilginrazonami benzaldegida I 4-brombenzaldegida. *Sbornik tezisov nauchnykh robot uchastnikov mezhdunarodnoi nauchoprakticheskoi konferentsii*. [Collection of theses of scientific works of participants of the international scientific-practical conference]. Lviv, Lvovskoe meditsinskoe soobshchestvo. 2017, 116 p. (pp. 94-97). (in Russian)
 9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Strasbourg: Council of Europe*, 1986, No 123, 51 p.
 10. Zahalno-etychni pryntsyepy eksperymentiv na tvarynakh [Principles of the Ukrainian National Congress on Bioethics]. *Endokrynolohiia* [Endocrinology]. Kiev. 2003, 8(3), 142-145. (in Ukrainian)
 11. Stefanov O. V. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (Methodological recommendations) [Preclinical studies of drugs]. *MOZ Ukrainy, Derzhavnyi farmakolohichniy tsentr*. [Ministry of Health of Ukraine, State Pharmacological Centre]. Kiev. 2001, 527 p. (in Ukrainian)
 12. Khabriev R. U. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv) [Guidelines for experimental (pre-clinical) study of new pharmacologic substances]. *Meditsina* [Medicine]. Moscow. 2005, 832 p. (in Russian)

Впервые поступила в редакцию 09.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 615.277.3+544(035)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612925>

ВИЗНАЧАННЯ LD₅₀ ЦИСПЛАТИНУ ДЛЯ ЩУРІВ ПРИ ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННОМУ ВВЕДЕННІ

Пихтєєва О.Д., Третьяков О.М.

Український НДІ медицини транспорту, Одеса

ОПРЕДЕЛЕНИЕ LD₅₀ ЦИСПЛАТИНА ДЛЯ КРЫС ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ

Пыхтеева Е.Д., Третьяков А.М.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

CYSTPLASTINE LD₅₀ DETERMINATION IN RATS WITH INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION

Rykhteieiva E.D., Tretyakov A.M.

Ukrainian Research Institute of Transport Medicine

Summary/Резюме

Cisplatin LD50 to rats by intraperitoneal injection was experimentally determined by probit analysis. Cisplatin Ebeve (concentrate) was used with a concentration of 1 mg/ml. Cisplatin was administered dissolved in 0,9% NaCl. Animals were observed for 14 days after administration. The following indicators were established: LD₁₆ = 4.65 mg/kg, LD₅₀ = 6.27 mg/kg, LD₈₄ = 7.89 mg/kg, LD₁₀₀ = 8.71 mg/kg.

Key words: LD₅₀, cisplatin, rats, intraperitoneal injection.

Проведено експериментальне визначення LD₅₀ цисплатину для щурів при внутрішньоочеревинному введенні методом пробіт-аналізу. Використаний Цисплатин «Ебе́ве» (концентрат) з концентрацією 1 мг/мл. Вводили розчин цисплатину в 0,9% NaCl. За тваринами спостерігали 14 днів після введення. Встановлено наступні показники: LD₁₆ = 4,65 мг/кг, LD₅₀ = 6,27 мг/кг, LD₈₄ = 7,89 мг/кг, LD₁₀₀ = 8,71 мг/кг.

Ключові слова: LD₅₀, цисплатин, щури, внутрішньоочеревинне введення

Проведено экспериментальное определение LD₅₀ цисплатина для крыс при внутрибрюшинном введении методом пробит-анализа. Использован Цисплатин «Эбе́ве» (концентрат) с концентрацией 1 мг/мл. Вводили раствор цисплатина в 0,9% NaCl. За животными наблюдали 14 дней после введения. Установлены следующие показатели LD₁₆ = 4,65 мг/кг, LD₅₀ = 6,27 мг/кг, LD₈₄ = 7,89 мг/кг, LD₁₀₀ = 8,71 мг/кг.

Ключевые слова: LD₅₀, цисплатин, крысы, внутрибрюшинное введение

Актуальність

Найбільш дешевим і в багатьох випадках досить ефективним протипух-

линним препаратом багато років залишається цисплатин (ЦП) та інші похідні платини, тому вони широко використовуються в світі при традиційній хіміотерапії та гіпертермічній хіміоперфузії

(НІРЕС). Загальнотоксичні ефекти препаратів платини є логічним продовженням їх протипухлинної активності і добре вивчені при внутрішньовенному застосуванні. НІРЕС традиційно вважається менш небезпечним з точки зору побічних ефектів, проте ряд факторів (підвищена температура, перемішування при хіміоперфузії, пошкодження поверхневих епітеліальних клітин внутрішніх органів) може сприяти дещо іншим механізмам транспорту, всмоктування і міжорганного розподілу хіміотерапевтичного препарату.

Раніше в клінічних спостереженнях [1] нами були показані прояви системної токсичності, нефротоксичні та гепатотоксичні ефекти дії ЦП при НІРЕС, а також відмінності мікроелементного обміну до і після операції. На прояви системної токсичності ЦП впливає загальний стан, вік, обсяг циторедуктивної операції, наявність інтеркурентних неонкологічних захворювань, що знижує можливість узагальнення отриманих в клініці результатів. Невелика кількість прооперованих пацієнтів, яким було виконано НІРЕС з цисплатином, вимагає для перевірки і уточнення спостережуваних ефектів проведення модельного експерименту на лабораторних тваринах.

Не дивлячись на давнє застосування ЦП, дані щодо LD_{50} при в/о введенні тваринам нечисленні та суперечливі. Так [2] А.І Нерсесян для мишей при в/о введенні наводять LD_{50} для ЦП 11,0 мг/кг, в інструкції до препарату LD_{50} у щурів — 44 мг/м², у мишей 39 мг/м², що вимагає перерахунку площі поверхні на вагу тварини. Крім того не вказаний спосіб введення. MSDS (MATERIAL SAFETY DATA SHEET) — це документ, який розробляють виробники хімічних речовин. В цьому документі повинні бути вказані основні характеристики речовини (в т.ч. токсикологічні). MSDS на ЦП [3] містить LD_{50} для щурів лише

при пероральному надходженні — 25,8 мг/кг. MSDS Cayman Chemical Company на ЦП [4] наводить LD_{50} при інтраперитонеальному введенні для щурів як 6,4 мг/кг (для мишей 6,6 мг/кг). MSDS на ЦП [5] фірми Pfizer Ltd наводить 8,0 мг/кг як LD_{50} для щурів при в/в введенні. Зазвичай, LD_{50} при в/в введенні суттєво нижче, ніж при в/о. Для мишей при одноразовому в/в введенні за даними Гуськової Т.А. LD_{50} для цисплатину була 12,5 мг/кг [6]. Машевська О.В. і Пентюк [7] дозу 7 мг/кг при в/о введенні для щурів оцінюють як сублетальну. Крім наведених вище даних, з яких видно, що неможливо знайти достовірні значення LD_{50} при в/о введенні для щурів, зрозуміло, що на показник LD_{50} впливають умови лабораторного утримання та розведення тварин, тому при плануванні експерименту необхідно було встановити LD_{50} саме для популяції тварин, яка залучається в експеримент.

Матеріали та методи

З урахуванням вимог біоетики, обсягу необхідних експериментів, кількості матеріалу для проведення біохімічних, морфологічних досліджень, визначення мікроелементного обміну та необхідності проведення різнопланових маніпуляцій в якості піддослідних тварин обрано статевозрілих лабораторних щурів лінії Вістар з масою 180-220 г. Тварин отримували з віварію Одеського національного медичного університету, який обладнаний відповідно існуючих санітарно-гігієнічних норм. В період адаптації щурів утримували в умовах віварію з вільним доступом до їжі та води, що попередньо досліджувались на вміст ВМ. В жодному випадку вміст Zn, Cu, Hg, Cd, Pb не виходив за межі допустимих значень у харчових продуктах згідно МБТ [8] та ДСанПіН 2.2.4-171-10 "Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною"[9]). Перед початком експерименту проводили визначення темпе-

ратури та маси тіла тварин, а також загальний аналіз крові. За добу до проведення дослідження тварин не годували, але доступ до води зберігався. Використаний Цисплатин “Ебеве” (ЦП) (концентрат) з концентрацією 1 мг/мл. Внутрішньоочеревинно водили розчин розрахованої концентрації у стерильному розчині 0,9% NaCl.

Результати та їх обговорення

Вимір летальної дози для окремої особини практично неможливий, так як загибель від дози, навіть більшої, ніж смертельна, настає не відразу, а через кілька днів або навіть тижнів. Якщо ж доза недостатня, щоб викликати загибель піддослідної особини, це з'ясується також лише через деякий час. За цей період в організмі відбуваються відновні процеси. Відновлення, проте, не буває повним, і тому повторювати дослід на одних і тих об'єктах з деякими інтервалами і кожен раз збільшуючи дозу неможливо.

Точно встановити дозу, що викликає 100 % летальність, при порівняльній оцінці різних чинників не тільки не просто, але і не виправдано у зв'язку з витратою експериментальних об'єктів і діючих речовин. Практично цілком достатньо встановити дозу, при якій гине 50 % особин, яку і приймають за усереднену характеристику летальної дії шкідливого чинника (LD_{50}). Для визначення LD_{50} найчастіше використовується спеціальний статистичний метод — пробіт-аналіз. При цьому для визначення LD_{50} на осі абсцис відкладають логарифми доз досліджуваного препарату, а по осі ординат — відсоток загибелі піддослідних особин, трансформований в умовні імовірнісні величини, так звані пробіти (від англійсько-

го probability unit — імовірнісна одиниця).

Зараз для розрахунку LD_{50} методом пробіт аналізу розроблені численні комп'ютерні програми, в які вносяться наступні дані: доза при певному способі введення (мг/кг), кількість піддослідних тварин, яким введено цю дозу та кількість тварин, які загинули протягом 14 діб після введення [10]. Використовуються декілька доз, з розрахунку виключаються дози, при яких не загинула жодна тварина або загинули всі.

Експериментальні дані для розрахунку LD_{50} цисплатину для щурів при внутрішньоочеревинному введенні наведені в таблиці 1. Цисплатин вводили одноразово, внутрішньоочеревинно в асептичних умовах в розчині 0,9% хлориду натрію в стерильній дистильованій воді. За тваринами спостерігали 14 діб.

Таблиця 1

Експериментальні дані для розрахунку LD_{50} цисплатину для щурів при внутрішньоочеревинному введенні*

Доза ЦП, мг/кг	Кількість тварин	Кількість загиблих
4	5	0
5	5	1
6	5	2
7	5	4
8	5	4
10	5	5

Примітка: час спостережень 14 діб після введення

Для розрахунку показників LD використана програма StatPlus.

Установлено, що при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні ЦП показники LD, розраховані методом пробіт-аналізу, для нашої популяції щурів складають

$$LD_{16} = 4,65$$

$$LD_{50} = 6,27$$

$$LD_{84} = 7,89$$

$$LD_{100} = 8,71$$

Висновок

Експериментально встановлена LD_{50} для щурів при внутрішньоочере-

винному введені склала 6,27 мг/кг. Ос-
кільки при в/о введенні дози 4 мг/кг
загибелі тварин протягом 14 днів не
відбувалось, а також з урахуванням
видової чутливості при екстраполяції
даних щодо використаних доз в клініці
(приблизно 1 мг/кг (50-100 мг/м²)), для
моделювання HIPEC з цисплатином
доцільно використовувати дозу 4 мг/кг.

Література

1. Пыхтеева Е.Д., Максимовский В.Е., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Токсикокинетика и токсикодинамика платины при проведении процедуры hipec с использованием цисплатина при канцероматозе брюшины/ Актуальные проблемы транспортной медицины – 2016 - №46 (4) - С. 113-120.
2. А.К.Нерсесян. Индукция микроядер новым противоопухолевым препаратом платиновой группы циклоплатаном в костном мозге мышей./ Химико-фармацевтический журнал -2002. -Т.36 №4 С. 9-10
3. <https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=UA&language=en&productNumber=479306&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3D15663-27-1%26interface%3DCAS%2520No.%26N%3D0%26mode%3Dpartialmax%26lang%3Den%26region%3DUA%26focus%3Dproduct>
4. <https://www.caymanchem.com/msdss/13119m.pdf>
5. https://www.pfizer.com/sites/default/files/products/material_safety_data/PZ00042.pdf
6. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств, М.: Издательский дом "Русский врач". -2003. - 154 с. 2003
7. Машевська О. В., Щентюк О. О. Оцінка протективної дії десферіоксаміну, триметазидину, диметилтіосечовини та геністеїну при ураженні нирок щурів цисплатином //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9. – №. 4-3 (28).
8. Збірник важливих офіційних матеріалів

з санітарних і протиепідемічних питань. Видання офіційне. Під загальною редакцією Головного державного санітарного лікаря України В.Ф.Марієвського. У шести томах. Том 1. Частина 2. Медико-біологіческие требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. Київ, 1995. 246 с.

9. ДсанПіН2.2.4-171-10"Гігієнічні вимоги доводипитної, призначеної для споживання людиною".
10. Бабиц П. Н. Применение пробит-анализа в токсикологии и фармакологии с использованием программы MICROSOFT EXCEL для оценки фармакологической активности при альтернативной форме учета реакций. Бабиц ПН, Чубенко АВ, Лапач СН. – 2004.

References

1. Pyhtieieva Ye.D., Maksimovsky V.Ye., Pyhtieieva E.G., Bolshoy D.V. Toxicokinetics and toxicodynamics of platinum during the procedure hipec with cisplatin in peritoneal carcinomatosis treatment/ Actual problems of transport medicine - 2016 - No. 46 (4) - P. 113-120.
2. AK Nerssesyan. The induction of a micro nucleus with a new antitumor preparation of the platinum group by cycloplatan in the bone marrow of mice. / Chemistry and Pharmaceutical Journal -2002. -Т.36 No. 4 P. 9-10
3. <https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=UA&language=en&productNumber=479306&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3D15663-27-1%26interface%3DCAS%2520No.%26N%3D0%26mode%3Dpartialmax%26lang%3Den%26region%3DUA%26focus%3Dproduct>
4. <https://www.caymanchem.com/msdss/13119m.pdf>
5. https://www.pfizer.com/sites/default/files/products/material_safety_data/PZ00042.pdf
6. Guskova T.A. Toxicology of Drugs, Moscow: Russian Medical Doctor's Publishing House. -2003 - 154 s. 2003
7. Mashevskaya O.V., Shchentyuk O. O.

- Estimation of protective effect of desferrioxamine, trimetazidine, dimethylthiourea and genistein in damages of kidney of rats with cisplatin / Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. - 2009. - Vol. 9. - No. 4-3 (28).
8. Collection of important official materials on sanitary and anti-epidemic issues. Edition is official. Under the general editorship of the Chief State Sanitary Doctor of Ukraine V.F.Maryevsky. In six volumes. Volume 1. Part 2. Medical and biological requirements and sanitary norms of quality of food raw materials and food products. Kiev, 1995. 246 p.
9. DsanPiN2.2.4-171-10 "Hygienic requirements of a prepotent, intended for human consumption".
10. Babich P. N. The use of probe analysis in toxicology and pharmacology using the MICROSOFT EXCEL program to evaluate pharmacological activity in an alternative form of reaction accounting. Babich PN, Chubenko AV, Lapach CH. - 2004
- Впервые поступила в редакцию 25.12.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 57.084.1: 599.323.45+[547.426.23+612.111.19]: 611.36

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612911>

ОСОБЛИВОСТІ НАКОПИЧЕННЯ ТРИГЛІЦЕРИДІВ І ХОЛЕСТЕРИНУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПРИ АЛІМЕНТАРНОМУ ЖИРОВОМУ НАВАНТАЖЕННІ

Макаренко¹ О. А., Левицький² А. П., Севостьянова² Т. О., Мудрик² Л. М.

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, Одеса, Україна

²Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, Україна, flavan.ua@gmail.com

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ И ХОЛЕСТЕРИНА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ АЛИМЕНТАРНОЙ ЖИРОВОЙ НАГРУЗКЕ

Макаренко О. А.¹, Левицкий А. П.², Севостьянова Т. А.², Мудрик Л. М.²

¹Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, Одесса

²ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН», Одесса

FEATURES OF ACCUMULATION OF TRIGLYCERIDES AND CHOLESTEROL IN THE LIVER OF RATS AT ALIMENTARY FATTY LOAD

Makarenko O. A.¹, Levitsky A. P.², Sevostyanova T. A.², Mudrik L. M.²

¹Odessa National Mechnikov University, Odessa, Ukraine

²State Establishment "Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine", Odessa, Ukraine

Summary/Резюме

The analysis of the fatty acid composition of edible fats in the Ukrainian population indicates the presence of an imbalance of fatty acids, which negatively affects the body's condition.

Aim. Determination of some indicators of lipid metabolism and antioxidant-

prooxidant system in liver and blood serum from rats obtained from v. porte and v. cava inferior, after consuming edible fats with different fatty acid composition.

Materials and methods. There were studied 36 rats. Dietary fats (usual sunflower oil, high oleic sunflower oil “Olivka”, butter, palm oil, coconut oil) were introduced into the ration of rats in an amount of 15 %. On the 61st day of the experiment, rats under the thiopental anesthesia syringe collected blood from the portal vein and separately from the vena cava interior. They received blood serum, in which determined the content of triglycerides and cholesterol, in the liver — the content of triglycerides, cholesterol, malonic dialdehyde and the activity of catalase.

Results. The use of palm oil and butter leads to an increase in triglycerides in v. porte and v. cava inferior rats. Cholesterol content increases in v. porte rats only after eating butter, but in v. cava inferior and liver of rats — after ordinary sunflower oil, palm oils and butter. Feeding rats with all fats, except for “Olivka”, leads to the accumulation of significant amount of malondialdehyde in the liver. The absence of negative effect on the lipid metabolism and the antioxidant-prooxidant system of the liver of rats after the long-term use of “Olivka” oil was established.

Conclusions. Prolonged excessive consumption of dietary fats upsets the level of triglycerides and cholesterol in the serum and liver of rats, as well as the balance of the antioxidant-prooxidant system of the liver. The most pronounced negative impact of nutrition was the usual sunflower oil, palm oil and butter.

Key words: *lipid metabolism, triglycerides, cholesterol, portal vein, v. cava inferior, antioxidant-prooxidant system of liver.*

Досліджено показники ліпідного обміну в сироватці крові ворітної і порожнистої вен щурів, які в складі раціону отримували харчові жири (звичайна соняшникова, високоолеїнова соняшникова, пальмова, кокосова олії та вершкове масло) в кількості 15 % від раціону, а також вплив цих жирів на стан антиоксидантно-прооксидантної системи в печінці щурів.

Визначили, що тривале надмірне споживання харчових жирів істотно впливає на рівень тригліцеридів і холестерину в ворітної і порожнистої венах, а також порушує баланс антиоксидантно-прооксидантної системи печінки щурів. Найбільш виражений негативний вплив на показники зробило харчування звичайною соняшковою, пальмовою оліями та вершковим маслом. Показано відсутність негативної дії на ліпідний обмін і антиоксидантно-прооксидантну систему печінки щурів тривалого вживання високоолеїнової соняшкової олії «Оливка».

Ключові слова: *ліпідний обмін, тригліцериди, холестерин, v. porte, v. cava inferior, антиоксидантно-прооксидантна система печінки.*

Исследованы показатели липидного обмена в сыворотке крови воротной и полой вен крыс, которые в составе рациона получали пищевые жиры (подсолнечное, высокоолеиновое подсолнечное, сливочное, пальмовое, кокосовое масла) в количестве 15 % от рациона, а также влияние этих жиров на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы в печени крыс.

Определили, что длительное чрезмерное потребление пищевых жиров существенно влияет на уровень триглицеридов и холестерина в воротной и полых венах, а также нарушает баланс антиоксидантно-прооксидантной системы печени крыс. Наиболее выраженное негативное влияние на показатели оказало питание обычным подсолнечным, пальмовым и сливочным маслом. Показано отсутствие негативного действия на липидный обмен и антиоксидантно-прооксидантную систему печени крыс длительного употребления высокоолеинового подсолнечного масла «Оливка».

Ключевые слова: липидный обмен, триглицериды, холестерин, *v. porte*, *v. cava inferior*, антиоксидантно-прооксидантная система печени.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я не менше 10 % населення Землі страждають на будь-яке порушення ліпопротеїнового обміну (дисліпопротеїнемії). В основі патогенезу ішемічної хвороби серця, мозку, нижніх кінцівок, ряду форм артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда, а також цукрового діабету лежить порушення обміну холестерину, ліпопротеїнів, розвиток атеросклерозу [1].

Аналіз жирнокислотного складу харчових жирів населення України свідчить про наявність дисбалансу жирних кислот, що негативно позначається на стані організму [2]. Так, недостатнє надходження в організм людини есенціальних жирних кислот розглядається багатьма як одна з провідних причин різкого збільшення серцево-судинної захворюваності, що є головною причиною смертності населення України [3, 4].

Тому **метою** даної роботи стало визначення деяких показників ліпідного обміну та антиоксидантно-прооксидантної системи в печінці та сироватці крові щурів, отриманої з *v. porte* і *v. cava inferior* після вживання харчових жирів з різним жирнокислотним складом, а саме соняшnikової олії (високолінолевої), високоолеїнової соняшnikової олії, вершко-

вого масла, пальмової та кокосової олії.

Матеріали та методи

Експеримент був проведений на 36 білих лабораторних щурах (самці, 5-7 місяців), яких розподілили на 6 груп:

- 1-а інтактна, отримувала стандартний раціон віварію (комбікорм);
- 2-а — комбікорм + соняшниківу олію «Смак сонця» (ФОП Марченко, Україна);
- 3-тя — комбікорм + високоолеїнова олія «Оливка» (НПА «Одеська біотехнологія», Україна);
- 4-а — комбікорм + вершкове масло (селянське, ВКФ «Агромарін», Україна);
- 5-а — комбікорм + пальмова олія («Duke's RBD», Малайзія);
- 6-а — комбікорм + кокосова олія «Bess» (PGFO Edible Oils SDN BHD, Малайзія).

Харчові жири вводили в раціон віварію щурів в кількості 15 %. Корм давали *ad libitum*. Тривалість експерименту складала 60 днів. На 61-й день експерименту під тіопенталовим наркозом розтинали черевну порожнину, за допомогою шприца набирали кров з воротної вени і окремо з полої. Шляхом центрифугування отримували сироватку крові. Тварин виводили з експерименту, виділяли печінку, заморожували до проведення біохімічних досліджень. Аналізи проводили в сироватці крові і гомо-

генатах печінки (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5). В сироватці крові визначали вміст тригліцеридів і холестерину [5], в печінці — вміст тригліцеридів, холестерину [5], маломолекулярного діальдегіду [6] та активності каталази [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження рівня тригліцеридів в сироватці крові з *v. porte* та *v. cava inferior* щурів, які отримували харчові жири, представлені у таблиці 1. Рівень тригліцеридів у *v. porte* та *v. cava inferior* інтактних щурів був однаковим ($p > 0,1$). При порівнянні рівня тригліцеридів у *v. porte* та *v. cava inferior* в межах однієї групи відмінностей також не виявлено.

В порівнянні з інтактною групою рівень тригліцеридів у *v. porte* підвищився після вживання щурами вершкового масла на 55,6 % ($p_1 < 0,01$), пальмової олії — на 73,0 % ($p_1 < 0,01$) та кокосової олії — на 39,7 % ($p_1 < 0,05$). Це є результатом того, що аліментарний надлишок жирних кислот цих харчових жирів сприяє активному ресинтезу тригліцеридів в ентероцитах кишечника щурів. В *v. cava inferior* щурів також відбувається достовірне збільшення тригліцеридів після вживання вершкового масла на 46,4 % ($p_1 < 0,05$), пальмової олії — на 40,6 % ($p_1 < 0,05$), кокосової олії — на 34,8 % ($p_1 > 0,05$) порівняно з показниками в групі щурів, яка отримувала стандартний раціон виварію

(табл. 1).

Після вживання звичайної соняшникової та високоолеїнової олії кількість тригліцеридів у *v. porte* та *v. cava inferior* не збільшилася в порівнянні з інтактними тваринами. Цей факт можна пояснити тим, що надлишок жирних кислот соняшникових олій не перетворюються в тригліцериди в ентероцитах тонкої кишки.

Результати визначення кількості холестерину у *v. porte* і *v. cava inferior* щурів, які отримували надмірну кількість харчових жирів представлені в таблиці 2. В сироватці крові з *v. porte* рівень холестерину достовірно збільшився по відношенню до інтактної групи лише після вживання щурами вершкового масла на 65,6 % ($p_1 < 0,001$), що пов'язано з наявністю в маслі власного холестерину.

У інтактних щурів в *v. cava inferior* встановлено достовірне зниження рівня холестерину в порівнянні з холестерином, що надійшов в печінку по *v. porte* на 8,6 % ($p < 0,05$). Це свідчить про витрату холестерину на синтез жовчних кислот в печінці. Також зниження холестерину спостерігали в *v. cava inferior* після вживан-

Таблиця 1

Вміст тригліцеридів у сироватці крові з *v. porte* та *v. cava inferior* щурів, які вживали харчові жири, ммоль/л

Групи	Сироватка крові з <i>v. porte</i>	Сироватка крові з <i>v. cava inferior</i>
Інтактна	0,63 ± 0,07	0,69 ± 0,09 $p > 0,1$
Соняшникова олія	0,74 ± 0,10 $p_1 > 0,1$	0,82 ± 0,13 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
Оливка	0,71 ± 0,04 $p_1 > 0,1$	0,73 ± 0,10 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
Вершкове масло	0,98 ± 0,08 $p_1 < 0,01$	1,01 ± 0,09 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Пальмова олія	1,09 ± 0,12 $p_1 < 0,01$	0,97 ± 0,11 $p > 0,1$ $p_1 > 0,05$
Кокосова олія	0,88 ± 0,09 $p_1 < 0,05$	0,93 ± 0,08 $p > 0,1$ $p > 0,05$

Примітка: p — вірогідність при порівнянні *v. porte* та *v. cava inferior*;
 p_1 — вірогідність по відношенню до показника інтактної групи.

Таблиця 2
Вміст загального холестерину у сироватці крові з *v. cava inferior* та *v. porte* щурів, які вживали харчові жири, ммоль/л

Групи	Сироватка крові з <i>v. porte</i>	Сироватка крові з <i>v. cava inferior</i>
Інтактна	1,28 ± 0,04	1,17 ± 0,01 $p < 0,05$
Соняшникова олія	1,35 ± 0,04 $p_1 > 0,1$	1,59 ± 0,10 $p = 0,05$ $p_1 < 0,002$
Оливка	1,40 ± 0,08 $p_1 > 0,1$	1,04 ± 0,09 $p < 0,02$ $p_1 > 0,1$
Вершкове масло	2,12 ± 0,11 $p_1 < 0,001$	1,87 ± 0,14 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
Пальмова олія	1,30 ± 0,12 $p_1 > 0,1$	1,58 ± 0,08 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Кокосова олія	1,38 ± 0,10 $p_1 > 0,1$	1,29 ± 0,06 $p > 0,1$ $p_1 > 0,05$

Примітка: p — вірогідність при порівнянні *v. porte* та *v. cava inferior*,
 p_1 — вірогідність по відношенню до показника інтактної групи.

Таблиця 3
Вміст тригліцеридів та загального холестерину у печінці щурів, які вживали харчові жири, ммоль/кг

Групи	Вміст тригліцеридів, ммоль/кг	Вміст загального холестерину, ммоль/кг
Інтактна	16,3 ± 0,6	5,4 ± 0,4
Соняшникова олія	17,3 ± 1,0 $p > 0,1$	7,8 ± 0,3 $p < 0,002$
Оливка	19,1 ± 0,2 $p < 0,002$	5,3 ± 0,4 $p > 0,1$
Вершкове масло	16,9 ± 0,6 $p > 0,1$	7,5 ± 0,4 $p < 0,01$
Пальмова олія	17,6 ± 0,7 $p > 0,1$	8,0 ± 0,5 $p < 0,01$
Кокосова олія	16,8 ± 0,5 $p > 0,1$	5,6 ± 0,5 $p > 0,1$

Примітка: p — вірогідність у порівнянні з інтактною групою.

ня високоолеїнової соняшникової олії на 25,7 % ($p < 0,02$) в порівнянні з рівнем у *v. porte*. У щурів, які вживали «Оливку», цей показник був ідентичний нормі, з чого можна зробити висновок, що жирні кислоти, які знаходяться у складі високоолеїнової соняшникової олії не впливають на синтез ендogenousного холестерину (табл. 2).

Після вживання щурами кокосової олії та вершкового масла рівень холестерину в *v. cava inferior* не знижувався, після вживання соняшникової олії відмічена тенденція до збільшення на 17,8 % ($p = 0,05$), а після вживання пальмової олії цей показник збільшився на 21,5 % ($p <$

0,05). Незмінений або підвищений рівень холестерину в *v. cava inferior* в порівнянні з його рівнем в *v. porte* може свідчити про те, що тривале вживання звичайної соняшникової, кокосової або пальмової олії, а також вершкового масла сприяє посиленому синтезу холестерину в печінці щурів.

У щурів, в раціон яких додавали звичайну соняшникову або пальмову олії рівень холестерину підвищувався в сироватці крові *v. cava inferior* по відношенню до показника в крові цієї ж вени у інтактної групи на 35,9 % (p_1

$< 0,002$) та 35,0 % ($p_1 < 0,001$), відповідно. У сироватці крові тварин, що вживали вершкове масло, цей показник збільшився на 59,8 % ($p_1 < 0,002$), а які вживали кокосову олію — на 10,2 % ($p_1 > 0,05$). Отримані результати говорять, що надлишок жирних кислот зазначених харчових жирів сприяє посиленому синтезу холестерину в печінці щурів.

В свою чергу рівень холестерину у крові *v. cava inferior* щурів, які отримували «Оливку», не мав вірогідних відмінностей від показника у інтактних тварин ($p_1 > 0,05$). Це свідчить про позитивну дію аліментарного надлишку олеїнової кислоти в складі «Оливки» на холестеринний обмін в

печінці щурів (табл. 2).

В табл. 3 представлені результати показників ліпідного обміну в печінці щурів. З наведених даних видно, що рівень тригліцеридів у печінці щурів підвищується тільки після

вживання «Оливки» на 17 % ($p < 0,002$). Вживання надлишку звичайної соняшникової, пальмової, кокосової олій або вершкового масла не призвело до накопичення тригліцеридів в печінці щурів ($p > 0,1$ у всіх випадках). Отримані дані говорять, що синтез тригліцеридів в печінці щурів активно проходить з олеїнової кислоти, яка є основою в олії «Оливка».

Накопичення загального холестерину в печінці щурів після тривалого вживання харчових жирів відбувається зовсім інакше ніж тригліцеридів. Після введення в раціон щурів надлишку звичайної соняшникової олії рівень загального холестерину в печінці збільшився на 44,4 % ($p < 0,002$), після пальмової олії — на 48 % ($p < 0,01$), а вершкового масла на 38 % ($p < 0,01$). Тривале введення в раціон щурів надлишку кокосової олії не зробило істотного впливу на накопичення холестерину в печінці тварин ($p > 0,1$, табл. 3).

В таблиці 4 наведено результати дослідження в печінці щурів показників, які характеризують стан антиоксидантної системи (активність каталази) і перекисного окиснення ліпідів (рівень малонового діальдегіду МДА).

Вміст МДА підвищувався у всіх груп щурів, крім групи, що тривало

Таблиця 4

Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у печінці щурів, які вживали харчові жири

Групи	Вміст малонового діальдегіду, ммоль/кг	Активність каталази, мкат/кг
Інтактна	26,4 ± 1,2	6,3 ± 0,04
Соняшникова олія	42,7 ± 1,4 $p < 0,001$	6,1 ± 0,03 $p > 0,05$
Оливка	28,9 ± 2,0 $p > 0,1$	6,2 ± 0,05 $p > 0,1$
Вершкове масло	60,0 ± 4,1 $p < 0,001$	5,1 ± 0,03 $p < 0,001$
Пальмова олія	76,1 ± 2,1 $p < 0,001$	4,8 ± 0,05 $p < 0,001$
Кокосова олія	62,5 ± 2,6 $p < 0,001$	6,0 ± 0,03 $p > 0,05$

Примітка: p — вірогідність у порівнянні з інтактною групою.

вживала «Оливку»: після звичайної соняшникової олії — на 62 % ($p < 0,001$), вершкового масла — на 127 % ($p < 0,001$), кокосової олії — на 137 % ($p < 0,001$) по відношенню до показника інтактної групи. Найбільший вміст МДА спостерігався в печінці щурів, до раціону яких добавляли пальмову олію, він зріс на 188 % ($p < 0,001$), а найменший — після введення до раціону високоолеїнової олії — на 9 % ($p > 0,1$, табл. 4).

Збільшення рівня МДА в печінці щурів після тривалого вживання жирів, за винятком олії «Оливка», розглядається як негативний фактор, що приводить до функціональних порушень гепатоцитів і розвитку патології печінки.

Активність каталази у щурів, які вживали соняшкову, кокосову, високоолеїнову олії, істотно не відрізнялася від показника інтактної групи ($p > 0,1-0,05$). Тривале вживання щурями пальмової олії знижує в печінці активність каталази на 23,4 % ($p < 0,001$), а вершкового масла — на 19,1 % ($p < 0,001$) (табл. 4). Низька активність каталази в печінці після вживання деяких жирів може привести до накопичення перекису водню, а також інших активних форм кисню. Надалі ці агенти, що володіють високою реактивністю, запускають каскад пе-

рекисного окиснення ліпідів у тканинах і накопичення токсичних продуктів, які в свою чергу призводять до розвитку патологічних процесів в тканинах і органах. Наші дослідження показали накопичення МДА в печінці щурів, і як наслідок розвиток окислювального стресу в печінці, після вживання пальмової, звичайної соняшникової, кокосової олій та вершкового масла.

Порівнюючи результати накопичення тригліцеридів і МДА в тканині печінки, потрібно підкреслити, що після вживання олії «Оливка» нами встановлено високий рівень тригліцеридів на фоні низького вмісту МДА. Після введення в раціон щурів інших жирів спостерігали протилежну картину в печінці: високий рівень МДА на тлі низького вмісту тригліцеридів. Встановлена закономірність дозволяє припустити, що тригліцериди печінки після аліментарного навантаження «Оливкою» не піддаються перекисному окисненню та зберігаються в печінці у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності. Тригліцериди, які ресинтезуються в ентероцитах тонкого кишечника і тканині печінки після жирового навантаження звичайною соняшnikовою, пальмовою та кокосовою оліями, а також вершковим маслом легко окислюються і не виявляються в вигляді тригліцеридів, а реєструються за продуктом їх перекисного окиснення — МДА, рівень якого значно підвищується після вживання цих жирів.

Таким чином, проведені дослідження показали, що тривале вживання звичайної соняшnikової, пальмової, кокосової олій та вершкового масла, на відміну від висок олеїнової олії, негативно відбивається на ліпідному обміні щурів.

Висновки

1. Вживання пальмової олії та вершкового масла призводить до значного підвищення рівня тригліцеридів в *v. porte* та *v. cava inferior* щурів. Вміст холестерину збільшується в *v. porte* щурів тільки після харчування вершковим маслом, а в *v. cava inferior* — після харчування звичайної соняшnikової, пальмової оліями та вершковим маслом.
2. Рівень тригліцеридів в печінці щурів підвищується тільки після вживання «Оливки», а рівень холестерину у печінці щурів — після харчування звичайної соняшnikової, пальмової оліями та вершковим маслом.
3. Тривале вживання щурами пальмової олії та вершкового масла значно знижує в печінці активність каталази. Харчування щурів цими жирами, а також звичайною соняшnikовою та кокосовою оліями призводить до накопичення в печінці значної кількості продукту перекисного окиснення — МДА.
4. Дослідження встановили повну відсутність негативного впливу на ліпідний обмін щурів тривалого вживання високоолеїнової олії «Оливка».

Література

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — Т. 18, № 1. — С. 12-16.
2. Ларёва Н. В., Говорин А. В., Лузина Е. В. Дисбаланс жирных кислот и формирование дисфункции эндотелия у женщин в постменопаузе // Клин. лаб. диагностика. — 2012. — № 8. — С. 11-14.
3. Гупіна Л. М., Чекман І. С., Небесна Т. Ю. Ефективність застосування щ-3 поліненасичених жирних кислот за

- фізичних навантажень — Фізіологічний журнал. — 2013. — Т. 53, № 1. — С. 68-77.
4. Шуховська А. С., Шиш А. Н., Кузьменко М. О. Корекція порушень кардіодинаміки при експериментальному діабеті за допомогою щ-3 поліненасичених жирних кислот // Фізіологічний журнал. — 2013. — Т. 53, № 2. — С. 100-103.
 5. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: Справочное пособие / Изд. 3-е вып. и доп. — Одеса: Екологія, 2005. — 616 с.
 6. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости (метод. рекомендации) / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. — Одесса: КП ОГТ, 2010. — 16 с.
 3. Gupina L. M., Chekman I. S., Nebesna T. Yu. Efficiency of using щ-3 polyunsaturated fatty acids for physical activity. Fisilogichnyy zhurnal. 2013; 53 (1): 68-77.
 4. Shukhovska A. S., Shish A. N., Kuzmenko M. O. Correction of cardiomodinic disorders in experimental diabetes with щ-3 polyunsaturated fatty acids Fisilogichnyy zhurnal. 2013; 53 (2): 100-103.
 5. Goryachkovskiy A. M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike -spravochnoe posobie [Clinical chemistry in laboratory diagnosis — handbook]. Odesa, Ekologiya, 2005. 616 p.
 6. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A., Dem'yanenko S. A., Rossakhanova L. N., Knava O. E. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

References

1. Abdurakhmanov D.T. Alcoholic hepatitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2009; 18 (1): 12-16.
2. Lareva N. V., Govorin A. V., Luzina E. V. Fatty acid imbalance and the formation of endothelial dysfunction in postmenopausal women. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012; 8: 11-14.

*Впервые поступила в редакцию 05.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.244+615.272]: 616.36-003.826+616.61-036.12]-056.527

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2611238>

**THE INTENSITY OF LIPID DISTRESS SYNDROME IN PATIENTS
WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON THE
BACKGROUND OF OBESITY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE
(CHRONIC PYELONEPHRITIS)**

Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Domanchuk T.I., Gaydichyk V.S.

Higher educational institution «Bukovinian State Medical University»

Chernivtsi, Ukraine, antonivalona@ukr.net

**ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛИПИДНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У
ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ПОЧЕК (ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ)**

Хухлина О.С., Антонов А.А., Доманчук Т.И., Гайдичик В.С.

*Высшее учебное заведение «Буковинский государственный медицинский
университет», Черновцы, Украина, antonivalona@ukr.net*

**ИНТЕНСИВНІСТЬ ЛІПІДНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У
ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ
ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ І ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК
(ХРОНІЧНИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ)**

Хухліна О.С., Антонов А.А., Доманчук Т.І., Гайдічік В.С.

*Вищий навчальний заклад «Буковинський державний медичний університет»,
Чернівці, Україна, antonivalona@ukr.net*

Summary / Резюме

Introduction. The comorbid flow of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic kidney disease (CKD) on the background of obesity is often recently drawn to the attention of both practitioners and researchers.

The aim of the study was to find out the likely interaction of the blood lipid profile on the clinical course of NAFLD on the background of obesity, depending on its form and the presence of comorbid chronic kidney disease.

The object and methods of research. 384 patients with NAFLD were examined: 84 of them were NAFLD with obesity 1st degree (1 group), which contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic steatosis (NAS) and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH); 270 patients with NAFLD with comorbid obesity of the I degree and CKD I-III stage (group 2), including 110 patients with NAS and 160 patients with NASH. The control group consisted of 90 patients with CKD of the I-III stage with normal body weight (group 3). To determine the dependence of the NAFLD course on the form and stage of CKD, the group of patients was randomized according to age, sex, degree of obesity, and activity of NASH.

Results of the research and their discussion. Significant metabolic prerequisites for the development of NASH against the background of obesity and CKD are likely postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, increase in the degree of glycosylation of hemoglobin, the primary tissue insulin resistance. The reason for the progression of the metabolic syndrome on the background of NASH and CKD is lipid distress syndrome with an increase in blood total cholesterol, proatherogenic LDL, HDL antiatherogenic deficiency. The leading role in the development and progression of steatohepatitis is the disorders of the hepatic circulation that results in an TG increase in blood.

Conclusion. Thus, the development of NASH in patients with CKD and obesity is accompanied by a significant disorder of hyperlipidemia with the highest among the groups compared with the increase in the content of cholesterol and low density proatherogenic lipoproteins, the probable decrease in anti-atherogenic high-density lipoproteins and the increase in the atherogenicity index.

Key words: *nonalcoholic fatty liver disease, obesity, chronic kidney disease, lipid blood spectrum.*

У статті наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження інтенсивності ліпідного дестрес-синдрому у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки за коморбідності з ожирінням та хронічною хворобою нирок (хронічний пієлонефрит), який супроводжується суттєвою дис- та гіперліпідемією із максимальним серед груп порівняння, зростанням вмісту в крові холестеролу та проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності, вірогідним зниженням протиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності та зростанням індексу атерогенності. Провідну роль у розвитку та прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту, розладів печінкового кровообігу грає зростання вмісту тригліцеридів в крові.

Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, хронічна хвороба нирок, ліпідний спектр крові.*

В статье приведено теоретическое обобщение результатов исследования интенсивности липидного дестрес-синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в коморбидности с ожирением и хронической болезнью почек (хронический пиелонефрит), что сопровождается существенной дис- и гиперлипидемией с максимальным среди групп сравнения ростом содержания в крови холестерина и проатерогенных липопротеинов низкой плотности, вероятным снижением противоатерогенных липопротеинов высокой плотности и ростом индекса атерогенности. Ведущую роль в развитии и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита, расстройств печеночного кровообращения оказывает рост содержания триглицеридов в крови.

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, хроническая болезнь почек, липидный спектр крови.*

Introduction

The comorbid flow of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic kidney disease (CKD) on the background

of obesity is often recently drawn to the attention of both practitioners and researchers [4, 9]. Without correction of clinical and biochemical syndromes of

liver damage by interrupting the cascade of interactions, the cessation of the progression of their inflammation and the fibrosis of these organs, the restoration of their functional state cannot be achieved [1, 7, 8]. The dominant place in the pathogenesis of both diseases is the disturbance of carbohydrate and lipid metabolism, which promote the acceleration of apoptosis of hepatocytes, endothelium, and further their cytolysis with the activation of autoimmune cytokine mechanisms of inflammation progression and fibrosing reactions which leads to progressive functional insufficiency of organs [9, 10].

The aim of the study was to find out the likely interaction of the blood lipid profile on the clinical course of NAFLD on the background of obesity, depending on its form and the presence of comorbid chronic kidney disease.

The object and methods of research

384 patients with NAFLD were examined: 84 of them were NAFLD with obesity 1st degree (1 group), which contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic steatosis (NAS) and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH); 270 patients with NAFLD with comorbid obesity of the I degree and CKD I-III stage (group 2), including 110 patients with NAS and 160 patients with NASH. The control group consisted of 90 patients with CKD of the I-III stage with normal body weight (group 3). To determine the dependence of the NAFLD course on the form and stage of CKD, the group of patients was randomized according to age, sex, degree of obesity, and activity of NASH. The average age of patients was (45.8 ± 3.81) years. The lipid blood spectrum was studied in terms of the content of common lipids, total cholesterol, TG, LDL, and HDL in blood, using standard diagnostic sets of Danush Ltd (Lviv). The level of LDL in the blood was calculated using the mathematical

formula: the content of TG/2.2. The index of atherogenicity (IA) was also calculated based on the ratio of the content of total Cholesterol/HDL. The degree of carbohydrate metabolism compensation was determined by the level of glycemia in the onset and two hours after glucose loading (glucose tolerance test) by glucose oxidase method, blood intake of insulin onset (DRG System) — by ELISA, glycated hemoglobin (HbA1c) in the blood by using standard reagent kits Danush Ltd» (Lviv). The statistical analysis of the results was carried out in accordance with the type of research carried out and the types of numerical data that were obtained. Distribution normality was verified using Liliefors, Shapiro-Uilka tests and the direct visual evaluation of eigenvalues distribution histograms. Quantitative indices having a normal distribution are represented as mean (M) \pm standard deviation (S). Discrete values are presented in the form of absolute and relative frequencies (percentage of observations to the total number of subjects surveyed). For comparisons of data that had a normal distribution pattern, parametric tests were used to estimate the Student's t-criterion, Fisher's F-criterion. In the case of abnormal distribution, the median test, Mann-Whitney Rank U-Score, and Wilcox's T-criterion (in the case of dependent groups) were used for multiple comparison. Statistica for Windows version 8.0 (Stat Soft inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA) software packages were used for statistical and graphical analysis of the obtained results.

Results of the research and their discussion

A study of the lipid profile of the blood in patients with NAS showed a number of similar changes (Table 1), however, differing in degree of probability depending on the presence of the accompanying CKD. Thus, according to

the concentration of total lipids in the blood of general lipids in patients with NAS and obesity, a significant excess of the norm of common lipids and total blood cholesterol was detected — 1.3 times ($p < 0.05$), and in the group of patients with NAS with CKD — respectively 1.4 times ($p < 0.05$) with the probable statistical difference between the groups ($p < 0.05$). TG blood levels also indicate their probable growth in patients with NAS — 1.5 times, in patients with NAS with CKN — significantly (2.0 times, $p < 0.05$) compared with practically healthy person (PHP). That is, the content of TG in the comorbidity of NAS with CKD was significantly higher than in patients with NAS without CKN. The study of the proatherogenic fractions of lipoproteins concentrations in blood indicates a number of possible changes: LDL concentrations in patients with NAS were significantly higher than the concentrations in the control group in 1.3 times ($p < 0.05$), and in patients with NAS and CKD, a statistically significant increase in LDL cholesterol in 1,7 times ($p < 0,05$) with the presence of a probable statistical difference between the groups

($p < 0,05$).

As can be seen from the results of the study, the maximum suppression of the synthesis of HDL cholesterol was observed in patients with NAS and CKD, indicating a minimum level of protection of endothelial vessels from free radicals' aggression and atherogenic fractions of blood lipoproteins. The result of these changes was a significant increase in the atherogenicity index in patients of both observation groups: 2.1 times and 2.6 times, respectively ($p < 0.05$) (Table 1) with the maximum changes in the index in patients with NAS, CKD and obesity, indicating that there are significant risk factors for the progression of atherosclerosis against the background of hyperthyroidism and dyslipidemia in the CKD on the background of obesity, and on the other hand, on the favorable pathogenetic situation with regard to the progression of NAS. In essence, with NAS we have established a lipid distress syndrome, which significantly progresses in comorbidity with CKD.

The analysis of blood lipid profile in NAS patients which presented in Table 1, indicates a higher lipid distress syndrome compared to previous patient groups, especially with the presence of comorbid CKD. Thus, the content in the blood of common lipids in patients with NAS and obesity and total blood CH exceeded the reference values in 1.4 times ($p < 0.05$), and in the group of patients with NAS with CKD — respectively, 1.5 times ($p < 0,05$) with the presence of a probable statistical difference between

Table 1
Indicators of the lipid profile of blood in patients with non-alcoholic steatosis and steatohepatitis, obesity depending on the presence of comorbid chronic kidney disease and the isolated flow of CKD (M ± m)

Indicators, measurement units	PHP, n = 30	Groups of examined patients				
		NAS, n = 32	NAS, CKD, n = 110	NASH, n = 52	NASH, CKD, n = 160	CKD, n = 90
Total lipids mmol/l	5,85 ± 0,11	7,45 ± 0,14 *	8,13 ± 0,12 */**	7,97 ± 0,11 */**	8,89 ± 0,10 */**/#	6,59 ± 0,20 */**/###
Total Cholesterol, mmol/l	4,72 ± 0,10	6,08 ± 0,11 *	6,61 ± 0,09 */**	6,37 ± 0,11 */**	6,93 ± 0,14 */**/#	5,48 ± 0,12 */**/###
TG, mmol/l	1,47 ± 0,03	2,27 ± 0,01 *	2,94 ± 0,01 */**	2,73 ± 0,03 */**	3,19 ± 0,02 */**/#	1,96 ± 0,03 */**/###
LDL, mmol/l	2,59 ± 0,02	3,35 ± 0,03 *	4,29 ± 0,02 */**	3,68 ± 0,05 */**	4,57 ± 0,02 */**/#	2,97 ± 0,03 */**/###
HDL, mmol/l	1,29 ± 0,04	0,93 ± 0,01 *	0,85 ± 0,01 */**	0,79 ± 0,01 */**	0,72 ± 0,01 */**/#	1,03 ± 0,02 */**/###
IA	2,65 ± 0,02	5,54 ± 0,03*	6,78 ± 0,04 */**	7,06 ± 0,05 */**	8,63 ± 0,03 */**/#	4,32 ± 0,03 */**/###

Notes: * — the difference is probable compared to the index in the PHP ($p < 0,05$);
 ** — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with NAS ($p < 0,05$);
 *** — the difference is probable compared to the index in patients with NASH ($p < 0,05$);
 # — the difference is likely in comparison with the index for patients with NAS with CKD ($p < 0,05$);
 ## — the difference is probable compared with the index in patients with NASH with CKD ($p < 0,05$).

the groups ($p < 0,05$). The content of general CH and TG in blood also indicates their probable growth in patients with NAS — 1.4 and 1.9 times, respectively, in patients with NAS with CKD — significantly (1.5 and 2.2 times, $p < 0.05$) in comparison with PHP.

Investigation of blood contents of proatherogenic lipoprotein fractions indicates an increase in the content of LDL cholesterol in patients with NASH in 1.4 times ($p < 0.05$), and in patients with NASH with CKD 1.8 times ($p < 0.05$) with a probable statistical difference between the groups ($p < 0,05$). Concentration in blood HDL cholesterol in patients of both groups was significantly lower in comparison with control (Table 1): in patients with NASH — 1.6 times ($p < 0.05$), patients with NASH with CKD in 1, 8 times ($p < 0,05$), that is, the maximum. As a result, a significant increase in the atherogenicity index was recorded in patients with both observation groups: 2.7 and 3.3 times respectively ($p < 0.05$) (Table 1) with the highest increase in the index in patients with NASH, CKD and obesity.

In patients with NASH and obesity with CKD, disorders of cholesterol homeostasis and lipoproteins in a weak interdependence are correlated with

markers of cytolysis, mesenchymal inflammation and manifestations of polycystic kidney (Table 2).

Patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity without accompanying CKD are characterized by the following changes in the blood lipid profile: the maximum increase in the content of triacylglycerol in the blood (2.1 times, $p < 0.05$), the likely increase in the total cholesterol content (1.4 times, $p < 0,05$) and low-density proatherogenic lipoproteins (1,6 times, $p < 0,05$), the probable reduction of high-density anti-atherogenic lipoproteins (1,6 times, $p < 0,05$), which, with the addition of a comorbid CKD, is likely deepen (within 1.5-1.8 times, $p < 0.05$), except for the indicator of hypertriacylglycerolemia. The TG blood indexes and the index of hepatocyte steatosis in patients with NASH in the context of obesity are believed to be higher (1.3 times ($p < 0.05$)) (according to the steato test: within S1-S2) from the indicators in patients with a comorbid flow of NASH, obesity and CKD. For the comorbid flow of NASH and CKD, the maximum growth of the atherogeny index (2.7 times against 2.2 times the isolated flow of NASH, $p < 0.05$) was established.

Conclusion

Consequently, significant metabolic prerequisites for the development of NASH against the background of obesity and CKD are likely postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, increase in the degree of glycosylation of hemoglobin, the primary tissue insulin resistance. The

Table 2
Matrix of correlations of morpho-functional parameters of the liver and kidneys with indicators of lipid homeostasis and adipokines content in blood in patients with NAS and CKD, obesity (r, p)

Indicator	CH	LDL	HDL	TG	IA	IMT
Billirubin	0,28	0,25	-0,12	0,39*	0,37*	0,31*
ALT	0,24	0,29	-0,15	0,37*	0,41*	0,33*
AST	0,23	0,23	-0,21	0,34*	0,43*	0,29
GTT	0,46*	0,39*	-0,43*	0,61*	0,72*	0,37*
Alkaline phosphatase	0,44*	0,47*	-0,31*	0,65*	0,61*	0,35*
Thymol test	0,23	0,25	-0,11	0,28	0,31*	0,37*
Fibrinogen	-0,34*	-0,39*	0,10	-0,27	-0,40*	-0,39*
Albumin	-0,35*	-0,38*	0,29	-0,30*	-0,42*	-0,31*
Creatinine of blood	0,45*	0,49*	-0,31*	0,52*	0,53*	0,38*
GFR	-0,53*	-0,57*	0,42*	-0,58*	-0,61*	-0,33*
Steato-test	0,73*	0,77*	-0,72*	0,79*	0,75*	0,72*
Hepatorenal index	0,71*	0,70*	-0,67*	0,75*	0,73*	0,70*

reason for the progression of the metabolic syndrome on the background of NASH and CKD is lipid distress syndrome with an increase in blood total cholesterol, proatherogenic LDL, HDL antiatherogenic deficiency. The leading role in the development and progression of steatohepatitis is the disorders of the hepatic circulation that results in an TG increase in blood. Thus, the development of NASH in patients with CKD and obesity is accompanied by a significant disorder of hyperlipidemia with the highest among the groups compared with the increase in the content of cholesterol and low density proatherogenic lipoproteins, the probable decrease in anti-atherogenic high-density lipoproteins and the increase in the atherogenicity index.

References

1. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Syitnik K.A. Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pečeni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. Suchasna gastroenterol. 2013; 3 (71): 103-9. [Russian]
2. Bueverov AO, Bogomolov PO. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pečeni: obosnovanie patogeneticheskoy terapii [Non-alcoholic fatty liver disease: rationale for pathogenetic therapy]. Klinicheskie perspektivy v gastroenterologii, gepatologii. 2009; 1: 3-9. [Russian]
3. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10: 330-44. PMID: 23507799. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
4. Baumgarten M., Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. American Family Physician. 2011; 84 (10): 1138-48.
5. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatology. 2011; 53 (3): 810-20.
6. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Am. J. Gastroenterol. 2012; 107: 811–26.
7. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10 (11): 666–75. PMID: 24061203. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.175
8. Cohen E et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. J Nephrol. 2014; 27 (6): 635-41.
9. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. J. Hepatol. 2013; 59 (4): 859-71.
10. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. Am. J. Roentgenol. 2009; 192 (4): 909-14.

*Впервые поступила в редакцию 12.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Хубетова И.В.

Одесская областная клиническая больница, hubrina58@gmail.com

ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЮ ПРИ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Хубетова І.В.

Одеська обласна клінічна лікарня, hubrina58@gmail.com

CHARACTERISTICS OF PAIN AT PARKINSON'S DISEASE

Khubetova I.V.

Odessa Regional Clinical Hospital, hubrina58@gmail.com

Резюме/Summary

The clinical picture of Parkinson's disease (PD) includes motor and non-motor symptoms. The most important component of the non-motor symptom complex PD is unexplained pain, significantly reducing the quality of life of patients. The prevalence of different types of pain experienced by patients with PD varies from 40 to 85%. A total of 59 patients aged 50 to 75 years old were diagnosed with PD (of varying degrees of severity), according to the criteria of the British Brain Bank. With the help of the Royal scale of pain, the main painful phenomena in PD and their correlation with motor subtypes and the stage of the disease were identified, which in turn implies an individual approach in the selection of drug therapy.

Key words: *Parkinson's disease, non-motor symptoms, pain, scale of pain, types of pain.*

Клінічна картина хвороби Паркінсона включає моторні і немоторні симптоми. Найважливішим компонентом немоторного симптомокомплексу БП є незрозуміла біль, що значно знижує якість життя пацієнтів. Поширеність різних видів болю, яку відчують пацієнти з БП, варіює від 40 до 85%. Обстежено 59 пацієнтів у віці від 50 до 75 років з встановленим діагнозом БП (різного ступеня тяжкості), відповідно до критеріїв британського банку мозку. За допомогою Королівської шкали болю виявлені основні больові феномени при БП і їх кореляція з руховими підтипами і стадією захворювання, що в свою чергу передбачає індивідуальний підхід у підборі медикаментозної терапії.

Ключові слова: *хвороба Паркінсона, немоторні симптоми, біль, шкала болю, типи болю.*

Клиническая картина болезни Паркинсона включает моторные и немоторные симптомы. Важнейшим компонентом немоторного симптомокомплекса БП является необъяснимая боль, значительно снижающая качество жизни пациентов. Распространенность различных видов боли, которую испытывают пациенты с БП варьирует от 40 до 85%. Обследовано 59 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет с установленным диагнозом БП (различной степени тяжести), согласно критериям британского банка мозга. При помощи Королевской шкалы боли выявлены основные болевые феномены при БП и их корреляция с двигательными

подтипами и стадией заболевания, что в свою очередь предполагает индивидуальный подход в подборе медикаментозной терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, боль, шкала боли, типы боли.

Клиническая картина болезни Паркинсона (БП) весьма разнообразна. Если ранее считалось, что БП – это заболевание преимущественно двигательной сферы, то в наши дни концепция клинической картины БП значительно расширилась [1].

В настоящее время немоторные симптомы (НМС) БП привлекают к себе большое внимание врачей и ученых всего мира. Необъяснимая боль является важнейшим компонентом немоторного симптомокомплекса БП, который значительно снижает качество жизни пациентов [2,3].

Наличие болевого синдрома и других расстройств чувствительности при БП давно задокументировано и описано. Ещё сам Джеймс Паркинсон в своем оригинальном эссе о дрожательном параличе описывал «боль, простирающуюся вниз до кистей и пальцев рук» [4,5]. Затем Говерс в своих описаниях клинической картины БП подтвердил этот факт [6]. И потребовалось ещё практически 150 лет для того, чтобы важность НМС, в том числе и боли, стала очевидной.

Большинство НМС появляются и нарастают по мере прогрессирования заболевания, параллельно с углублением двигательных расстройств. Но некоторые не моторные проявления, такие как болевые синдромы, расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз и депрессия могут возникать до развития классических моторных симптомов БП, определяя симптоматику так называемой «премоторной стадии» БП [7].

Распространенность различных видов боли, которую испытывают паци-

енты с БП, по различным данным, составляет приблизительно 80% [8]. В большом систематическом обзоре Broen и др. обнаружили, что распространенность боли варьирует от 40 до 85% [9]. В недавнем исследовании DOPAMIP (Douleur et maladie de Parkinsonen Midi-Pyrenees), проведенном на юго-востоке Франции, изучали распространенность хронического болевого синдрома среди 450 пациентов с БП и сравнивали данные со специально подобранными по возрасту и полу пациентами, которые страдали другими хроническими заболеваниями. Оказалось, что у 62% пациентов с БП имела место, по крайней мере, одна разновидность хронического болевого синдрома [10]. В ещё одном ретроспективном исследовании, боль отмечена начальным симптомом у 15% пациентов с БП [11].

В практической медицине наиболее применима классификация, предложенная Ford в 1998 [12], которая включает пять болевых категорий:

- Мышечно-скелетная
- Радикулярная/нейропатическая
- Боль, ассоциированная с дистонией
- Центральная или первичная боль
- Боль, ассоциированная с акатизией (синдром беспокойных ног).

В 2009 г., Chaudhuri и Schapira предложили свою классификацию различных болевых синдромов при БП [13]:

- Мышечно-скелетную боль
- Хроническую боль (центральную или висцеральную)
- Боль, связанную с флюктуациями

- Ночную боль
- «Coat-hanger pain» или «боль плечиков»
- Орофасциальную боль
- Боль в периферических отделах конечностей
- Абдоминальную боль.

Совсем недавно в мир вышел инструмент для оценки боли (Королевская шкала боли) при БП, который позволяет определить подтип болевого синдрома. Авторами шкалы-опросника являются Chaudhuri и Schapira [14], она содержит четырнадцать вопросов, которые затрагивают семь областей: (1) мышечно – скелетную боль; (2) хроническую боль; (3) боль, связанную с флюктуациями; (4) ночную боль; (5) орофасциальную боль; (6) изменение цвета, отек, набухание нижних конечностей; и (7) радикулярную боль. Ответ на каждый вопрос оценивается от 0 до 3х и от 0 до 4х б., в зависимости от частоты появления боли и ее интенсивности соответственно. Общая сумма баллов для семи областей боли может составлять от 0 до 168 б. Исследования показали сильную корреляционную связь между баллами, полученными в результате заполнения шкалы и тяжестью БП, а также качеством жизни пациентов (на основании шкалы качества жизни). По мнению авторов, баллы, полученные по каждому пункту, должны быть использованы для определения типа боли, которая беспокоит пациента, в то время как общая сумма баллов обеспечивает представление о влиянии боли на качество жизни пациента [15]. Это новый подход к боли при БП.

Целью нашего исследования стало определение наиболее

частых болевых подтипов у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания (согласно шкале Хен-Яра) и от двигательного подтипа на основании результатов Королевской шкалы боли.

Обследовано 59 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет с установленным диагнозом БП (различной степени тяжести), согласно критериям британского банка мозга.

Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания и двигательного подтипа представлено на рисунках 1 и 2.

По результатам проведенного исследования мышечно-скелетная боль выявлялась на всех стадиях БП с доминированием на первой и второй (рисунок № 3). Ночная боль преобладала на третьей стадии. Хроническая, орофасциальная боль и боли, связанные с флюктуациями, встречались с одинаковой

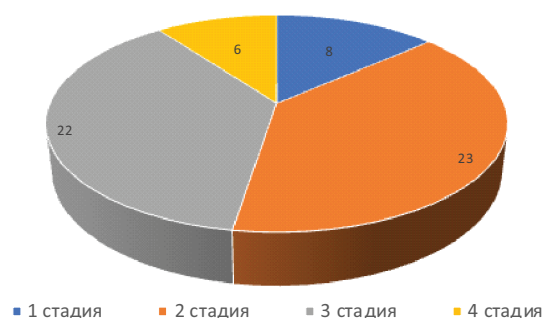


Рис. 1. Количество пациентов в зависимости от стадии БП согласно шкале Хен-Яра: Степень тяжести по шкале Хен-Яра: 1 ст. — 8 пациентов; 2 ст. — 23 пациента; 3 ст. — 22 пациента; 4 ст. — 6 пациентов.

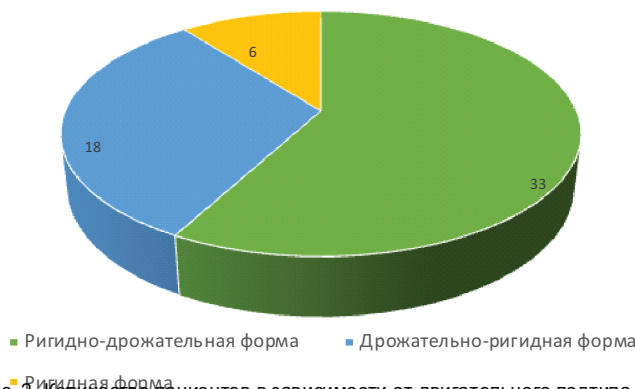


Рис. 2. Количество пациентов в зависимости от двигательного подтипа БП: Двигательный подтип БП: Ригидно-дрожательная форма — 33 пациента; дрожательно-ригидная форма — 18 пациентов; ригидная — 6 пациентов.

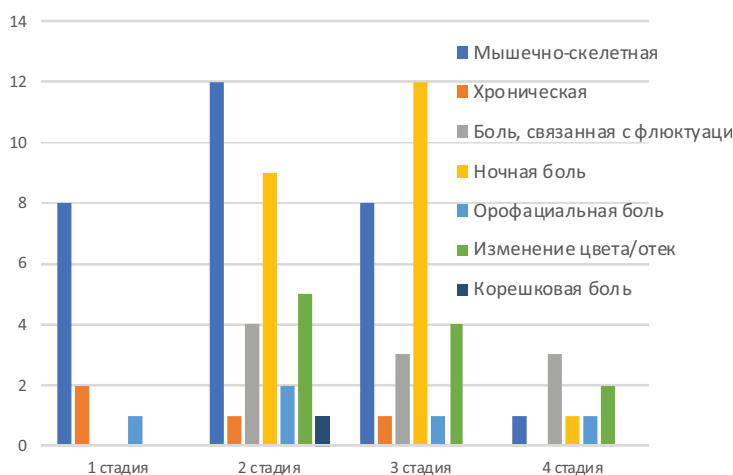


Рис. 3. Распределение болевых подтипов в зависимости от стадии БП по Хен-Яру

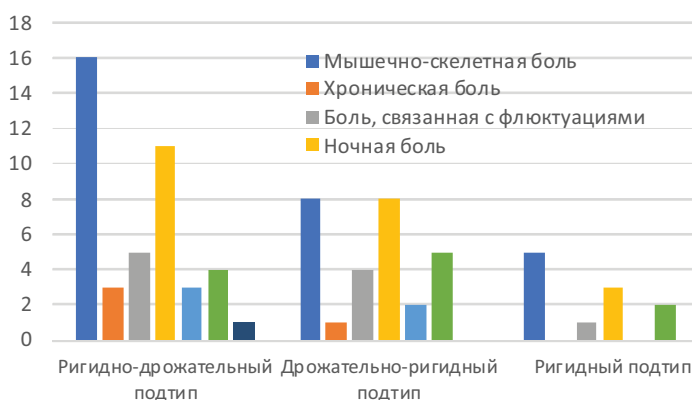


Рис. 4. Распределение болевых подтипов согласно моторным подтипам

частотой на различных стадиях заболевания (с незначительными различиями между группами). Боль, связанная с изменением цвета, отеком, набуханием нижних конечностей отсутствовала на 1-й стадии БП, на 2-й стадии имела максимальные показатели с постепенным регрессом на 3 и 4 стадиях (по мере нарастания степени тяжести болезни). Корешковая боль в нашем наблюдении определялась лишь на второй стадии БП и в незначительном количестве случаев. На 4 стадии показатели мышечно-скелетной боли значительно снижались, однако нарастала боль, связанная с двигательными флюктуациями.

Таким образом, у пациентов с первой стадией БП по шкале Хен-Яра,

ведущим типом боли являлась мышечно-скелетная, одновременно регистрировались хроническая и орофациальная боли (Рис.4). Это вполне ожидаемые результаты. Большинство наших пациентов имели смешанные моторные подтипы БП (ригидно-дрожательный и дрожательно-ригидный), часто манифестирующие акинетико-ригидной симптоматикой с пластическим повышением мышечного тонуса, что и объясняет превалирование у них мышечно-скелетной боли. На второй стадии БП выявлена значительная вариация болевых синдромов с преобладанием мышечно-скелетной и ночной боли, однако достаточно часто встречается боль, связанная с флюктуациями и изменением цвета, отеком нижних конечностей, что с наибольшей вероятностью связано с побочными эффектами

дофаминергических препаратов. Интересно также и то, что на 3 стадии БП преобладала ночная боль, за ней - мышечно-скелетная и боль, связанная с изменением цвета, отеком нижних конечностей (так называемая локальная боль в конечностях). Соответственно возникает вопрос: «Почему отмечается закономерность с преобладанием ночной боли на 3 стадии заболевания?». Возможно с нарастанием в ночное время акинезии, связанной с кратковременным действием основных противопаркинсонических препаратов, что диктует необходимость коррекции дофаминергической терапии и назначения пролонгированных форм лекарственных препаратов. Половина пациентов с четвертой степенью тяжести страдают

болью, связанной с флюктуациями (данные статистически недостоверны). Однако указанная тенденция имеет место, и связана она, скорее всего, со снижением чувствительности дофаминовых рецепторов к проводимой дофаминергической терапии.

Интересно было также узнать, какой из двигательных подтипов БП является самым «болезненным» и с преобладанием каких видов боли? На диаграмме рисунка 4 мы отобразили выявленные болевые подтипы.

Ригидно-дрожательный подтип в нашем исследовании являлся самым «болезненным» с преобладанием в данной группе мышечно-скелетной боли, что соответствует данным международных исследований. При дрожательно-ригидной форме у пациентов преобладал ночной тип боли, встречалась также локальная боль в конечностях, обусловленная, скорее всего, побочными эффектами дофаминергической терапии. У 5 пациентов из 6 с ригидным подтипом БП доминирующим типом боли являлась мышечно-скелетная боль. Следовательно, именно ригидность обуславливает этот тип боли, и коррекция дофаминергической терапии должна снизить также и выраженность болевого синдрома.

Т. о. практикующие врачи должны применять индивидуальный подход к менеджменту болевых синдромов с учетом преобладания определенного вида боли у каждого конкретного пациента.

Литература/References

1. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин). - М.: МЕДпресс-информ., 2002. - С. 87-124. / *Extrapyramidal Disorders: A Guide to Diagnosis and Treatment* (ed. By VN Shtok, IA Ivanova-Smolenskaya, OS Levin). - M.: MEDpress-Inf., 2002. - P. 87-124.
2. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010; 25: 2493–2500.
3. Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011 May 26. PubMed PMID: 21652120.
4. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Whittingham and Rowland; 1817.
5. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995; 60: 3–38.
6. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*. Philadelphia: Blakiston; 1888.
7. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И. Боль и депрессия при болезни Паркинсона: новые терапевтические возможности прамипексола // *Ж. невролог. и псих. им. С.С. Корсакова*. - 2008. №11. - С. 36-38. / Litvinenko I.V., Odinak M.M., Mogilnaya V.I. Pain and depression in Parkinson's disease: new therapeutic possibilities of pramipexole / *J. neurologist. and psycho. them. S.S. Korsakov*. - 2008. №11. - p. 36-38.
8. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 462–469.
9. Broen MP, Braaksma MM, et al. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord* 2012; 27:480-484.
10. Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord* 2008; 23: 1361–1369.
11. O'Sullivan SS, Williams DR, et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008; 23:101-106.
12. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 63–72.
13. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor

- symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464–474.
14. Rizos AM, Martinez-Martin P, et al. *Mov Disord* 2014;29(Suppl 1): S190-S192. Poster 510.
15. K. R. Chaudhuri, A Rizos, C. Trenkwalder et al., "King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation," *Movement Disorders*, vol. 30, no. 12, pp. 1623–1631, 2015.

*Впервые поступила в редакцию 18.12.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.98: 578.825.13]-036.13/.15-079.3

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612873>

ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ IL27 ТА IL33 У ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГОПАТОЛОГІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В АКТИВНІЙ І ЛАТЕНТНІЙ ФАЗАХ

Зубченко С.О.¹, Маруняк С.Р.²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА IL27 И IL33 У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ФАЗАХ

Зубченко С.А.¹, Маруняк С.Р.²

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

FEATURES OF SYNTHESIS IL27 AND IL33 IN PATIENTS WITH ALLERGIC PATHOLOGY IN THE BACKGROUND OF CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN ACTIVE AND LATENT PHASE

Zubchenko¹ S. A., Maruniak² S.R.

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education

Резюме/Summary

In the human body, the Epstein-Barr virus (EBV) initiates immune disturbances of the cellular and humoral links of acquired immunity, cytokine profile, congenital resistance, etc., which leads to the formation of various pathological conditions, including allergic pathology.

Goal. Investigate the peculiarities of the levels of IL27 and IL33 in patients with allergic pathology in the active and latent phases of chronic EBV infection.

Materials and methods. 38 patients with allergic diseases were examined, 22

(58 %) women and 16 (42 %) men, age 32.7 ± 3.2 years. Complex clinical and laboratory examination, instrumental, cytological, molecular-genetic, specific allergological studies and statistical analysis of the results were carried out.

The study group included 27 people with a verified allergic pathology. Specific features of the levels of IL27 and IL33 cytokines were studied in 3 groups: group 1 — patients with allergic pathology in the background of the active phase (PCR “+”) of chronic EBV infection, group 2 — patients with allergic pathology in the background of the latent phase (PCR “-”) of chronic EBV infection, the third group of healthy persons.

Results: Allergic rhinitis was verified in 27 people, atopic dermatitis in eight, and in three cases — bronchial asthma. The level of IL27 in patients of the 1st group was significantly higher 2.06 times ($p = 0.046$) and 2.4 times ($p = 0.029$) lower than 2nd and control groups, respectively. In the analysis of IL33 levels, patients in group 1 showed a tendency to decrease this indicator by 36.87 % ($p = 0.607$) and 104.59 % ($p = 0.195$) compared with the 2nd and control groups, respectively. At the same time, among patients in group 2, a significant decrease in IL33 level was observed in 3.24 times ($p = 0.032$) compared with control.

Conclusion. In both groups of patients with allergic pathology on the background of chronic EBV persistence an adaptive EBV ability was found to avoid immune surveillance. This is indicated by the suppression of the synthesis of IL27 and IL33, which play a role of anti-infective protection in the presence or presence of the pathogen in the body. The results of the research show that against the background of active EBV infection chronic allergic inflammatory process is formed, and on the background of latent — the intensification of acute manifestations of allergic pathology.

Key words: *allergic pathology, Epstein-Barr virus, IL27 and IL33 cytokines.*

В организме человека вирус Эпштейна-Барр (EBV) инициирует иммунные нарушения клеточного и гуморального звеньев приобретенного иммунитета, цитокинового профиля, врожденной резистентности, что приводит к формированию различных патологических состояний, в т.ч. аллергопатологии.

Цель. Исследовать особенности уровней IL27 и IL33 у пациентов с аллергопатологией в активной и латентной фазах хронической EBV-инфекции.

Материалы и методы исследования. Обследовано 38 больных аллергическими болезнями, 22 (58 %) женщины и 16 (42 %) мужчин, возраст $32,7 \pm 3,2$ лет. Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, инструментальные, цитологические, молекулярно-генетические, специфические аллергологические исследования и статистический анализ результатов. В группу исследования вошли 27 человек с верифицированной аллергопатологией. Особенности уровней цитокинов IL27 и IL33 анализировали в 3-х группах: 1-я группа — пациенты с аллергопатологией на фоне активной фазы (ПЦР «+») хронической EBV-инфекции, 2-я группа — пациенты с аллергопатологией на фоне латентной фазы (ПЦР «-») хронической EBV-инфекции, 3-я группа здоровые лица.

Результаты исследования. У 27 человек верифицированы аллергический ринит, у восьми человек — атопический дерматит, у трех — бронхиальная астма. Уровень IL27 у пациентов 1-й группы был достоверно в 2,06 раза ($p =$

0,046) и в 2,4 раза ($p = 0,029$) ниже по сравнению со 2-й и контрольной группами, соответственно. При анализе уровней IL33 у пациентов 1-й группы выявлена тенденция к снижению данного показателя на 36,87 % ($p = 0,607$) и на 104,59 % ($p = 0,195$) по сравнению со 2-й и контрольной группами, соответственно. В то же время, среди пациентов 2-й группы установлено достоверное снижение уровня IL33 в 3,24 раза ($p = 0,032$) по сравнению с контролем.

Вывод. В обеих группах пациентов с аллергопатологией на фоне хронической персистенции EBV обнаружена адаптивная способность EBV к избеганию иммунного надзора. На это указывает подавление синтеза IL27 и IL33, которые играют роль противoinфекционной защиты при попадании или наличии возбудителя в организме. Результаты исследований показывают, что на фоне активной EBV инфекции формируется хронический аллергический воспалительный процесс, а на фоне латентной — усиление острых проявлений аллергопатологии.

Ключевые слова: аллергопатология, вирус Эпштейна-Барра, цитокины IL27 и IL33.

В організмі людини вірус Епштейна-Барр (EBV) ініціює імунні порушення клітинної та гуморальної ланок набутого імунітету, цитокинового профілю, природженої резистентності тощо, що призводить до формування різних патологічних станів, в т.ч. алергопатології.

Мета. Дослідити особливості рівнів IL27 та IL33 у пацієнтів з алергопатологією при активній і латентній фазах хронічної EBV-інфекції.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 38 хворих на алергічні хвороби, 22 (58 %) жінок і 16 (42 %) чоловіків, вік $32,7 \pm 3,2$ років. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, інструментальні, цитологічні, молекулярно-генетичні, специфічні алергологічні дослідження і статистичний аналіз результатів. У групу дослідження увійшло 27 осіб з верифікованою алергопатологією. Особливості рівнів цитокинів IL27 та IL33 досліджувались у 3-х групах: 1-а група — пацієнти з алергопатологією на тлі активної фази (ПЦР «+») хронічної EBV-інфекції, 2-а група — пацієнти з алергопатологією на тлі латентної фази (ПЦР «-») хронічної EBV-інфекції, 3-я група здорові особи.

Результати дослідження. У 27 осіб верифіковано алергічний риніт, у восьми осіб — atopічний дерматит, у трьох — бронхіальну астму. Рівень IL27 у пацієнтів 1-ї групи виявлявся достовірно у 2,06 рази ($p = 0,046$) та у 2,4 рази ($p = 0,029$) нижчим порівняно з 2-ю та контрольною групами, відповідно. При аналізі рівнів IL33, у пацієнтів 1-ї групи виявлялась тенденція до зниження даного показника на 36,87 % ($p = 0,607$) та на 104,59 % ($p = 0,195$) порівняно з 2-ю та контрольною групами, відповідно. Водночас, серед пацієнтів 2-ї групи встановлено достовірне зниження рівня IL33 у 3,24 рази ($p = 0,032$) порівняно з контролем.

Висновок. В обох групах пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної персистенції EBV виявлена адаптивна здатність EBV до уникнення імунного нагляду. На це вказує пригнічення синтезу IL27 та IL33, які відіграють роль про-

тиінфекційного захисту при потрап-
лянні чи наявності збудника в
організмі. Результати досліджень де-
монструють, що на тлі активної EBV
інфекції формується хронічний алерг-
ічний запальний процес, а на тлі ла-
тентної — посилення гострих проявів
алергопатології.

Ключові слова: алергопатологія,
вірус Епштейна-Барра, цитокіни IL27
та IL33.

Вступ

Вірус Епштейна-Барр (EBV) є
найпоширенішим серед групи герпес-
вірусних інфекцій. EBV здатний до по-
життєвої персистенції в організмі лю-
дини, де в латентному стані зумовлює
хронічні маніфестні та стерті форми
хвороби і реактивується за умов впли-
ву різних екзо- та ендогенних неспри-
ятливих чинників. EBV-інфекція харак-
теризується широким діапазоном
клінічних проявів, специфічною троп-
ністю віруса до імунокомпетентних
клітин. Відтак, порушення носять ком-
бінований характер, стосуються
клітинної та гуморальної ланок як на-
бутого імунітету, так і природженої
резистентності тощо. Відповідно до
цього можна очікувати зміни зі сторо-
ни цитокінового профілю. Відомо, що
цитокіни — це невеликі пептидні мо-
лекули, які регулюють міжклітинні і
міжсистемні взаємодії, визначають
виживання клітин, стимуляцію або
пригнічення їх росту, диференціацію,
функціональну активність та апоптоз,
а також забезпечують узгодженість
дій імунної, ендокринної та нервової
систем, як за нормальних умов, так й
у відповідь на патогенний вплив.

Метою нашої роботи було дос-
лідити рівні IL27 та IL33 у пацієнтів з
алергопатологією на тлі активної і ла-
тентної фаз хронічної EBV-інфекції.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі клінічної імунології
та алергології Львівського національ-
ного медичного університету імені
Данила Галицького впродовж 2016-
2018 років у обстежено 168 хворих із
попередньою стратифікацією за наяв-
ністю алергічної симптоматики. Дос-
лідну групу склали 38 хворих на
алергічні хвороби, 22 (58 %) жінок і
16 (42 %) чоловіків, віком $32,7 \pm 3,2$
років. Контрольну групу склали 20
здорових осіб відповідної статі та віку.

Проведено комплексне клініко-
лабораторне обстеження, інструмен-
тальні, цитологічні та специфічні алер-
гологічні дослідження. Клінічний діаг-
ноз алергічний риніт (АР) та / або БА
визначені за критеріями Allergic
Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA,
2016), Global initiative for asthma (GINA,
2016-2017), уніфікованим клінічним
протоколом «Атопічний дерматит»
(2016).

Визначення ДНК EBV у 3-х біоло-
гічних середовищах виконували мето-
дом полімеразної ланцюгової реакції
(ПЛР) на діагностикумах «AmpliSens»
(РФ) з використанням «Rotor-Gene
6000» (Corbett Research, Австралія).
Визначення цитокінів IL27, IL33 прово-
дили у двох зразках сироватки крові
методом ПЛР з використанням магні-
тних мікросфер, кон'югованих з мо-
ноклональними антитілами, викорис-
товуючи платформу BioPlex 200 з HRF
(Bio-Rad, США), що включала Luminex
xMAP®. Стандартні криві були нане-
сені за допомогою логістичної рег-
ресії 4- або 5-PL, отримані дані про-
аналізовані за допомогою програми
BioPlex Manager 6.0 (Bio-Rad, США).
Визначення загального та специфіч-
них до алергенів IgE, специфічних IgG
до антигенів EBV (EBNA-IgG, VCA-IgG)
проводили імуноферментним мето-
дом з використанням тест-систем
«Euroimmun» (Німеччина). Шкірні
прик-тести (ШПТ) виконували екст-

рактами респіраторних алергенів (Immunotek, Іспанія). Оцінка функції зовнішнього дихання проводилась на підставі результатів спірометрії (Vitalograf ALPHA № AL011734, Німеччина).

Дослідження проводилось відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінкської декларації прав людини (2013) та відповідних законів України.

Результати досліджень аналізували з використанням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA) із застосуванням t-критерію Стюдента.

Результати дослідження

За клініко-анамнестичними даними у 27 осіб верифіковано персистуючий/інтермітуючий алергічний риніт (АР), у восьми осіб — атопічний дер-

матит (АД) в стадії повної/неповної ремісії, легкого ступеня тяжкості, у трьох — персистуючу бронхіальну астму (БА) легкого ступеня, контролювану. Результати проведення ШПТ продемонстрували різний сенсibiliзаційний профіль пацієнтів.

За результатами молекулярно-генетичних досліджень пацієнтів з алергопатологією розділили на дві групи: 1-а група — 20 осіб з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією в активній фазі (ПЦР «+»), 2-а група — 18 осіб з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією у латентній фазі (ПЦР «-»). Зауважимо, що в дослідження увійшли пацієнти лише з моно- EBV-інфекцією. Результати анамнестичних і клінічно-лабораторних обстежень пацієнтів з алергічними хворобами у різних фазах

хронічної EBV-інфекції подано в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, достовірної різниці щодо клінічної симптоматики серед пацієнтів досліджуваних груп не виявлялось. Хоча варто відзначити, що у пацієнтів 1-ї групи на 11,67 % частіше виявлявся кутанний синдром, який характеризувався сухістю шкіри та періодичними еритематозно-сквамозними висипами зі свербіжем, в той час як пацієнти 2-ї групи на 7,22 % частіше мали прояви бронхо-обструктивного синдрому.

Таблиця 1

Результати клінічних і лабораторно-інструментальних досліджень пацієнтів з алергічними хворобами хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції

Досліджувані показники	Перша група, (n = 20)	Друга група, (n = 18)
Наявність алергічних хвороб у родині	8 (40,00 %)	5 (27,77 %)
Клінічні симптоми, n (%)*		
Чхання	10 (50,00 %)	10 (55,55 %)
Ринорея	9 (45,00 %)	7 (38,88 %)
Закладеність носа	14 (70,00 %)	12 (66,66 %)
Свербіж	8 (40,00 %)	7 (38,88 %)
Ринокон'юнктивіт	7 (35,00 %)	6 (33,33 %)
Шкірні прояви	9 (45,00 %)	6 (33,33 %)
Кашель	4 (20,00 %)	3 (16,66 %)
Утруднене дихання	3 (15,00 %)	4 (22,22 %)
Наявність еозинофілії (E > 0,6 Г/л)	3 (15,00 %)	2 (11,11 %)
Цитологія слизової носа: еозинофілія (> 10,0 % в п/з)	4 (20,00 %)	6 (33,33 %)
Результати спірометрії: ОФВ1, %	88,80 ± 1,80	90,20 ± 2,10
ШПТ (% > 3,0 mm)*:		
- Екстракт «КДП»	11 (55,00 %)	8 (44,44 %)
- Екстракт трав	13 (65,00 %)	8 (44,44 %)
- Екстракт дерев	4 (20,00 %)	6 (33,33 %)
- Екстракт бур'янів	6 (30,00 %)	7 (38,88 %)
- Екстракт «Кіт»	3 (15,00 %)	1 (5,55 %)
- Екстракт «Собака»	-	1 (5,55 %)
- Екстракт <i>A. Alternata</i>	3 (15,00 %)	-
Кількість осіб з полісенсibiliзацією	15 (75,00 %)	11 (61,11 %)
Кількість осіб з гіпер-IgE синдромом	12 (60,00 %)	10 (55,55 %)
tIgE ≥ 100,0 МО/мл	271 ± 9,20	202 ± 5,40

Примітка:* можлива комбінація симптомів

Згідно з результатами ШПТ, достовірної різниці щодо кількості пацієнтів з полісенсibilізацією між групами дослідження не встановлено. За винятком сенсibilізації до екстракту трав, яка була частіше на 20,56 % ($p = 0,042$) в осіб 1-ї групи порівняно з 2-ю групою, сенсibilізаційний профіль був подібним. Частка осіб з гіпер-IgE синдромом також істотно не відрізнялася між групами дослідження, водночас рівень загального IgE на 25,46 % ($p = 0,047$) був вищим у пацієнтів 1-ї порівняно з другою групами (табл. 1).

Проведений аналіз рівнів цитокінів — IL27, IL33 у досліджених групах продемонстрував зниження їх значень у пацієнтів з алергопатологією

порівняно з контролем.

Так, рівень IL27 у пацієнтів 1-ї групи виявлявся достовірно у 2,06 рази ($p = 0,046$) нижчим порівняно з 2-ю та у 2,4 рази ($p = 0,029$) порівняно з контрольною групами. Водночас, у пацієнтів 2-ї групи виявилася лише тенденція до зниження даного показника на 17,00 % ($p = 0,207$) порівняно з контрольною групою (рис. 1).

Щодо рівнів IL33 (рис. 2), то у пацієнтів 1-ї групи виявлялась тенденція до зниження даного цитокіна на 36,87 % ($p = 0,607$) і на 104,59 % ($p = 0,195$) порівняно з 2-ю та контрольною групами, відповідно.

Водночас, серед пацієнтів 2-ї групи встановлено достовірне зниження рівня IL33 у 3,24 рази ($p = 0,032$) порівняно з контрольною групою (рис. 2).

Обговорення

Таким чином, за даними дослідження, у пацієнтів з алергопатологією і хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції виявлено достовірні зміни IL27 та IL33 порівняно з групою контролю у напрямку пригнічення синтезу даних інтерлейкінів. Варто відзначити, що достовірне зниження IL27 асоціювалося з активною фазою хронічної EBV-інфекції, у той час як достовірне зниження IL33 було пов'язане з латентною фазою EBV інфекції.

Як повідомляють дані наукових досліджень, IL27 відіграє двояку роль у розвитку за-

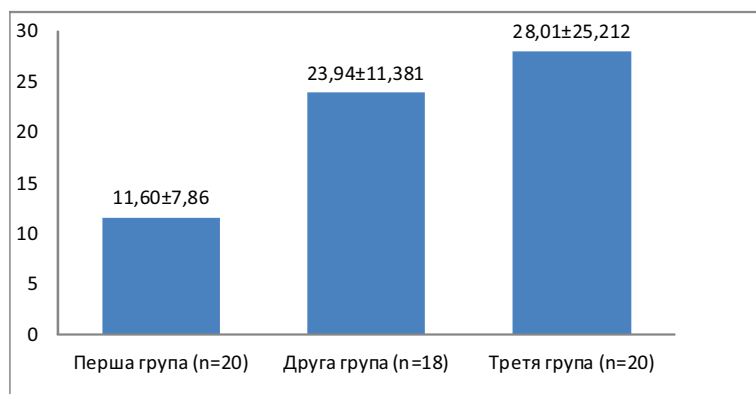


Рис. 1. Рівень IL27 у пацієнтів з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції

Примітки:

¹ — $p = 0,046$ порівняння між 1-ю та 2-ю групами

² — $p = 0,029$ порівняння між 1-ю та контрольною групами

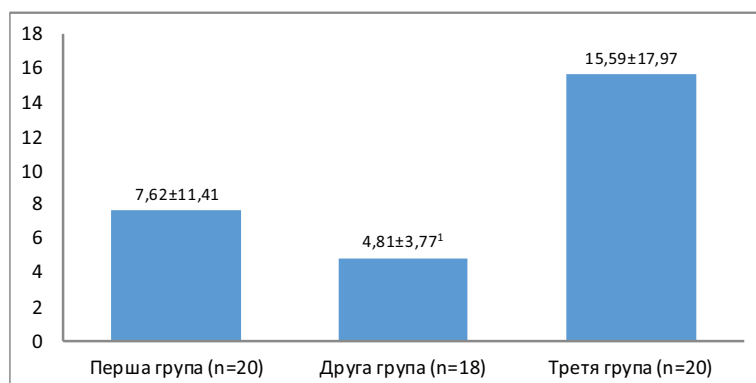


Рис. 2. Рівень IL33 у пацієнтів з алергопатологією і хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції

Примітки:

¹ — $p = 0,047$ порівняння між 2-ю та контрольною групами

пальних реакцій [7]. З одного боку, за рахунок впливу на проліферацію NK, T-лімфоцитів і продукцію IFN-γ він проявляє себе як прозапальний цитокін, а з іншої сторони, IL27 пригнічує Th17 клітинну відповідь та потенціює індукцію IL10 [8]. Таким чином, шляхом пригнічення синтезу IL27 формується адаптивна здатність EBV до уникнення імунного нагляду. Паралельно з тим, за рахунок зниження IL27 у пацієнтів з активною фазою EBV інфекції можуть поглиблюватися клінічні симптоми алергії [9]. Дійсно, хоч ми й не отримали достовірних даних, однак у пацієнтів з активною хронічною EBV інфекцією частіше спостерігався розвиток різноманітної клінічної симптоматики, особливо кутанних проявів алергопатології, проте в стадії ремісії (на період обстеження). Крім того, у даній групі пацієнтів ми встановили достовірне зростання рівня загального IgE, більшу кількість пацієнтів з еозинофілією, дещо нижчі результати ОФВ1 і більше осіб з наявністю генетичної схильності до atopії (40,00 % проти 27,77 %, відповідно) порівняно з пацієнтами з латентним перебігом EBV інфекції. У науковій літературі повідомляється, що у дослідженнях на моделях астми у мишей відсутність IL27Rβ призводила до гіперплазії келихоподібних клітин, інфільтрації легеневої тканини еозинофілами, підвищення титрів загального IgE та до гіперреактивності дихальних шляхів [10]. Щодо пацієнтів 2-ї групи, то вищі показники IL27 порівняно з 1-ю групою асоціювалися з більшою кількістю осіб з гострими бронхо-обструктивними синдромами (22,22 % проти 15,00 %, відповідно) і наявністю АД в стадії неповної ремісії, тобто гострими проявами алергопатології.

Таким чином, зменшення рівня IL27 у групі пацієнтів з алергопатоло-

гією при активній фазі EBV інфекції може вказувати на формування хронічного алергічного запалення, а при латентній фазі асоціюється з наявністю гострої алергосимптоматики.

Доведено, що IL33 виступає специфічним лігандом трансмембранного ST2L та індукує виробництво цитокінів Th2-лімфоцитами. [11]. Відтак, активація IL33/ST2L впливає на формування алергічного запалення, посилення гіперреактивності дихальних шляхів, ремоделювання легеневої тканини після попадання відповідних алергенів у сенсibilізований організм. Як бачимо з результатів дослідження, рівень IL33 у пацієнтів 1-ї групи був вищим порівняно з 2-ю групою, що підтверджувало наявність хронічного алергічного запалення. Вірогідно нижчі показники IL33 в осіб 2-ї групи порівняно з контролем можуть вказувати на певний контроль імунної системи над утриманням вірусу в латентній фазі, однак на тлі сформованої алергопатології.

Підсумовуючи результати літературного пошуку і аналізуючи отримані нами дані, можна зазначити, що в обох групах пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної персистенції EBV виявлена адаптивна здатність EBV до уникнення імунного нагляду. На це вказує пригнічення синтезу IL27 та IL33, які відіграють роль протиінфекційного захисту при потраплянні чи наявності збудника в організмі. З іншої сторони результати досліджень демонструють, що на тлі активної EBV інфекції формується хронічний алергічний запальний процес, а на тлі латентної — посилення гострих проявів алергопатології.

Висновки

1. Зниження рівня цитокінів IL27, IL33 у пацієнтів з алергопатологією на тлі активної фази EBV інфекції вка-

- зувало на адаптативну здатність EBV щодо уникнення імунного на-гляду.
2. Противірусний контроль більш інтенсивний у пацієнтів з латентною фазою EBV порівняно з пацієнтам при активній фазі EBV інфекції, що підтверджувалося у 2,06 рази вищим рівнем IL27 і сприяло загостренню клінічної симптоматики.
 3. У хворих з активною фазою EBV виявлена нижча концентрація IL27 і IL33, що сприяло формуванню хронічного алергічного запального процесу.
- Література/References**
1. Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J. Mol. Diagn.* 2008; 10: 279-292
 2. Savard M, Belanger C, Tardif M, Gourde P, Flamand L, Gosselin J. Infection of primary human monocytes by Epstein-Barr virus. *J. Virol.* 2000; 74: 2612-2619
 3. Maeda E, Akahane M, Kiryu S, Kato N, Yoshikawa T, Hayashi N, Aoki S, Minami M, Uozaki H, Fukayama M, Ohtomo K. Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Jpn. J. Radiol.* 2009; 27: 4-19
 4. Thorley-Lawson DA, Duca KA, Shapiro M. Epstein-Barr virus: a paradigm for persistent infection — for real and in virtual reality. *Trends Immunol.* 2008; 29: 195-20
 5. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1: 75-82
 6. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Position paper EAACI practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012; 67: 18-24.
 7. Pflanz S, Timans JC, Cheung J, Rosales R, Kanzler H, Gilbert J. *et al.* IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells. *Immunity.* 2002; 16: 779-90
 8. Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25: 221-42
 9. Yoshimoto T., Yoshimoto T., Yasuda K., Mizuguchi J., Nakanishi K. 2007. IL-27 suppresses Th2 cell development and Th2 cytokines production from polarized Th2 cells: a novel therapeutic way for Th2-mediated allergic inflammation. *J. Immunol.* 179: 4415-4423.
 10. Stefan Pflanz, Jackie C Timans, Jeanne Cheung, Rency Rosales, Holger Kanzler, Jonathan Gilbert, Linda Hibbert, Tatyana Churakova, Marilyn Travis, Elena Vaisberg, Wendy M Blumenschein, Jeanine D Mattson, Janet L Wagner, Wayne To, Sandra Zurawski, Terrill K McClanahan, Daniel M Gorman, J.Fernando Bazan, Rene de Waal Malefyt, Donna Rennick, Robert A Kastelein. IL-27, a Heterodimeric Cytokine Composed of EBI3 and p28 Protein, Induces Proliferation of Naive CD4+ T Cells. *Immunity.* 16 (6): 779-790.
 11. Saluja, R.; Ketelaar, M.; Hawro, T.; Church, M.K.; Maurer, M.; Nawijn, M.C. The role of the IL-33/IL-1R axis in mast cell and basophil activation in allergic disorders. *Mol. Immunol.* 2015, 63, 80-85.

*Впервые поступила в редакцию 18.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.127-074: 577.12 ± 616.12-008.64-036.1 ± 616.12-008.313: 615.849
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2611204>

ATRIAL FIBRILLATION AND CHANGE OF EXTRACELLULAR MATRIX

Goriachiy A.V., Gozhenko A.I., Levchenko E.M., Goriachaya A.V.

*Ukrainian Research Institute of Transport Medicine,
Odessa Regional Clinical Hospital*

ЗМІНА ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Горячий О.В., Гоженко А.І., Левченко О.М., Горяча А.В.

*Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту,
Одеська обласна клінічна лікарня*

ИЗМЕНЕНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Горячий А.В., Гоженко А.И., Левченко А.Н., Горяча А.В.

*Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта,
Одесская областная клиническая больница*

Summary/Резюме

The objective: to investigate the changes of serum markers of collagen in patients with various forms of atrial fibrillation (AF). *Methods:* C-terminal propeptide of type I collagen (CTTP-I), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTTC-I), matrix metalloproteinase-I, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase I were used as markers of collagen synthesis. The study group included 70 persons, the control one — 20. *Results:* The levels of CTPC-I and CTTK-I in patients with AF were significantly higher compared with the control group (91 ± 27 ng / ml., 67 ± 11 ng / ml, $p < 0.001$ and 0.38 ± 0.20 ng / ml, 0.25 ± 0.08 ng / ml, $p < 0.001$, respectively). The level of CTPA-I in patients with persistent and chronic forms of AF was significantly higher (105 ± 28 ng / ml and 126 ± 26 ng / ml versus 80 ± 21 ng / ml, $p < 0.001$) compared with paroxysmal AF patients. Patients with persistent and chronic forms of AF showed significantly lower level of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), however, the level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) was increased in comparison with patients with paroxysmal AF (09.67 ± 4.41 ng / ml, 11.90 ± 4.79 ng / ml against 14.98 ± 6.28 ng / ml, $p = 0.03$ and 187 ± 49 ng / ml, 155 ± 45 ng / ml against 130 ± 38 ng / ml, $p < 0.001$, respectively). The level of TIMMP-1 was significantly lower in the control group compared with patients with paroxysmal, persistent and chronic forms of AF (102 ± 15 ng / ml, 130 ± 38 ng / ml, 155 ± 45 ng / ml and 194 ± 49 ng / ml, respectively, $p < 0.001$). *Conclusions:* Serum levels of type I collagen markers are significantly different between healthy people and patients with AF. Moreover, these markers also differ depending on the form of AF. It can be assumed that the intensity of extracellular synthesis and degradation of type I collagen may be related to the severity and type of AF.

Key words: *serum markers of collagen, atrial fibrillation, extracellular synthesis.*

Мета: нами було досліджено зміну сироваткових маркерів колагену у пацієнтів з різними формами фібриляції передсердь (ФП). **Методи:** Як маркери синтезу колагену використовувалися С-термінальний пропептид колагену I типу (ЦТПК-I), С-термінальний телопептид колагену I типу (ЦТТК-I), матриксна металлопротеїназа-I, і тканинні інгібітори матриксної металлопротеїнази I. Досліджувану групу склали — 70 осіб, контрольну — 20.

Результати: Рівень ЦТПК-I і ЦТТК-I у пацієнтів з ФП був значно вище в порівнянні з контрольною групою (91 ± 27 нг/мл., 67 ± 11 нг/мл, $p < 0,001$ і $0,38 \pm 0,20$ нг/мл, $0,25 \pm 0,08$ нг/мл, $p < 0,001$, відповідно). Рівень ЦТПК-I у пацієнтів з персистою та хронічною формами ФП був значно вище (105 ± 28 нг/мл і 126 ± 26 нг/мл проти 80 ± 21 нг/мл, $p < 0,001$) в порівнянні з пацієнтами з пароксизмальною формою ФП. У пацієнтів з персистою та хронічною формами ФП відзначався значно нижчий рівень матриксної металлопротеїнази-1 (ММП-1) проте рівень тканинного інгібітора матриксної металлопротеїнази-1 (ТІММП-1) був підвищений в порівнянні з пацієнтами з пароксизмальною ФП ($09,67 \pm 4,41$ нг/мл, $11,90 \pm 4,79$ нг/мл проти $14,98 \pm 6,28$ нг/мл, $p = 0,03$ і 187 ± 49 нг/мл, 155 ± 45 нг/мл проти 130 ± 38 нг/мл, $p < 0,001$, відповідно). Рівень ТІММП-1 був значно нижче в контрольній групі в порівнянні з пацієнтами з пароксизмальною, персистою і хронічною формами ФП (102 ± 15 нг/мл, 130 ± 38 нг/мл, 155 ± 45 нг/мл і 194 ± 49 нг/мл, відповідно, $p < 0,001$). **Висновки:** Сироватковий рівень маркерів колагену I типу значно відрізняється між здоровими людьми та пацієнтами з ФП. Більш того ці маркери також відрізняються в залежності від форми ФП. Можна припустити, що інтенсивність позаклітинного синтезу і деградації колагену I типу може бути пов'язана з тяжкістю і типом ФП.

Ключові слова: сывороточный маркер коллагена, фибрилляция предсердий, клеточный синтез.

Цель: нами было исследовано изменение сывороточных маркеров коллагена у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий (ФП). **Методы:** В качестве маркеров синтеза коллагена использовались С-терминальный пропептид коллагена I типа (ЦТПК-I), С-терминальный телопептид коллагена I типа (ЦТТК-I), матриксная металлопротеиназа- I, и тканевые ингибиторы матриксной металлопротеиназы I. Исследуемую группу составили — 70 человек, контрольную — 20. **Результаты:** Уровень ЦТПК-I и ЦТТК-I у пациентов с ФП был значительно выше по сравнению с контрольной группой (91 ± 27 нг/мл., 67 ± 11 нг/мл, $p < 0,001$ и $0,38 \pm 0,20$ нг/мл, $0,25 \pm 0,08$ нг/мл, $p < 0,001$, соответственно). Уровень ЦТПК-I у пациентов с персистирующей и хронической формами ФП был значительно выше (105 ± 28 нг/мл и 126 ± 26 нг/мл против 80 ± 21 нг/мл, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП. У пациентов с персистирующей и хронической формами ФП отмечался значительно более низкий уровень матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) однако уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТІММП-1) был повышен в сравнении с пациентами с пароксизмальной ФП ($09,67 \pm 4,41$ нг/мл, $11,90 \pm 4,79$ нг/мл против $14,98 \pm 6,28$ нг/мл, $p = 0,03$ и 187 ± 49 нг/мл, 155 ± 45 нг/мл против 130 ± 38 нг/мл, $p < 0,001$, соответственно). Уровень ТІММП-1 был значительно ниже в контрольной группе в сравнении с пациентами с пароксизмальной и персистирующей и хронической формами ФП (102 ± 15 нг/мл, 130 ± 38 нг/мл, 155 ± 45 нг/мл и 194 ± 49 нг/мл, соответственно, $p < 0,001$).

Выводы: Сывороточный уровень маркеров коллагена I типа значительно отличается между здоровыми людьми и пациентами с ФП. Более того эти маркеры также отличаются в зависимости от формы ФП. Можно предположить, что интенсивность внеклеточного синтеза и деградации коллагена I типа может быть связана с тяжестью и типом ФП.

Ключевые слова: сывороточный маркер коллагена, фибрилляция предсердий, клеточный синтез.

Background

Recent studies have shown a significant increase in the level of collagen deposition in the atria in patients with AF, unlike patients who are on sinus rhythm (SR) [1-3]. Preliminary experimental and clinical data suggested a feedback between the presence of fibrosis in biopsy samples and the presence of arterial hypertension (AH). It was further shown that such markers differ in patients with hypertension and without it, studies of their connection with hypertrophy or other echocardiographic parameters have also led to contradictory [5,6].

Collagen type I is the most common collagen product of cardiac fibroblasts [7]. We have estimated the amount of fibrosis in patients with paroxysmal, persistent and chronic isolated forms of AF using enzyme immunoassay [4]. The level of MMP-1 and TIMP-1 was also evaluated.

Materials and methods

The study was approved by the ethical committee of the Odessa Regional Hospital. It was consistent with the principles set forth in the Helsinki Declaration. All patients signed an informed consent to participate in it.

96 outpatient patients aged 24 — 78 y. o. with isolated AF were included into it with AF without clinical or echocardiographic signs of cardiopulmonary disease, including AH. Arrhythmia was considered to be paroxysmal with a duration of less than 24 hours and a persistent duration of at least

3 months until the moment of inclusion. Chronic form of AF was called a rhythm disorder for more than one year, resistant to drug therapy. Forms of AF were determined according to the leadership standard of the European Society of Cardiology, 2016 [8]. The control group consisted of 24 patients with no history of AF.

Exclusion criteria: conditions associated with elevated serum marker of myocardial or tissue fibrosis, such as liver disease, renal dysfunction, pulmonary fibrosis, extensive wound surfaces, metabolic bone diseases, malignant neoplasms, connective tissue diseases, chronic inflammatory diseases, recently suffered infectious diseases and surgical interventions, age over 80 y.o. or presence of an implanted pacemaker / implantable cardioverter defibrillator (ICD).

During the study, in the patients of the study and control groups serological markers of type I collagen, the echocardiographic size of the LA and the LA ejection fraction (LAEF) were compared. To control the frequency of ventricular contractions, diltiazem and beta-blockers were used. All AF patients received antithrombotic treatment.

At the time of blood sampling, all patients had AF. Blood samples were collected during a clinical trial and immediately placed on ice and centrifuged for 1 hour. Samples were stored at -80 ° C until analysis.

The serum levels of TIMP-1 and MMP-1 were evaluated using enzyme

immunoassay with laboratory kits (Human Biotrack, Amersham Biosciences, USA). The level of CTPC-I type was determined using enzyme immunosorbent assay with kit (Metra CIGP, Quidel, USA), while CTTC-I was measured using an Elecsys B-CrossLaps / serum assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The measurement was performed by staff blinded to the clinical information about the patients' condition. Inside and inter-test coefficients of variation were < 8 % and < 10 %, respectively.

Statistical analysis

The data obtained were processed statistically using the Statistica 6.1 computer program. Quantitative signs with a normal distribution are presented as $M \pm y$ (mean \pm standard deviation), with an abnormal distribution — in the form of a median and interquartile range (Me). To identify the existing differences in ordinal characteristics, the non-parametric Mann-Whitney test was used. Correlation analysis was performed using the Spearman *R* test for quantitative values. At $p < 0.05$, differences were considered statistically significant. The study design is represented by an open controlled one.

The results

Patients. The initial clinical and demographic characteristics of the study population are presented in Table 1. Group I comprised 24 patients with paroxysmal AF, Group II — 26 patients with persistent AF, Group III — 22 patients with chronic AF and Group IV (control) — 24 AF-free patients. There were no significant differences in gender ($p = 0.40$) or age ($p = 0.058$) between the AF groups and the control group. Patients with persistent and chronic form of AF had lower levels of left ventricular ejection fraction (LVEF) ($p = 0.038$) and larger sizes of LA ($p < 0.001$) compared with patients with paroxysmal AF and the control group.

Serum collagen markers. The results obtained are shown in Table 1. The levels of CTPC-I and CTTC-I were significantly higher in patients with paroxysmal, persistent and chronic forms of AF compared with control subjects ($p < 0.016$). Patients with persistent and chronic forms of AF also had higher levels of CTPC-I compared with patients with paroxysmal form of AF ($p < 0.001$), whereas there was no significant difference in the levels of CTTC-I ($p = 0.57$) (Table 1, Fig.1 and 2).

Values are expressed as mean \pm SD. Subsequent analysis showed that, 1) the age and diameter of LA differed significantly between control patients and patients with persistent AF; 2) CTPC-I in persistent AF patients differed significantly compared with patients with AF paroxysmal form and control group patients (Fig. 1).

3) the level of

General characteristics of patients

	I gr., n = 24	II gr., n = 26	III gr., n = 22	IV gr., n = 24	p
Age, y.o.	62,45 \pm 13,17	64,44 \pm 13,81	67,88 \pm 13,31	63,65 \pm 13,34	0,025
Sex, m/f	16/8	19/7	15/7	17/7	0,621
LVEF, %	55,39 \pm 3,32	53,65 \pm 3,27	51,65 \pm 3,27	60,09 \pm 3,2	0,227
LA, mm	36,23 \pm 3,87	43,47 \pm 4,52	45,57 \pm 4,75	37,45 \pm 3,68	< 0,001
BMI, kg/m ²	27,32 \pm 1,64	27,65 \pm 1,73	27,91 \pm 1,71	26,85 \pm 1,42	0,919
SBP, mm Hg	137,35 \pm 11,90	138,59 \pm 12,52	138,59 \pm 12,52	131,75 \pm 10,03	0,079
DBP, mm Hg	84,74 \pm 4,34	83,91 \pm 4,35	83,91 \pm 4,35	83,75 \pm 4,55	0,633
CTPC-I, ng/ml	78,74 \pm 20,13	104,05 \pm 26,47	109,76 \pm 31,37	68,31 \pm 12,16	< 0,001
CTTC-I, ng/ml	0,36 \pm 0,17	0,40 \pm 0,19	0,44 \pm 0,21	0,27 \pm 0,11	0,016
MMP-I, ng/ml	13,89 \pm 5,34	11,87 \pm 4,79	10,90 \pm 4,91	12,53 \pm 6,16	0,033
TIMP-I, ng/ml	131,51 \pm 36,92	149,63 \pm 43,71	155,90 \pm 45,86	103,61 \pm 14,96	< 0,001

Table 1

CTTC-I was significantly different in patients of the control group and patients with various forms of AF (Figure 2);

4) the level of MMP-1 was significantly different in patients with persistent, chronic and paroxysmal forms of AF (Figure 3);

And 5) the level of TIMP-1 was significantly different in all intergroup comparisons (Figure 4).

Patients with persistent and chronic forms of AF had lower levels of MMP-1 ($p = 0.026$), but higher levels of TIMP-1 ($p = 0.013$) compared with patients with paroxysmal AF (Table 1, Fig. 3, 4). Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 was significantly lower ($p < 0.001$) in control subjects as compared with the studied patients (Fig. 4). The plasma MMP-1 level did not differ significantly between the studied patients of different groups and the control group (Fig. 3).

Finally, in all AF patients, taken together, a positive correlation between the levels of CTPC-I, TIMP-1 and the size of the LA ($r = 0.635$, $p < 0.001$ and $r = 0.563$, $p < 0.001$, respectively) (Fig. 5), was observed, whereas the relationship between the levels of CTPC-I, TIMP-1 and LVEF is weakly expressed ($r = -0.234$, $p = 0.05$, $br = -0.278$, $p = 0.020$, respectively). A positive correlation was observed between the levels of MMP-1 and LVEF ($r = 0.30$, $p = 0.012$), whereas there was an inverse relationship between the levels of MMP-1 and the size of the LA ($r = -0.615$, $p < 0.001$).

Logistic regression analysis showed that age, sex, size of the LA, the level of collagen markers TIMP-1, MMP-1, age and CTPC-I are associated with the presence of AF (Table 2).

Discussion

Patients who initially have paroxysmal AF often progress to persistent AF and ultimately the process becomes chronic. Although the exact pathophysiological mechanisms are poorly understood, it is believed that persistent AF arises from atrial remodeling [9,10]. However, pure electrical remodeling cannot explain the development of sustainable AF [10,11]. Atrial fibrosis may be involved as a factor with a slower course involved in this process [3, 12, 13].

In this study, we demonstrated an

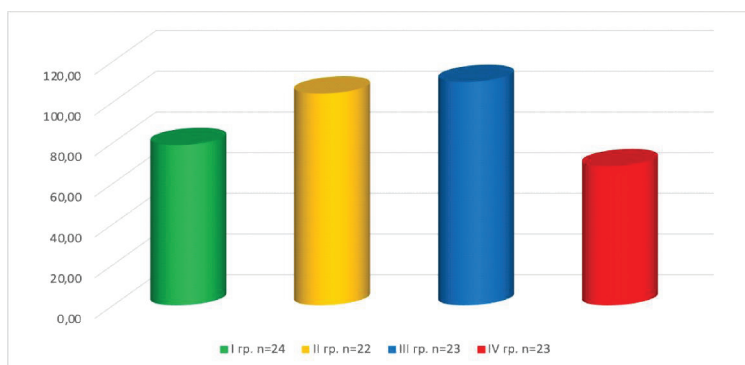


Fig. 1. The level of CTPC-I in patients with AF.

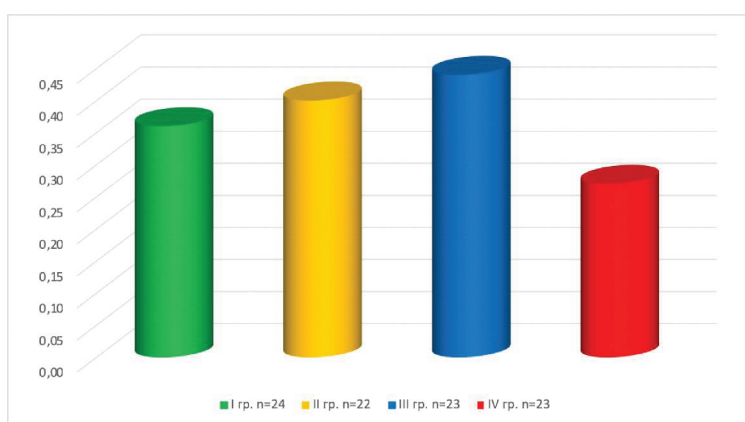


Fig. 2. The level of CTTK-I in patients with AF

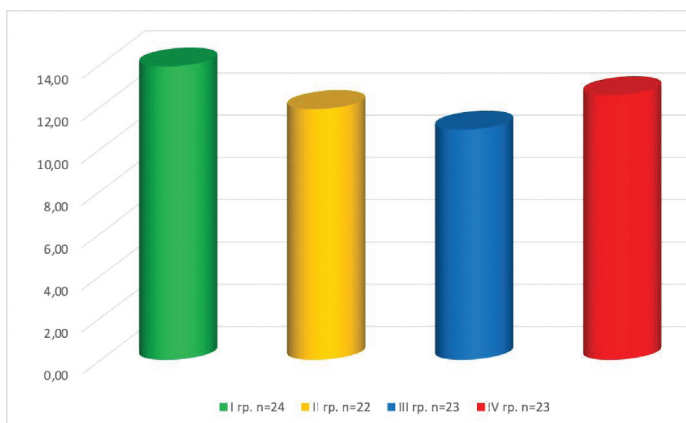


Fig. 3. The level of MMP-1 in patients with AF.

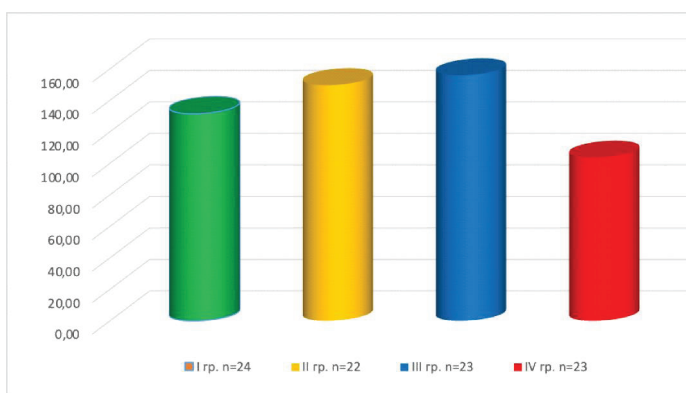


Fig. 4. TIMP-1 level in patients with AF.

increase in CTPC-I and CTTC-I in the group of patients with AF, taken as a whole and compared with patients on SR. Interestingly, that patients with persistent and chronic forms of AF had the highest serum CTPC-I concentrations, whereas patients with persistent, chronic, and paroxysmal AF had no differences in CTTC-I levels. Thus, CTPC had a gradual growth from the control group to the group of patients with paroxysmal, persistent and then to the permanent form of AF was demonstrated; however, this connection was not observed in CTTC-I, presumably, the intensity of extracellular degradation of collagen type I was

insufficient to compensate for it increased synthesis, which led to an increase in fibrosis in patients with persistent and chronic forms of AF.

In addition, in patients with chronic and persistent forms of AF, the levels of MMP-1 decreased, while levels of TIMP-1 increased compared with paroxysmal AF patients. The level of TIMP-1 was also higher in patients with paroxysmal AF than in the control group. In addition, a lower level of MMP-1 was observed in the control group than in paroxysmal AF, but higher than in patients with persistent and persistent forms of AF (although the differences did not reach statistical significance). This seems paradoxical, but it can be the result of the activation of MMP-1, which depends on the nature of the stimulus and differs in acute and chronic stimulation [14]. Thus, paroxysmal AF can lead to a sharp overload of pressure or volume, activating the MMP-1 system, which is then compromised by prolongation and stabilization of the stimulus.

Another interesting finding was that the levels of CTPC-I and TIMP-1 correlated positively with the diameter of the left ventricle and are inversely related to LVEF, whereas in patients with AF with larger sizes of LV and lesser LVEF, it is likely that the arrhythmia is longer there were lower levels of MMP-1.

Since only patients with isolated AF

Table 2

Variable	Ratio	95 % confidence interval (CI)	
TIMP-I	1,18	1,07-1,29	0,002
MMP-I	1,76	1,27-2,27	0,001
Age	1,16	1,06-1,34	0,005
CTPC-I	1,07	1,003-1,14	0,037

were involved in our study, we can assume that the above mentioned changes were associated with the arrhythmia itself, and not with the presence or absence of any concomitant factor with a progressive increase in fibrosis from paroxysmal to chronic AF. In addition, enhanced fibrosis, especially in patients with the chronic form of AF, may also be causative in both initiating and maintaining AF.

Study limitations and clinical implications

Collagen serum markers are not specific for the heart. In addition, we did not confirm our data using atrial tissue biopsy data or coronary sinus sampling. However, we have made every effort to exclude subjects with conditions associated with the formation of fibrosis from the study.

Serial measurements of collagen indices after SR recovery for assessing potential temporal changes in collagen levels are not available, although these data would certainly be a valuable addition to our study and could confirm our results.

And finally, a small sample of patients does not allow to draw serious conclusions regarding the relationship between systemic fibrosis and AF. So, further research is needed.

Conclusions

Serum markers of type I collagen can provide a non-invasive method of documenting and monitoring the extent and mechanisms of myocardial fibrosis in patients with AF, as well as assessing pharmacological measures for treating this arrhythmia. However, it is necessary to further study and conduct randomized studies to determine the exact role of fibrosis in the formation of AF and assess the clinical importance and value of biochemical monitoring of the level of collagen in this clinical situation. Although cardiac biopsy is the gold standard for documenting and monitoring myocardial fibrosis, non-invasive methods offer an

alternative view of solving this problem, which may be more widely used.

References

1. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180–4.
2. Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 15.
3. Veidal SS, Nielsen MJ, Leeming DJ, et al. Phosphodiesterase inhibition mediates matrix metalloproteinase activity and the level of collagen degradation fragments in a liver fibrosis ex vivo rat model. *BMC Res Notes* 2012; 5: 686.
4. Lopez B, Gonzalez A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Diez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001; 38: 1222–6.
5. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000; 106: 55–62.
6. Hijazi, J. Oldgren, A Siegbahn, and L. Wallentin Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation *Clinical Chemistry* 63: 1 152–164 (2017)
7. Lijnen P, Petrov V, Fagard R. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor- β 1. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 418–35.
8. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph, Diener Hein, Heidbuchel Jeroen Hendriks. *Eur Heart J* (2016) 37 (38): 2893-2962.
9. Morishima M, Iwata E, Nakada C, Tsukamoto Y, Takanari H, Miyamoto S, Moriyama M, Ono K. Atrial Fibrillation-Mediated Upregulation of miR-30d Regulates Myocardial Electrical Remodeling of the G-Protein-Gated K (\pm) Channel, IK.ACh. *Circ J.* 2016 May 25; 80 (6): 1346-55. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1276.
10. Martin Aguilar, Xiao Yan Qi, Hai Huang, Philippe Comtois, Stanley Nattel Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and

- Potential Effects on Atrial Fibrillation
Biophysical Journal Volume 107 November
2014 2444–2455
11. Kato K, Fujimaki T, Yoshida T, et al. Impact of matrix metalloproteinase-2 levels on long-term outcome following pharmacological or electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 332–337.
12. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer E, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 361–79.
13. Chiang CE, Naditch-Bruce L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 632–639.
14. Santos MC, de Souza AP, Gerlach RF, et al. Inhibition of human pulpal gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by zinc oxide cements. *J Oral Rehabil* 2004; 31: 660–664.
- Впервые поступила в редакцию 22.12.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 537.39; 621.382; 004.021; 612.8.04

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2611279>

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕРАТОРА ДЛЯ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ И СТИМУЛЯЦИИ НЕРВНЫХ ЦЕНТРОВ ЧЕЛОВЕКА VEB-1

**Бабелюк В.Е.¹, Бабелюк Н.В.¹, Добровольский Ю.Г.², Попович И.Л.³,
Корсунский И.Г.¹**

¹Санаторий «Молдова» (г. Трускавец),

²Черновицкий национальный университет им. Ю.Федьковича (г. Черновцы),

³Институт физиологии им. О.О. Богомольца НАН Украины (г. Киев)

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЕФЕКТ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕНЕРАТОРА ДЛЯ ЕЛЕКТРОТЕРАПІЇ І СТИМУЛЯЦІЇ НЕРВОВИХ ЦЕНТРІВ ЛЮДИНИ VEB-1

**Бабелюк В.Е.¹, Бабелюк Н.В.¹, Добровольський Ю.Г.², Попович І.Л.³,
Корсунський І.Г.¹**

¹Санаторій «Молдова» (м. Трускавець),

²Чернівці́й національний університет ім. Ю.Федьковича (м. Чернівці),

³Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (м.Київ)

THERAPEUTIC EFFECT OF USING A GENERATOR FOR ELECTROTHERAPY AND STIMULATION OF HUMAN NERVE CENTERS VEB-1

**Babelyuk V.E.¹, Babelyuk N.V.¹, Dobrovolsky Yu.G.², Popovich I.L.³,
Korsunsky I.G.¹**

¹Sanatorium "Moldova" (city of Truskavets),

²Chernovitsky National University. Yu.Fedkovych (Chernivtsi),

³Institute of Physiology. O.O. Bogomolets National Academy of Sciences of Ukraine (Kiev)

Резюме/ Summary

A method for electrostimulation of human nerve centers is proposed, on the basis of which a generator for electrotherapy and stimulation of VEB-1 human nerve centers has been developed. The clinical tests of the generator were performed, which showed its effectiveness in 15 characteristic indices reflecting the state of the neuroendocrine-immune complex and the metabolism of practically healthy men.

Keywords. *Electrostimulation, nerve center, VEB-1, neuroendocrine-immune complex.*

Запропоновано метод електростимуляції нервових центрів людини, на основі якого розроблений генератор для електротерапії і стимуляції нервових центрів людини VEB-1. Проведено клінічні випробування генератора, що показали його ефективність по 15 характеристичним показникам, що відображають стан нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму практично здорових чоловіків.

Ключові слова. *Електростимуляція, нервовий центр, VEB-1, нейроендокринно-імунний комплекс.*

Предложен метод электростимуляции нервных центров человека, на основе которого разработан генератор для электротерапии и стимуляции нервных центров человека VEB-1. Проведены клинические испытания генератора, показавшие его эффективность по 15 характеристическим показателям, отражающим состояние нейроэндокринно-иммунного комплекса и метаболизма практически здоровых мужчин.

Ключевые слова. *Электростимуляция, нервный центр, VEB-1, нейроэндокринно-иммунный комплекс.*

Под электростимуляцией понимают электрическое возбуждение или усиление деятельности любых структур организма с диагностической, лечебной или исследовательской целью [1]. В этом смысле обычно говорят об электростимуляции афферентных нервных структур, электростимуляции нервно-мышечных образований с диагностической целью и т. д. В нашем случае рассматривается непрямая курсовая электростимуляция, которая осуществляется опосредованно через соседние ткани или структуры нервной системы с целью усиления, возбуждения или восстановления ослабленной или болезненно измененной деятельности определенных органов и систем [2-4].

Для электростимуляции в качестве источников раздражающих электрических

импульсов используют различные аппараты для лечения импульсными токами — «Стимул-1», «Стимул-2», «Амп-липульс-4» и др., а также приборы, специально предназначенные для того или иного вида электростимуляции [5].

Для получения максимального эффекта от электростимулятора, необходимо точно поддерживать частоту модуляции электрического сигнала. Это обусловлено тем, что для эффективной стимуляции ослабленного органа, необходимо обеспечить максимальное совпадение собственной рабочей частотой колебания органа и частоты, генерированной электронным стимулятором. Среди вышеперечисленных электростимуляторов, имеются приборы, обеспечивающих стимуляцию мышц, нервов и отдельных органов,

которые способны поддерживать точность установки частоты на уровне 0,1 — 0,01 Гц [6 — 12].

Пациенты разных возрастных групп и различной анатомической конструкции могут иметь различные частоты колебаний органов, тем не менее, для конкретного органа, согласно нашим исследованиям, все эти отличия укладываются в определенный частотный диапазон и отклонения между двумя людьми может составлять от 0,1 до 0,001 Гц [12, 13].

Таким образом возникла **задача** создания генератора электрических сигналов для стимуляции органов человека с точностью поддержания рабочей стимулирующей частоты не ниже 0,001 Гц.

Методика решения задачи

В качестве объекта воздействия электрическими сигналами были выбраны нервные центры (узлы) организма человека.

В нашем случае, наибольший интерес для стимуляции представляет процесс трансформации ритма возбуждений. Центральная нервная система на любой ритм раздражения, даже медленный, отвечает залпом импульсов. Частота возбуждений, поступающих из нервных центров на периферию к рабочему органу, колеблется от 50 до 200 в 1 с. Этой особенностью центральной нервной системы объясняется то, что все сокращения скелетных мышц в организме являются тоническими. Многие центры, т.е. нейроны, которые их составляют, постоянно генерируют нервные импульсы. Они поступают от эффекторов, что свидетельствует о существовании некоторого постоянного тонического возбуждения, т.е. тонуса нервных центров.

Очевидно, что тонус центров определяется соотношением нейронов, которые «молчат», и нейронов, которые

разряжаются, т.е. нейронов подпороговой зоны и зоны разряда. Если схематично изобразить нервный центр, который состоит из 50 нейронов, то тонус такого центра намного выше, когда импульсная активность наблюдается у 25 нейронов из 50, чем тогда, когда раздражаются только 10 клеток.

Можно допустить, что чем выше тоническая активность центра, т.е. чем больше нейронов генерирует потенциалы действия в данный момент, тем меньше возможности центра развивать рефлекторную деятельность в ответ на дополнительное раздражение.

При воздействии импульсами прямоугольной формы в диапазоне от 7 до 18 Гц, были зафиксированы диапазоны частот для каждого основного нервного узла. Низкая частота каждого из зафиксированных диапазонов, оказывала минимальные воздействия стимуляции на соответствующий нервный узел, высокая частота — максимальное.

Для эффективного возбуждения нервных центров, а именно — повышения их рабочей частоты, необходимо было выбрать метод их стимуляции. Наиболее эффективным оказался метод частотных биений, который заключается в получении колебаний с близкими частотами [14, 15]. При этом эффект воздействия на объект усиливается.

В нашем случае, для получения эффекта — частотного биения, по двум сигнальным каналам формируются импульсы прямоугольной формы, различающиеся по частоте, которая и является частотой биения.

Причина проявления биений происходит из-за сдвига фаз сигналов с каждым формированием следующего импульса, причем сдвиг фазы кратен разности частот по двум каналам:

$$P = 360^\circ / f_1 - f_2, \quad (1)$$

где: P — сдвиг фазы в градусах;

f_1 — частота первого канала;
 f_2 — частота второго канала.

К примеру, для получения биения с частотой 6 Гц, формируем импульсы в первом канале с несущей частотой 30 Гц, в втором канале с частотой 36 Гц.

При формировании первого импульса на обоих каналах с сдвигом по фазе 0°, получаем на выходе абсолютный ноль по току (рисунок 1).

На рисунке 2 приведено периодический сигнал, сформированный с помощью частотного биения напряжения в двух каналах для формирования общего выходного сигнала (а) и график тока выходного сигнала сформированного в соответствии с полученными импульсами разной скважности (б).

Конструкция генератора для электротерапии и стимуляции нервных центров человека.

Для обеспечения эффекта частотного биения генератор собран на основе двухканальной схемы с использованием двух синтезаторов частоты и соответствующим им усилителями, каждый из которых генерирует свою частоту.

На рисунке 3 представлена блок-схема прибора для электротерапии и стимуляции нервных центров с показом движения электрического тока от блока питания (аккумулятора 9) до мик-

роконтроллера (3), а также с движением и преобразованием тока от дискретизации и разделении на два канала до попадания к пациенту.

Прибор имеет два канала, в которых формируются импульсы тока, промодулированные по частоте. Канал А и канал Б. Общее питания генератора для электротерапии и стимуляции является автономным и осуществляется от аккумулятора 5 В типа Gmini mPower Pro Series MPB521 (9), или аналогичным. Передача электрического сигнала к пациенту осуществляется с помощью контактных медных электродов через кабели.

Работа генератора осуществляется следующим образом.

При включении прибора на него подается питание от аккумулятора (9)

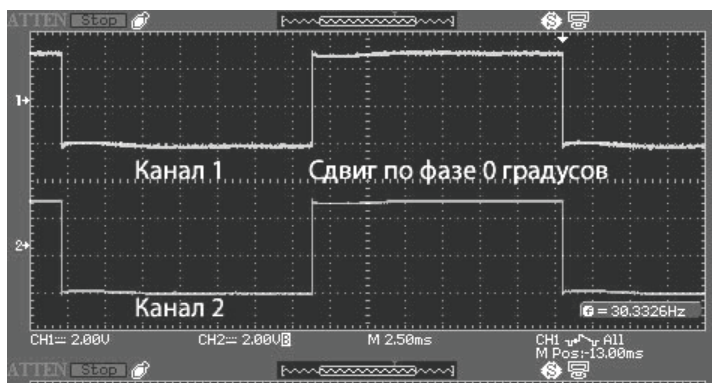


Рис. 1. Осциллограмма первого тактового импульса.

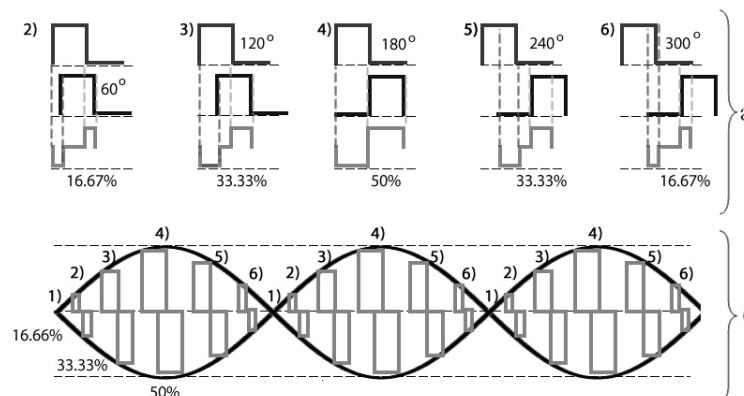


Рис. 2. Периодический сигнал, сформированный с помощью частотного биения напряжения в двух каналах для формирования общего выходного сигнала (а) и график тока выходного сигнала сформированного в соответствии с полученными импульсами разной скважности (б).

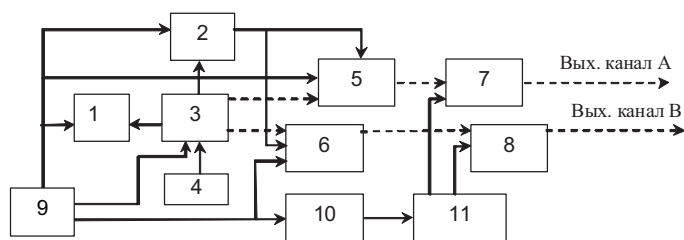


Рис. 3. Блок-схема генератора для электротерапии и стимуляции нервных центров.

1 — дисплей; 2 — синтезатор сигнала тактовой частотой дискретизации до 0,001 Гц; 3 — микроконтроллер; 4 — энкодер; 5 — синтезатор сигнала канала А; 6 — синтезатор сигнала канала В; 7 — усилитель сигнала канала А; 8 — усилитель сигнала канала В; 9 — аккумулятор 5 В; 10 — преобразователь напряжения 5 — 24 В; 11 — регулятор напряжения; 12 — регулятор амплитуды выходного сигнала.



Рис. 4. Внешний вид генератора с комплектом необходимого оборудования. 1 — генератор VEB-1; 2 — два шнура с разъемами JACK и контактными зажимами для подключения к выходам OUT-A и OUT-B; 3 — контактные площадки или трубки; 4 — кабель питания с разъемами USB-B и USB-A; 5 — аккумуляторная батарея 5 В.

рис. 3), благодаря чему микроконтроллер (3) инициирует синтезатор сигнала тактовой частоты (2) и формирует запросы на ввод режима работы прибора путем выбора определенной программы из списка лечебных программ, содержащихся в микроконтроллере с помощью энкодера (4). Режимы работы выбранной программы отображаются на экране дисплея (1).

Выбранная лечебная программа инициализирует синтезатор сигнала тактовой частоты (2), который формирует тактирующий сигнал для синтезаторов каналов А и Б (5, 6) с целью получения дискретизации частоты не более 0,001 Гц. Электрический сигнал в канале В генерируется с запаздыванием относительно канала А. Такое запаздывание создает эффект частотного

биения [14, 15], согласно которому по двум сигнальным каналам формируются импульсы прямоугольной формы с разницей по частоте, которые и является частотой биения.

При формировании первого импульса на обоих каналах со сдвигом по фазе 0° , получаем на выходе абсолютный ноль по току и напряжению (рисунок 1). При формировании второго импульса из за разности частот (для примера) 6 Гц происходит сдвиг по фазе $360^\circ/6 = 60^\circ$, при этом получаем на выходе импульс со скважностью $100\% / 6 = 16,67\%$ (в данном случае увеличение на 60° при сдвиге по фазе происходит с каждым следующим тактом). При формировании

третьего импульса, сдвиг по фазе составляет 120° , скважность составляет 33,33 %. И так далее до шестого импульса, по которому сдвиг по фазе составляет 300° , скважность 16,67 %.

Программное обеспечение прибора задает частоту биения рабочего импульса 0,01 — 100 Гц с дискретностью в каждом канале не более 0,001 Гц. Дискретность в каждом канале не более 0,001 Гц обеспечивается синтезатором тактовой частоты (2), в котором формируется частота, соответствующая числу заполнения тридцати двух разрядного синтезатора частоты (5, 6), деленное на 1000.

Внешний вид генератора с комплектом необходимого оборудования приведен на рисунке 4. Технические характеристики генератора приведены в

таблица 1.

Таблица 1

Параметры генератора

№ п/п	Параметр	Норма параметра
1.	Максимальная потребляемая мощность, Вт	1,2
2.	Уровень выходного сигнала по амплитуде, В	3,6 — 16,2
3.	Максимальная амплитуда выходного сигнала, В	16,2
4.	Максимально возможный ток воздействия, мА	25
5.	Срабатывание защиты при превышении тока 25 мА	да
6.	Рабочий ток воздействия, мА	8 — 18
7.	Форма выходного сигнала	меандр
8.	Диапазон частот воздействия, Гц	144 — 1120
9.	Питание аккумуляторная батарея напряжением, В	4,8 — 5,3
10.	Время непрерывной работы не менее, ч	8

Нервные центры, воздействие на которые оказывает генератор для электротерапии и стимуляции, имеют ряд характерных функциональных свойств, зависящих от наличия синапсов и большого количества нейронов, входящих в их состав. Одной из таких свойств является трансформация ритма возбуждений. Частота возбуждений, поступающих из нервных центров на периферию к рабочему органу, колеблется от 50 до 200 колебаний в 1 с.

Экспериментально установлено, что несущая частота рабочих токовых импульсов должна соответствовать 32 гармонике частоты частотного биения рабочих импульсов для повышения резонансного эффекта.

Результаты клинических испытаний

Процедура электростимуляции происходит следующим образом. В течение первых 30 сек идет воздействие импульсами с частотой 4,5 Гц, в дальнейшем по специальной программе осуществляется пошаговое увеличение частоты с целью последовательного воздействия на сакральное, простатическое, солнечное, кардиальное, гортанное сплетение и головной мозг. Продолжительность сеанса электростимуляции — 21 мин.

Объектом исследования были 13 практически здоровых мужчин-добровольцев. Регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) аппаратно-программным комплексом «НейроКом» (производства «ХАИ Медика», Харьков)

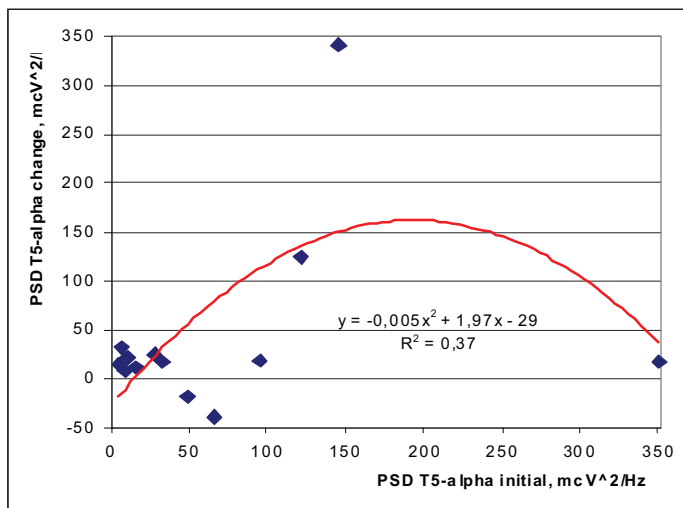


Рис. 5. Влияние электростимуляции на ПСМ (PSD) альфа-ритма в левой передне-височной зоне.

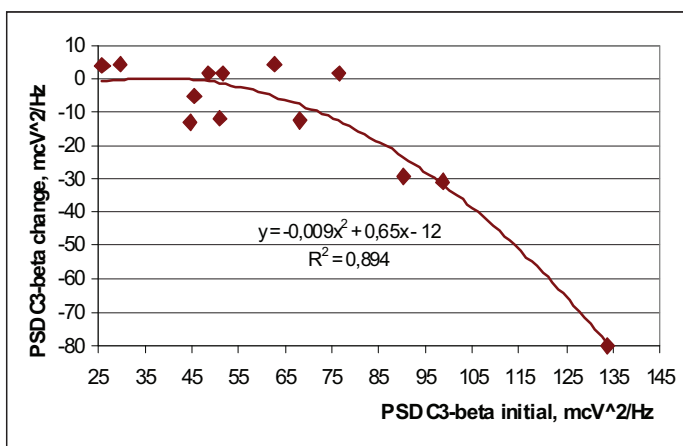


Рис. 6. Влияние электростимуляции на ПСМ (PSD) бета-ритма в левой центральной зоне

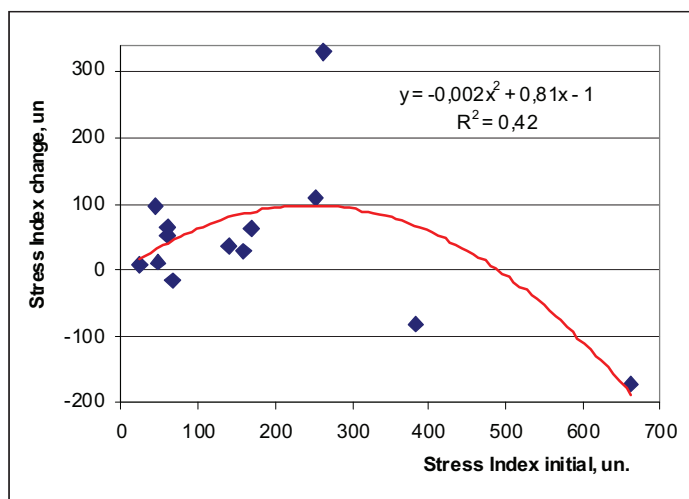


Рис. 7. Влияние электростимуляции на стресс-индекс Баевского.

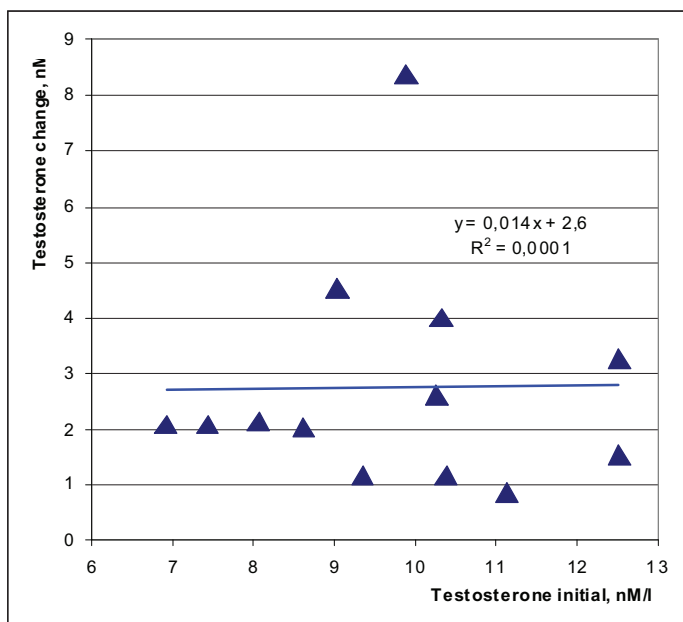


Рис. 8. Влияние электростимуляции на уровень тестостерона в плазме

[16], вариабельность ритма сердца аппаратно-программным комплексом «Кардиолаб + ВСП» этого же производителя, Биоэлектрограмму (кирлианограмму) камерой Короткова К.Г. для газоразрядной визуализации (ГРВ) (пр-ва «Биотехпрогрсс», СПб), определяли уровень в плазме главных гормонов адаптации кортизола, трийодтиронина и тестостерона (твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе «КТ-2100С»), лейкоцитарный индекс

адаптации Поповича, показатели фагоцитоза нейтрофилами крови музейных культур *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, а также проводили рутинный биохимический анализ крови.

Результаты обработки на компьютере программой «Statistica 5.5».

Установлено, что под влиянием курса из четырех ежедневных процедур плотность спектральной мощности (PSD) а-ритма ЭЭГ в локусе T5 растет от $72 \pm 22 \text{ mV}^2/\text{Hz}$ до $117 \pm 42 \text{ mV}^2/\text{Hz}$, то-есть на $114 \pm 38 \%$ (рисунок 5), в то время как PSD -ритма ЭЭГ в локусе С3 уменьшается от $64 \pm 8 \text{ mV}^2/\text{Hz}$ до $51 \pm 14 \text{ mV}^2/\text{Hz}$, то-есть на $13 \pm 6 \%$ (рисунок 6).

Вместе с тем, стресс-индекс Баевского растет от $179 \pm 50 \text{ ед.}$ до $221 \pm 48 \text{ ед.}$, то есть на $51 \pm 19 \%$, а общая мощность вариабельности ритма сердца снижается от $3434 \pm 941 \text{ мсек}^2$ к $2196 \pm 562 \text{ мсек}^2$, то есть на $29 \pm 9 \%$, что в совокупности свидетельствует о сим-

патотоничесом смещении вегетативного баланса (рис. 7).

Известно, что указанные зоны ЭЭГ отражают биоэлектрическую активность лимбико-ретикулярного комплекса, который вместе с вегетативной нервной системой регулирует приспособительно-защитные системы организма и метаболизм.

Отмеченные изменения биоэлектрической активности мозга сопровождаются повышением уровня в плазме

крови тестостерона от $9,7 \pm 0,5$ до $12,5 \pm 0,7$ нМ/л, то есть на 29 ± 6 % (рисунок 8), при отсутствии закономерных изменений уровней других гормонов.

Индекс завершенности фагоцитоза нейтрофилами крови золотистого стафилококка (рисунок 9) растет от $33 \pm 1,5$ % до $51 \pm 1,3$ %, или на 57 ± 4 %, кишечной палочки — от $30 \pm 1,4$ % до $42 \pm 1,5$ %, или на 45 ± 7 %. Количество микробов, которые поглощает один фагоцит, увеличилось на 21 ± 8 %. Таким образом, имеет место активация фагоцитоза как грамположительных, так и грамотрицательных микробов. Вместе с тем, растет от $0,96 \pm 0,13$ до $1,42 \pm 0,12$ (прямая разность $+ 0,46 \pm 0,18$) лейкоцитарный индекс адаптации Поповича, который отражает состояние нейроэндокринно-иммунного комплекса [16,17].

Среди параметров метаболизма выявлено повышение активности амилазы плазмы от 58 ± 4 ед./л до 65 ± 3 ед./л, то есть на 16 ± 6 % (рис. 10). Учитывая то, что ее источником являются клетки поджелудочной железы, которые одновременно выделяют в кровь также протеолитические ферменты, есть основания для предположения, что в конечном итоге повышается, наряду с амилазой, также и протеолитическая активность мочи, что весьма благоприятно для профилактики образования белковой матрицы уrolитов.

Зато уровень в плазме холесте-

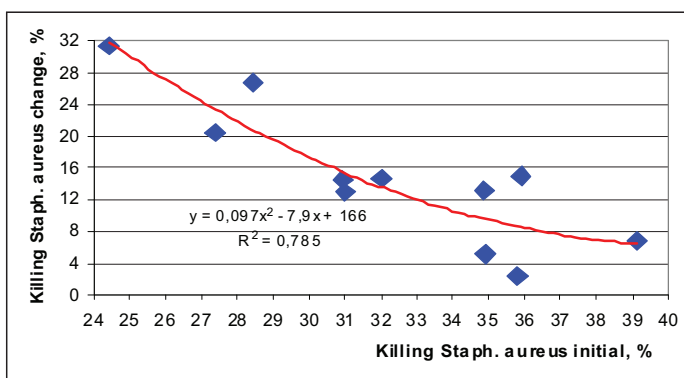


Рис. 9. Влияние электростимуляции на завершенность фагоцитоза нейтрофилами золотистого стафилококка.

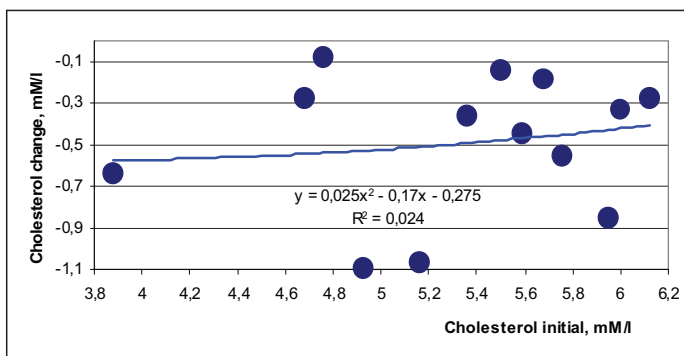


Рис. 10. Влияние электростимуляции на уровень холестерина плазмы.

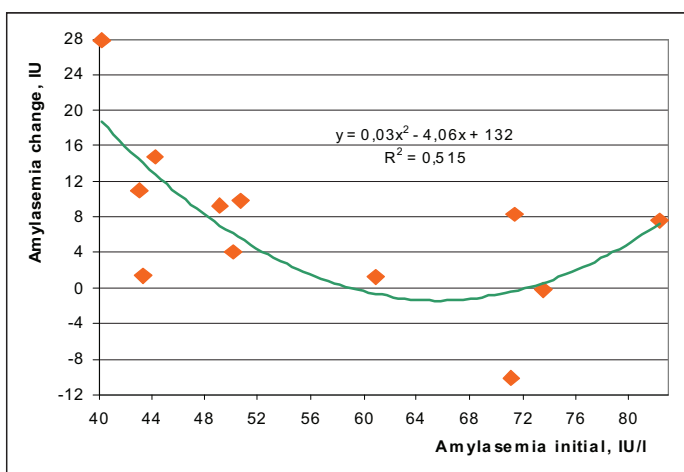


Рис. 11. Влияние электростимуляции на активность амилазы плазмы

на (рис. 11) снизился с $5,3 \pm 0,2$ мм/л до $4,8 \pm 0,2$ мм/л, или на $9,3 \pm 1,9$ %, что весьма благоприятно для профилактики атеросклероза.

Среди параметров газоразрядной визуализации констатировано увеличение площади свечения в левой проекции от $22,3 \pm 1,3$ до $23,6 \pm 1,0$ килопикселей, или на $9 \pm 4,9$ % (рис. 12).

Методом дискриминантного анализа (forward stepwise) выявлено 15 показателей, по совокупности которых состояние организма волонтеров до и после курса электростимуляции существенно отличается, что документируется квадратом расстояния Mahalanobis ($D^2_m = 134$; $F = 22$; $p < 10^{-4}$). Это дало возможность визуализировать персональные состояния каждого волонтера до и после курса электростимуляции (рисунок 13), которые разительно отличаются, правда, с определенными индивидуальными различиями, что вполне естественно.

По окончании клинических испытаний генератора VEB-1 были проведены испытания его соответствия Техническому регламенту безопасности согласно ДСТУ ІЕС 60204-1: 2004 [18]. Испытания проведены в ДВЦ ПОВ ДП “Харківстандартметрологія” г. Харьков.

Результаты испытаний показали, что разработанный генератор соответствует требованиям ДСТУ ІЕС 60204-1: 2004 и безопасен для применения в качестве низковольтного оборудования, используемого людьми.

Выводы

1. Показано, что для электростимуляции нервных центров человека наиболее эффективным является использование постоянного электрического тока, модулированного рабочей частотой нервного центра, на который проводится воздействие, методом частотного биения, которое должно соответствовать 32 гармонике частоты частотного биения

2. На основании проведенных исследований разработан генератор для электротерапии и стимуляции нервных центров человека VEB-1, в котором, для обеспечения эффекта частотного биения, сформировано два канала воздействия на пациента электрическим током для обеспечения эффекта частотного биения.
3. Проведены клинические испытания генератора VEB-1, показавшие его эффективность по 15 характеристическим показателям, отражающим состояние нейроэндокринно-иммунного комплекса и метаболизма практически здоровых мужчин.
4. Генератор VEB- соответствует Техническому регламенту безопасности согласно ДСТУ ІЕС 60204-1: 2004.

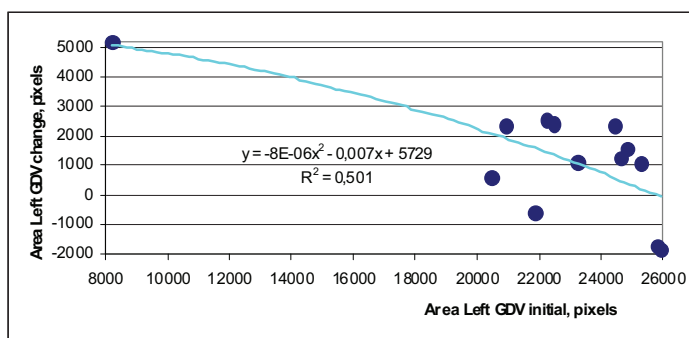


Рис. 12. Влияние электростимуляции на площадь газоразрядной визуализации в левой проекции.

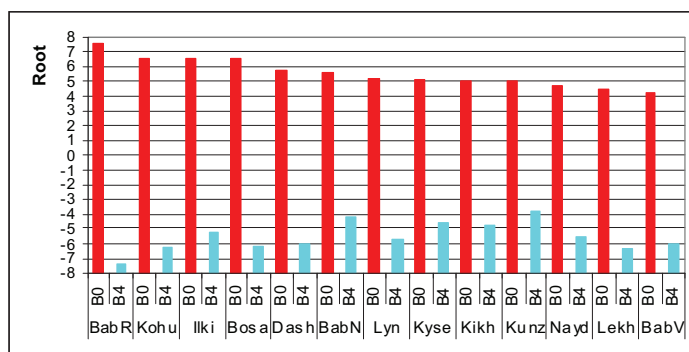


Рис. 13. Индивидуальные изменения под влиянием электростимуляции канонического дискриминантного корня

Литература

1. Курортология и физиотерапия, под ред. В. М. Боголюбова, т. 1, с. 380, М., 1985.
2. Powell, Joanna; David Pandyan; Malcolm Granat; Margart Cameron; David Stott (1999). "Electrical Stimulation of Wrist Extensors in Poststroke Hemiplegia". *Stroke: Journal of the American Heart Association* 30 (7): 1384–1389. Retrieved 11 May 2011.
3. Kern H, Carraro U, Adami N, Biral D, Hofer C, Forstner C, Мцдlin M, Vogelauer M, Pond A, Boncompagni S, Paolini C, Mayr W, Protasi F, Zampieri S (2010). "Home-based functional electrical stimulation rescues permanently denervated muscles in paraplegic patients with complete lower motor neuron lesion.". *Neurorehabil Neural Repair* 24 (8): 709–721.
4. Chantraine, Alex; Baribeault, Alain; Uebelhart, Daniel; Gremion, Gerald (1999). "Shoulder Pain and Dysfunction in Hemiplegia: Effects of Functional Electrical Stimulation". *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 80: 328–331.
5. Электронная аппаратура для стимуляции органов и тканей, под ред. Р. И. Утямышева и М. Враны, М., 1983.
6. Патент РФ «способ низкочастотной электромагнитной терапии и устройство для его осуществления» (Патент RU 2164424). 27.03.2001 Коноплев Сергей Петрович; Коноплева Татьяна Петровна <https://patents.google.com/patent/RU2164424C1/ru>.
7. Устройство для генерации магнитного поля с дублированной системой и устройством защиты от помех (патент ФРГ N 4238745, МКН 5 A 61 N 1/16, 2/04, 1994 г.).
8. Васильева Л. В., Горьковенко И. А. Низкочастотная электромагнитная терапия альтернатива антибиотикотерапии язвенных поражений желудочно-кишечного тракта Вестник новых медицинских технологий Выпуск № 2 / том XX / 2013 <http://cyberleninka.ru/article/n/nizkochastotnaya-elektromagnitnaya-terapiya-alternativa-antibiotikoterapii-yazvennyh-porazheniy-zheludochno-kishechnogo-trakta#ixzz4YIPenE84>.
9. Прибор импульсной электромагнитной терапии Журнал Вестник спортивных инноваций № 38. -2012.
10. Патент на полезную модель РФ № 101365 Сабухи Князь-оглы Шарифов Сергей Владимирович Соловьев публикация патента: 20.01.2011 <https://patents.google.com/patent/RU101365U1>,
11. Патент Украины на полезную модель № 49957 «портативный прибор для электротерапии и стимуляции», авторов Турчинова А.Н. и Волковинської А.А. Бюл. № 9, 11.05.2010.
12. Бабелюк Н.В., Бабелюк В.Є., Дубкова Г.І., Кіхтан В.В., Мусієнко В.Ю., Губицький В.Й., Добровольський Ю.Г., Корсунський І.Г., Ковбаснюк М.М., Королишин Т.А., Попович І.Л. Модуляція функціональних систем практично здорових чоловіків курсом електростимуляції. IX Міжнародний симпозиум «Актуальні проблеми біофізическої медицини». 12 — 15 травня 2016 року, м. Київ, 2016. -с. 10-11.
13. Бишоп Р., Колебания, пер. с англ., 3 изд. М., 1986, http://femto.com.ua/articles/part_1/0312.html
14. Винницкий А.С. Автономные радиосистемы. М., «Радио и связь», 1986, С.173-190/
15. Компьютерный электроэнцефалограф НЕЙРОКОМ [электронный ресурс] Паспортные данные. Режим доступа к паспортным данным на Компьютерный электроэнцефалограф НЕЙРОКОМ: <https://xai-medica.com/neurocom>.
16. Barylyak L.G., Malyuchkova R.V., Tolstanov O.B., Tymochko O.B., Hryvnak R.F., Uhryn M.R. Comparative estimation of informativeness of leucocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych // Медична гідрологія та реабілітація. — 2013. — 11, № 1. — Р. 5-20.
17. Лукович Ю. С. Нейроендокринно-імунний супровід діуретичного ефекту бальнеотерапії на курорті Трускавець / Ю. С. Лукович, А. І. Попович, М. М. Ковбаснюк, Т. А. Королишин, Л. Г. Барилляк, І. Л. Попович // Почки. — 2015. — № 2. — С. 7-14. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku_2015_2_4.
18. ДСТУ ІЕС 60204-1: 2004 [15]. Технические регламенты безопасности низко-

вольного электрического оборудования, утвержденного ПКМУ от 29.10.2009 г. № 1149 согласно ДСТУ EN 60204-1: 2004 [ISO IEC 60204-1: 2004. Technical safety regulations for low-voltage electrical equipment approved by PKMU dated 29.10.2009. No. 1149 according to ISO EN 60204-1: 2004].

References

1. Resorts and physiotherapy, ed. V. M. Bogolyubov, vol. 1, p. 380, M., 1985.
2. Powell, Joanna; David Pandyan; Malcolm Granat; Margart Cameron; David Stott (1999). "Electrical Stimulation of Wrist Extensors in Poststroke Hemiplegia". *Stroke: Journal of the American Heart Association* 30 (7): 1384-1389. Retrieved 11 May 2011.
3. Kern H, Carraro U, Adami N, Biral D, Hofer C, Forstner C, Мцдlin M, Vogelauer M, Pond A, Boncompagni S, Paolini C, Mayr W, Protasi F, Zampieri S (2010). "Home-based functional electrical stimulation rescues permanently denervated muscles in paraplegic patients with complete lower motor neuron lesions." *Neurorehabil Neural Repair* 24 (8): 709-721.
4. Chantraine, Alex; Baribeault, Alain; Uebelhart, Daniel; Gremion, Gerald (1999). "Shoulder Pain and Dysfunction in Hemiplegia: Effects of Functional Electrical Stimulation". *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 80: 328-331.
5. Electronic equipment for stimulation of organs and tissues, ed. R. I. Utymyshev and M. Vraný, M., 1983.
6. RF patent "Method of low-frequency electromagnetic therapy and a device for its implementation" (Patent RU 2164424). March 27, 2001 Konoplev Sergey Petrovich; Konopleva Tatyana Petrovna <https://patents.google.com/patent/RU2164424C1/en>.
7. Device for generating a magnetic field with a duplicate system and a device for protecting against interference (German Patent Application No. 4238745, MKH 5 A 61 N 1/16, 2/04, 1994).
8. Vasileva L.V., Gorkovenko I.A. Low Frequency Electromagnetic Therapy Alternative to Antibiotic Therapy for Ulcerative Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Journal of New Medical Technologies Issue No. 2 / Volume XX / 2013* <http://cyberleninka.ru/article/n/nizkochastotnaya-elektromagnitnaya-terapiya-alternativa-antibiotikoterapii-yazvennyh-porazheniy-zheludochno-kishechnogo-trakt#ixzz4YIPenE84>.
9. An instrument of pulsed electromagnetic therapy. *Journal of the Sport Innovation Herald* No. 38. -2012.
10. Patent for utility model of the Russian Federation No. 101365 Sabuhi Knyaz-oglu Sharifov Sergey Vladimirovich Solovyov publication of the patent: 01/21/2011 <https://patents.google.com/patent/RU101365U1>,
11. Patent of Ukraine for utility model No. 49957 "Portable device for electrotherapy and stimulation", authors A Turchinov. and Volkovinsky AA Bull № 9, 11.05.2010.
12. Babelyuk NV, Babelyuk VE, Dubkova GI, Kikhtan VV, Musienko V.Yu., Gubitsky V.Y., Dobrovolsky Yu.G., Korsunsky I.G., Kovbassnyuk MM, Korolishin T.A., Popovich I.L. Modulation of functional systems of practically healthy men by the course of electrostimulation. IX International Symposium "Actual problems of biophysical medicine". May 12-15, 2016, Kiev, 2016. 10-11.
13. Bishop R., Fluctuations, lane. with English, 3 ed. M., 1986, http://femto.com.ua/articles/part_1/0312.html
14. Vinnitsky AC. Stand-alone radio systems. M., "Radio and Communications", 1986, p. 173-190 /
15. Computer electroencephalograph NEUROKOM [electronic resource] Passport data Access to passport data on the Computer Electroencephalogram NEUROCK: <https://xai-medica.com/neurocom>.
16. Barylyak L.G., Malyuchkova R.V., Tolstanov O.B., Tymochko O.B., Hrynak R.F., Uhryn M.R. Comparative estimation of the in-formativity of the leucocyte index of adaptation by Garkavi and Popovych / *Medical hydrology and rehabilitation*. - 2013. - 11, № 1. - P. 5-20.
17. Lukovich Yu. S. Neuroendocrine-immune support of diuretic effect of balneotherapy in Truskavets / Yu. S. Lukovich, A. I. Popovich, M. M. Kovbasnyuk, T. A.

Korolishin, L. G. Barlyak, I. L. Popovich /
/ Kidneys. - 2015. - № 2. - P. 7-14. -
Access mode: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku_2015_2_4.

18. DSTU IES 60204-1: 2004 [15]. Technical regulations for the safety of low-voltage electrical equipment approved by the State Customs Committee of Ukraine dated October 29, 2009 # 1149 according to DSTU EN 60204-1: 2004 [ISO IES

60204-1: 2004. Technical safety regulations for low-voltage electrical equipment approved by PKMU dated 29.10. 2009 No. 1149 according to ISO EN 60204-1: 2004].

*Впервые поступила в редакцию 12.12.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 618.15-022.7-085

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2611222>

VAGINARY MICROFLORA SPECTRUM AT BACTERIAL VAGINOSIS OF DIFFERENT DEGREE

Gruzevskiy A.A.

Odessa National Medical University

СПЕКТР ВАГІНАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ВАГІНОЗІ РІЗНОГО СТУПЕНЯ

Грузевський О.А.

Одеський національний медичний університет

СПЕКТР ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ

Грузевский А. А.

Одесский национальный медицинский университет

118

Summary / Резюме

The prevalence of sexually transmitted diseases in recent years has been steadily increasing and is up to 60-65% among outpatient gynecological patients. At the same time, resident microbiota of the urogenital tract - conditionally pathogenic microorganisms, which include facultative anaerobic and obligate anaerobic opportunistic microorganisms. Aim - to study the etiological structure of pathogens of infectious processes of the urogenital tract. The study involved 298 women aged 16 to 64 years who turned to a gynecologist for a preventive examination or for pregravid preparation.

The results obtained are generally comparable with the data of other authors. The difference was more frequent detection in our studies with normozinoz *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* (81.1%) and *Eubacterium spp.* (69.8%) compared with the data of [2] - 30-38%. In addition, in our studies, the absolute number of conditionally pathogenic microorganisms did not exceed $10^{4.5}$, while a possible increase in their content was noted at normocenosis up to 10^5 and higher.

Key words: *bacterial vaginosis, hormonal regulation, dysbiosis*

Розповсюдженість венеричних захворювань в останні роки невпинно зростає і становить до 60-65% серед амбулаторних гінекологічних хворих. У той же час резидентна мікробіота мочеполової системи - умовно-патогенні мікроорганізми, що складаються з факультативно-анаеробних і облигаційних анаеробних умовно-патогенних мікроорганізмів. Мета роботи - вивчити етіологічну структуру збудників інфекційних процесів. У дослідженні прийняли участь 298 жінок у віці від 16 до 64 років, які звернулися до гінеколога для профілактичного огляду або прегравідарної підготовки.

Результати дослідження в цілому співвідносяться з даними інших авторів. Різниця полягає в більш частому виявленні в наших дослідженнях нормозиноза *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* (81,1%) і *Eubacterium spp.* (69,8%) у порівнянні з даними [2] - 30-38%. Крім того, в наших дослідженнях абсолютна кількість умовно-патогенних мікроорганізмів не перевищує 104,5, в той час як можливе збільшення їх вмісту відзначається при нормоценозах до 105 і вище.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, гормональна регуляція, дисбіоз

Распространенность венерических заболеваний в последние годы неуклонно растет и составляет до 60-65% среди амбулаторных гинекологических больных. В то же время резидентная микробиота мочеполовой системы - условно-патогенные микроорганизмы, в состав которых входят факультативно-анаэробные и облигатные анаэробные условно-патогенные микроорганизмы. Цель работы - изучить этиологическую структуру возбудителей инфекционных процессов мочеполового тракта. В исследовании приняли участие 298 женщин в возрасте от 16 до 64 лет, которые обратились к гинекологу для профилактического осмотра или прегравидарной подготовки.

Полученные результаты в целом сопоставимы с данными других авторов. Разница заключалась в более частом выявлении в наших исследованиях нормозиноза *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* (81,1%) и *Eubacterium spp.* (69,8%) по сравнению с данными [2] - 30-38%. Кроме того, в наших исследованиях абсолютное количество условно-патогенных микроорганизмов не превышало 104,5, в то время как возможное увеличение их содержания отмечалось при нормоценозах до 105 и выше.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, гормональная регуляция, дисбиоз

Topicality

The prevalence of sexually transmitted diseases in recent years has been steadily increasing and is up to 60-65% among outpatient gynecological patients [1]. At the same time, resident microbiota of the urogenital tract - conditionally pathogenic microorganisms, which include facultative anaerobic and obligate anaerobic opportunistic microorganisms [1-3]. At the same time, data on the etiological structure of pathogens of infectious processes have not been finally es-

tablished, which requires a comprehensive definition of the qualitative and quantitative spectrum of conditionally pathogenic microorganisms, as well as representatives of the normal flora in the vagina in women of reproductive age.

Aim - to study the etiological structure of pathogens of infectious processes of the urogenital tract.

Materials and methods

The study involved 298 women aged 16 to 64 years. The 1st group consisted

of 53 women aged from 18 to 52 years old who turned to a gynecologist for a preventive examination or for pregravid preparation. Clinical complaints, the patient data did not show, upon examination, pathological changes were not detected. The laboratory criterion for inclusion in this group was the value of the index of conditionally pathogenic microflora (ICPM) less than -3 cu. The 2nd and 3rd groups were women aged from 16 to 64 years old who turned to a gynecologist for the presence of an infectious-inflammatory process in the vagina of varying severity. The criterion for differentiating them into groups was ICPM, which was in the 2nd group from -3 to -1 u.e., and in the 3rd group - more than -1 in.e. The exclusion criterion was the detection in the vaginal discharge at least one of the unconditionally pathogenic microorganisms - *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, as well as the causative agents of herpes and syphilis. The study of the vaginal biocenosis was performed by the method of polymerase chain reaction (PCR) in real time using the Femoflor reagent kit and the DT-Lite detection amplifacator (NPF-DNA-Technology LLC) [2]. Material for the study was taken by scraping from the posterior side wall of the vagina. Quantitative results were expressed in genome equivalents per sample (GE / sample), the total bacterial mass (MBP), the number of lactobacilli and each group of opportunistic microorganisms were calculated. Statistical data processing was performed by methods of variation and correlation analyzes using the software package STATISTICA v.10, (StatSoft, Inc.).

Research results

The analysis of the obtained data allowed us to estimate the spectrum of the vaginal biocenosis in the 1st group as normocenosis. The MBP in these patients ranged from 7.0 to 8.0 lg GE / sample (median 7.7). The share of lactobacilli

ranged from 96.3% to 100.0%, the median - 98.7%. Of the optional anaerobic microorganisms, enterobacteria were found with a maximum frequency (98.1%), staphylo- and streptococci - 32.1% and 30.2% of cases, respectively. However, in quantitative terms, their content did not exceed $10^{4.7}$ (the median for enterobacteria is $10^{4.0}$; for staphylo and streptococci it is 0).

From obligate anaerobic microorganisms, *Mobiluncus spp.* prevailed + *Corynebacterium spp.* (81.1%) and *Eubacterium spp.* (69.8%). In quantitative terms, their content did not exceed 10^4 (the median for *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* $10^{2.2}$; for *Eubacterium spp.* - $10^{2.3}$). *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* - 35.8%; in quantitative terms, their content did not exceed $10^{3.9}$ (median - 0). *Atopobium vaginalis* (28.3%) and *Peptostreptococ spp.* were less common. (22.6%), even more rarely - *Megasphaera spp.* + *Veilonella spp.* + *Dialister spp.* and *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.* - 15.1% of cases, respectively. The content of all these microorganisms did not exceed $10^{3.6}$, the median - 0. Microorganisms of the species *Sneathia spp.* + *Lep-totrihia spp.* + *Fusobacterium spp.* in patients of the 1st group did not occur.

Ureaplasma urealiticum + *parvum* was found in 37.7% of cases (maximum content $10^{4.6}$; median - 0), while *Mycoplasma hominis* + *genitalium* did not occur in patients of the 1st group. Yeast-like fungi were encountered quite often - in 84.9% of cases and also in relatively small amounts (up to $10^{4.4}$, median - 3.2), although it should be noted that 75% of women in the 1st group had more than 10^3 .

The results obtained are generally comparable with the data of other authors. [2]. The difference was more frequent detection in our studies with normozinoz *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.*

(81.1%) and *Eubacterium spp.* (69.8%) compared with the data of [2] - 30-38%. In addition, in our studies, the absolute number of conditionally pathogenic microorganisms did not exceed $10^{4.5}$, while a possible increase in their content was noted at normocenosis up to 10^5 and higher. [2].

In patients of the 2nd group ICPM was in the range from -3 to -1 lg GE / sample, which allowed them to determine the I degree imbalance. MBP ranged from 6.0 to 8.0 lg GE / sample (median 7.7). The share of lactobacilli ranged from 73.1% to 99.4%, the median - 95.0%. MBP in the 2nd group was 1.8% lower than in the 1st group ($p < 0.05$). In quantitative terms, the amount of *Lactobacillus spp.* (8.0%; $p < 0.05$) with an increase in almost all conditionally pathogenic microorganisms. Accordingly, the rate of normobiota (RNB), which is calculated as the difference in MBP and the number of lactobacilli, was higher in the 2nd group than in the 1st group (respectively, 0.1 and 0.6 lg GE / sample). Among the optional anaerobic microorganisms, enterobacteria were found with a maximum frequency (98.4%), staphylo- and streptococci - in 34.4% and 28.1% of cases, respectively. The number of enterobacteria was significantly higher (by 36.9%; $p < 0.05$) than in the 1-1 group. At the same time, in all cases their absolute amount was greater than 10^4 (the median for enterobacteria was 5.2 lg GE / sample). From obligate anaerobic microorganisms, as well as in the 1st group, *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* (87.5%) and *Eubacterium spp.* (79.7%); in quantitative terms, their content was higher than in the 1st group (by 54.3% and 78.0%, respectively; $p < 0.05$ in both cases). Median for *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* amounted to $10^{3.3}$; for *Eubacterium spp.* - $10^{3.5}$. As in the 1st group, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* - 53.1%; in quantitative terms,

their content exceeded 10^4 in 22.7% of women. Compared with the indicator in the 1st group, it increased by 137.3% ($p < 0.05$). Frequencies of *Atopobium vaginalis* and *Peptostreptococ spp.* did not change, despite the fact that their absolute content increased, especially the latter (by 134.9%; $p < 0.05$). Also increased the frequency of occurrence of *Megasphaera spp.* + *Veilonella spp.* + *Dialister spp.* and *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.* - respectively, up to 26.6% and 29.7% of cases, which was statistically significant compared with the 1st group (by 76.1% and 96.7%, respectively; $p < 0.05$ for both cases). In contrast to the 1st group, microorganisms of the species *Sneathia spp.* appeared in the 2nd. + *Leptotrihia spp.* + *Fusobacterium spp.* They were detected in 12.5% of cases in an amount of less than 10^4 . *Ureaplasma urealiticum* + *parvum* was found in 39.8% of cases, while in 26.6% of patients their content exceeded 10^4 . In the 2nd group, the appearance in 8.0% of cases of *Mycoplasma hominis* + *genitalium* and the number up to 10^3 was noted. Yeast-like fungi were found with approximately the same frequency as in the 1st group (92.2%) of cases and in small quantities (only in 6% of women above 10^4). Differences of the 2nd group were a decrease in the volume of exchange rate, the number of lactobacilli with an increase in the incidence and the content of conditionally pathogenic microflora. Compared with normocenosis, representatives of *Sneathia spp.* *Leptotrihia spp.* + *Fusobacterium spp.* and *Mycoplasma hominis* + *genitalium*.

In the 3rd group, the changes characteristic for the 2nd group were even more pronounced. ICPM was more than -1 lg GE / sample, which allowed to diagnose II degree imbalance. There was a more pronounced decrease in MBP, which was less than in the 1st group by 12.5% and less than in the 2nd group - by 10.9%

($p < 0.05$ in both cases). The number of lactobacteria drastically decreased, the share of which ranged from 0 to 98.6%, while the amount of lactobacteria was below 20% in 6.0%, from 20% to 90% in 65.0% and in more than 90% in 29% patients of this group. The magnitude of the MBP varied from 4.5 to 8.0 lg GE / sample (median 7.5). The average number of lactobacilli decreased by 35.1% compared with the 1st group and by 29.4% compared with the 2nd ($p < 0.05$ in both cases) with an even greater increase in the number of opportunistic microorganisms. Accordingly, the RNB was 1.8 lg EG / sample (exceeded that in the 1st group by 15.5 times and in the 2nd group by 3.1 times; $p < 0.05$ in both cases). Among the optional anaerobic microorganisms, enterobacteria were found with a maximum frequency (99.1%), staphylo- and streptococci - in 35.0% and 39.3% of cases, respectively. In the majority of patients (95.7%) their absolute amount was greater than 10^4 (median for enterobacteria 5.1 lg GE / sample). In the 3rd group, the number of streptococci was significantly higher - it exceeded that in the 1st and 2nd groups, respectively, by 81.8% and 71.8% ($p < 0.05$ in both cases).

The frequency of distribution of obligate anaerobic microorganisms was 31.3%, which was significantly higher than in the 1st group (1.6 times). As in the other groups, *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* (84.6%) and *Eubacterium spp.* (82.9%). In quantitative terms, their content was higher than in the 1st group (respectively, by 58.1% and 125.5%; $p < 0.05$ in both cases). The number of *Eubacterium spp.* exceeded the indicator of not only the 1st group, but also the 2nd (by 26.7%; $p < 0.05$). Median for *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* amounted to $10^{3.2}$; for *Eubacterium spp.* - $10^{3.5}$).

As in the other groups, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* - 69.2%; in quantitative terms,

their content exceeded 10^4 in 59.8% of women, and compared to the indicator in the 1st group was higher by 4.3 times, and compared to the indicators of the 2nd group - by 1.8 times ($p < 0.05$ in both cases). In the 3rd group, the frequency of occurrence of *Atopobium vaginalis* and *Peptostreptococ spp.* compared with other groups was significantly higher. Thus, their frequency exceeded that in the 2nd group, respectively, 2.0 and 1.2 times ($p < 0.05$ in both cases). Their content was significantly higher (in comparison with the 1st group, respectively, by 4.8 times and by 3.6 times; $p < 0.05$ in both cases). The content of *Atopobium vaginalis* exceeded 10^4 in 33.3% of women, and *Peptostreptococ spp.* - at 22.2%. Content *Megasphaera spp.* + *Veilonella spp.* + *Dialister spp.* exceeded that not only in the 1st, but also in the 2nd group (2.6 times; $p < 0.05$). In 39.3% of women, their absolute content exceeded 10^4 . In the 3rd group, the frequency of detection of *Sneathia spp.* + *Leptotrihia spp.* + *Fusobacterium spp.* was statistically significantly higher than in the 2nd group and reached 23.1%. In 18.8% of women their content exceeded 10^4 . *Ureaplasma urealiticum* + *parvum* was found in 45.3% of cases, in 34.2% of women their content exceeded 10^4 . In addition, their absolute content was statistically significantly higher than that in the 1st (1.9 times) and 2nd (1.3 times) groups. The appearance of *Mycoplasma hominis* + *genitalium* in the 3rd group was observed in 11.1% of cases, while above 10^4 their content was in 6.8% of women. Yeast-like fungi were found with the same frequency as in other groups (80.3% of cases). У 10.3% of women, their number exceeded 10^4 . Differences of the 3rd group were an even greater decrease in the volume of exchange rate, the number of lactobacilli with an increase in streptococci and obligate anaerobes.

Литература

1. Мавзютов А.Р. Бактериальный вагиноз:

- этиопатогенетические аспекты / А.Р. Мавзютов, К.Р. Бондаренко, В.М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2007, № 6 (33). – С. 93-100.
2. Фемофлор: исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени: метод. пособие для лаборантов / сост.: М.Н. Болдырева, А.Е. Донников, Л.В. Тумбинская // Институт иммунологии ФМБА России. – М., 2010. – 42 с.
3. Ravel J. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis / J. Ravel, R.M. Brotman, P. Gajer // Microbiome. – 2013. – 2;1(1):29. – P. 1-29.
- Bondarenko // ZhMEI. – 2007, № 6 (33). – S. 93-100. (in Russian)
2. Femoflor: issledovaniye biotsenoza urogenital'nogo trakta u zhenshchin metodom PCSR s detektsiyey rezul'tatov v rezhime real'nogo vremeni: metod. posobiye dlya laborantov / sost.: M.N. Boldyreva, A.Ye. Donnikov, L.V. Tumbinskaya // Institut immunologii FMBA Rossii. – M., 2010. – 42 s. (in Russian)
3. Ravel J. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis / J. Ravel, R.M. Brotman, P. Gajer // Microbiome. – 2013. – 2;1(1):29. – P. 1-29.

References

1. Mavzyutov A.R. Bakterial'nyy vaginoz: etiopatogeneticheskiye aspekty / A.R. Mavzyutov, K.R. Bondarenko, V.M.

*Впервые поступила в редакцию 18.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 618.3/7-06: 618.14-006.36-089.844

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2611903>

ВПЛИВ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ МІОМИ МАТКИ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ

Железов Д.М., Салех О.С.

Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології №1

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Железов Д.М., Салех А.С.

Одесский национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1

THE PREVALENCE OF PREGNANCY AT THE MEMBRANESHIP IN ANAMNESIS

Zhelezov D.M., Salekh O.S.

Odessa National Medical University, Department of obstetrics and gynecology №1

Резюме/Summary

Nowdays the combination of uterine myomas and pregnancy is an urgent problem due to the increased frequency of this pathology, “rejuvenation” and the negative influence of uterine myomas on the reproductive potential of women, pregnancy and labor.

Conservative myomectomy is the choice of surgery when the main goal in the

treatment of myoma is to preserve the female reproductive function.

The authors conducted a study aimed to evaluate the clinical course of pregnancy in women who had a history of conservative myomectomy. The data of the conducted research testify that conservative myomectomy in history did not lead to increase complications during pregnancy in comparison with conservative treatment of uterine fibroids.

Key words: pregnancy, conservative myomectomy, uterine myoma.

Поєднання міоми матки та вагітності, на сьогоднішній день є актуальною проблемою що зумовлено зростанням частоти даної патології, її «омолодженням» та негативним впливом міоми матки на репродуктивний потенціал жінок, перебіг вагітності та пологів.

Консервативна міомектомія є операцією вибору, коли основним завданням при лікуванні міоми є збереження репродуктивної функції жінки.

Авторами проведено дослідження, метою якого було вивчення клінічного перебігу вагітності у жінок, які перенесли консервативну міомектомію в анамнезі. Дані проведеного дослідження свідчать про, що консервативна міомектомія в анамнезі не призвела до збільшення ускладнень у перебізі вагітності у порівненні з консервативним лікуванням міоми матки.

Ключові слова: вагітність, консервативна міомектомія, міома матки.

Сочетание миомы матки и беременности на сегодняшний день является актуальной проблемой, что обусловлено ростом частоты данной патологии, ее «омоложением» и отрицательным влиянием миомы матки на репродуктивный потенциал женщин, течение беременности и родов.

Консервативная миомэктомия является операцией выбора, когда основной задачей при лечении миомы является сохранение репродуктивной функции женщины.

Авторами проведено исследование, целью которого было изучение клинического течения беременности у женщин, перенесших консервативную миомэктомию в анамнезе. Данные проведенного исследования свидетельствуют, что консервативная миомектомия в анамнезе привела к увеличению осложнений в течении беременности в сравнении с консервативным лечением миомы матки.

Ключевые слова: беременность, консервативная миомэктомия, миома матки.

На сьогоднішній день поєднання міоми матки та вагітності набуло особливої актуальності, що зумовлено зростанням частоти даної патології [1], а також її негативним впливом на перебіг вагітності та пологів [2,3].

Міома матки є доброякісною меноклональною пухлиною, яка утворена міометрієм з різним співвідношенням м'язового та сполучнотканинного компоненту [4]. Частота міоми матки, за

даними багатьох джерел, коливається від 20 до 50 % жінок [5,6]; серед жінок репродуктивного віку вона складає 30 % [7,8].

Сучасні уявлення про патогенез міоми матки включає широкий спектр механізмів виникнення й розвитку доброякісної проліферації м'язових волокон. При цьому єдиного уявлення щодо етіології міоми матки не сформувалось.

В наш час виділяють основні тригерні фактори, такі як механічна травматизація матки (внаслідок абортів, пологів, оперативних втручань), інфекційно-запальний та хімічний вплив [9]. До факторів ризику розвитку міоми матки традиційно відносять пізні менархе, надмірні та болючі менструації, високу частоту медичних абортів, наявність в анамнезі оперативних втручань, а також екстрагенітальної патології, особливо шлунково-кишкові, ендокринні, серцево-судинні порушення [10].

У зв'язку з «омолодженням» даної патології й негативним впливом міоми матки на репродуктивний потенціал жінок, перебіг вагітності та пологів, стан новонароджених [11], з'являється низка проблем при реалізації дітородної функції жінки й при виборі стратегії та тактики ведення вагітності у жінок з даною патологією. Найбільш ефективним методом лікування міоми матки залишається хірургічний, тому в наш час все більшої цінності набувають органозберігаючі операції при міомі матки [12; 13].

Серед органозберігаючих операцій при міомі матки найбільшу популярність має консервативна міомектомія. Протягом останніх років продовжують постійно вдосконалюватись й набирати популярність альтернативні хірургічні лікувальні методи, а саме емболізація маткових артерій (ЕМА), резектоскопічне видалення субмукозних вузлів, фокусна ультразвукова абляція міоматозних вузлів, міолізис, кріо-міолізис [14].

При виборі того чи іншого хірургічного методу лікування міоми матки слід пам'ятати про репродуктивні плани пацієнтки [6,15].

Консервативна міомектомія є операцією вибору, коли основним завданням при лікуванні міоми є збереження репродуктивної функції жінки. Показан-

ня до консервативної міомектомії визначаються наявністю симптомів міоми матки, розмірів пухлини, бажанням зберегти матку та покращити репродуктивну функцію [16,14].

В залежності від показань консервативна міомектомія може бути виконана вагінальним, трансцервікальним, лапароскопічним або лапаротомним доступом [17].

При виконанні реконструктивно-пластичних операцій при міомі матки у молодих пацієнток з нереалізованою репродуктивною функцією важливо дотримуватись принципів мінімально травматичної хірургії. Мікрохірургічна техніка попереджує кровотечі, утворення спайок і післяопераційні ускладнення [14]. Однак, ведення вагітності а також вибір способу розродження у жінок з рубцем на матці є складним завданням і потребує від лікарів особливої уваги та високого професіоналізму.

Контингенти та методи

На базі ООПЦ (м. Одеса) у 2007-2017 році було проведено дослідження мета, якого полягала у вивченні клінічного перебігу вагітності у жінок, які перенесли консервативну міомектомію в анамнезі. Нами було проведено нагляд за перебігом вагітності у 100 жінок з 6-7 тижня вагітності. Середній вік жінок складав $31,1 \pm 1,1$ років. Вагітних було розділено на дві групи:

I група — 52 вагітні після консервативної міомектомії в анамнезі;

II група — 48 вагітних, які лікувались консервативно із застосуванням гормональних засобів.

При видаленні субсерозного або інтерстиціального вузла проводили поперечний перетин серозної оболонки до тканини міоми довжиною $2/3$ діаметра вузла. Після виділення міоматозного вузла на його ложе поперемінно з обох сторін накладали гемостатичні м'язово-м'язові шви та відновлювали

серозний покров матки за допомогою серозно-серозних швів поверх яких накладали гемостатичні П-подібні шви. У післяопераційному періоді проводили ранню активізацію хворих, застосовували з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень компресійний трикотаж I класу компресії та позиціонування кінцівок. У перший менструальний цикл після проведеної міомектомії у пацієнок I групи та у пацієнок II групи застосовували агоністи релізіну гормону, загальна тривалість застосування препаратів склала 3 місяці, після чого хворих переводили на комбіновані оральні контрацептиви (КОК) на три місяці з наступним переходом на контрацептивний режим до планової вагітності. Стан медикаментозної аменореї зберігали протягом 6-7 місяців. Для профілактики рецидивів міоми.

Обсяг обстеження під час вагітності та при наявності показів оперативне розродження жінок обох клінічних груп здійснювалось шляхом кесаревого розтину (КР) відповідно до вимог діючого наказу МОЗ України від 27.12.2011 року № 977 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»».

Визначали кількість ускладнень вагітності та пологів у різних клінічних групах.

Статистична обробка проводилася методами дисперсійного та кореляційного аналізу із використанням програмного забезпечення Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США).

Результати дослідження

За даними УЗД, проведеного в III триместрі плацента розташовувалася по передній стінці у вагітних I групи у 33 (64,3 %) та у II групі 26 (53,3 %), по задній стінці — у 12 (21,4 %) та 14 (30,0 %), у ділянці дна — у 7 (14,3 %) та у 8

(16,7 %) відповідно. В одному випадку у вагітної з I групи відзначалася низька плацентация, випадків центрального передлежання плаценти не було. Гіперплазія плаценти зустрічалася у кожній третій жінки в обох групах спостереження (відповідно 32,1 % та 33,3 %). Гіпоплазія плаценти, кальциноз, деструктивні зміни в плаценті спостерігалися в 26 (50 %) і 26 (53,3 %) відповідно. Наявність цих змін трактувалася як прояв дисфункції.

Помірне маловоддя спостерігалося в I групі у 15 жінок (28,6 %), а у II групі — у 16 (33,3 %). Багатоводдя мало місце у 9 (17,8 %) і 10 (20,0 %) випадках відповідно. Частота прееклампсії у групах порівняння склала відповідно 6 (10,7 %) та 6 (13,3 %). Залізодефіцитна анемія виникала у 20 (39,3 %) та у 21 (43,3 %) випадків.

В обох клінічних групах плід знаходився у головному передлежанні. Оперативне розродження виконане у 45 (85,7 %) жінок I групи та 42 (86,7 %) — II групи. Основними показаннями до ургентного кесаревого розтину в I групі були: неспроможність рубця на матці; первинна слабкість пологової діяльності, що не піддавалася медикаментозному лікуванню, передчасний розрив плодових оболонок, дистоція шийки матки, клінічно вузький таз. В II групі показання до кесаркво розтину були: механічна перешкода проходження плоду через пологові шляхи, первинна слабкість пологової діяльності, яка не піддавалася медикаментозному лікуванню, тяжка прееклампсія та показання екстрагенітального характеру.

Середня тривалість перебування в стаціонарі у жінок обох груп практично не відрізнялась та становила ($7,3 \pm 0,3$) та ($7,2 \pm 0,2$ ліжко-дня відповідно ($p > 0,05$)).

Висновки

1. Поєднання міоми матки та вагіт-

- ності є актуальною проблемою, що зумовлено зростанням частоти даної патології у жінок репродуктивного віку, а також її можливим негативним впливом на перебіг вагітності та пологів.
2. Найбільш ефективним методом лікування міоми матки є хірургічний, а тому усе більшої цінності набувають органозберігаючі операції при міомі матки, а саме консервативна міомектомія.
 3. Дані проведеного дослідження свідчать про те, що консервативна міомектомія в анамнезі не призвела до збільшення ускладнень у перемізі вагітності у порівнянні з консервативним лікуванням міоми матки.
- Література**
1. Фролова И.И. Лейомиома матки: морфология и вопросы этиопатогенеза / И.И. Фролова // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. — 2014. — Т. 3, № 4. — С. 76–79.
 2. Вихляева Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки / Е.М. Вихляева // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 2014. — № 3. — С. 21–23.
 3. Адамян Л.В. Влияние объема и доступа при гистеректомии на психоэмоциональное состояние женщин / Л.В. Адамян, С.И. Аскольская, Т.А. Кудрякова и др. // Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — М., 2015. — С. 178–186
 4. Феофилова М.А. Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функцией женщин (обзор литературы) / М.А. Феофилова, Е.И. Томарева, Д.В. Евдокимова // Вестник новых медицинских технологий. — 2017. — Т. 24, № 4. — С. 249–260.
 5. Su W.H. Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas / W.H. Su, We.L. Lee. M.H. Cheng // Journal of the Chinese Medical Association. — 2012. — Vol. 75. — P. 487-493.
 6. Сидорова И.С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, М.Б. Фгуув и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2012. — №4. — С. 22-28.
 7. Vines A.I. The association between self-reported major life events and the presence of uterine fibroids / A.I. Vines, M. Та, D.A. Esserman // Women's Health Issues. — 2010. — Vol. 20. — P. 294-298
 8. Wise L. Lifetime abuse victimization and risk of uterine leiomyomata in black women / L. Wise, J.R. Palmer, L. Rosenberg // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 208. — P. 272.
 9. Буянова С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С.А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — Т.8. — №6. — С. 45-50.
 10. Буянова С.Н. Современные аспекты роста миомы матки. / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — Т. 12. — № 4. — С. 42-48.
 11. Можейко Л.Ф. Исходы беременности и родов у женщин с миомой матки / Л.Ф. Можейко, М.Л. Лапотко, В. Карбанович // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — №5. — С. 389-391.
 12. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева. — М.: МЕД — пресс-информ, 2004. — 400 с
 13. Коротких И.Н. Оценка репродуктивного здоровья женщин после консервативной миомэктомии / И.Н. Коротких, И.Ю. Кураносова // Журнал теоретической и практической медицины. — 2007. — Т. 5. — № 1. — С. 113–114.
 14. Климанов А.Ю. Опыт лапароскопического органосохраняющего лечения при миоме матки / А.Ю. Климанов, А.А. Дубинин, М.Т. Тугушев // Проблемы репродукции. — 2009. — Специальный выпуск. — С. 107.
 15. Chang K.M.. Fertility and pregnancy outcomes after uterine artery occlusion with or without myomectomy. / K.M.

- Chang, M.J. Chen, M.H. Lee // Taiwan J Obstet Gynecol. — 2012. — Vol.51 (3). — P.331-335.
16. Ищенко А.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. — М.: Издательство дом Видар, 2010. — 6 — 9; 19 — 27 с.
17. Линде В.А. Миома матки и миомэктомия / В. А. Линде, М. С. Добровольский, Н. Н. Волков // — М., 2010. — С. 96.
- References**
1. Frolova I.I. Uterine leiomyomas: morphology and etiopathogenesis. / I.I. Frolova // Issues of obstetrics, gynecology and perinatology. — 2014. — Т. 3, № 4. — P. 76-79.
 2. Vikhlyayeva E. M. The *strategy and tactics of managing patients with uterine myoma* / E.M. Vikhlyayeva // Bulletin of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists. — 2014. — № 3. — P. 21-23.
 3. Adamyan L.V. The impact of volume and access during hysterectomy on the psycho-emotional state of women / L.V. Adamyan, S.I. Askolskaya, T.A. Kudryakova et al. // Laparoscope and hysteroscopy in the diagnosis and treatment of gynecological diseases. — М., 2015. — P. 178-186.
 4. Feofilova M.A. Etiology and pathogenesis of uterine fibroids, its relationship with the state of health and the reproductive function of women (literature review) / M.A. Feofilova, Ye.I. Tomareva, D.V. Yevdokimova // Bulletin of new medical technologies. — 2017. — Т. 24, №4. — P. 249-260.
 5. Su W.H. Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas / W.H. Su, We.L. Lee, M.H. Cheng // Journal of the Chinese Medical Association. — 2012. — Vol. 75. — P. 487-493.
 6. Sidorova I.S. The current state of the issue of the pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of uterine fibroids in women of reproductive age / I.S. Sidorova, A.L. Unanyan, M.B. Fguuv // Obstetrics, gynecology and reproduction. — 2012. — № 4. — P. 22-28.
 7. Vines A.I. The association between self-reported major life events and the presence of uterine fibroids / A.I. Vines, M. Ta, D.A. Esserman // Women's Health Issues. — 2010. — Vol. 20. — P. 294-298
 8. Wise L. Lifetime abuse victimization and risk of uterine leiomyomata in black women / L. Wise, J.R. Palmer, L. Rosenberg // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 208. — P. 272.
 9. Buyanova S.N. Modern ideas about the etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine fibroids / S.N. Buyanova, M.V. Mgeliashvili, S.A. Petrakova // Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. — 2008. — Т.8. — №6. — P. 45-50.
 10. Buyanova S.N. Modern aspects of the growth of uterine fibroids / S.N. Buyanova, N.V. Yudina // Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. — 2012. — Т. 12. — № 4. — P. 42-48.
 11. Mozheyko L.F. Based on pregnancy and childbirth in women with uterine myoma / L.F. Mozheyko, M.L. Lapotko // Reproductive health. Eastern Europe. — 2012. — №5. — p. 389-391.
 12. Vikhlyayeva E.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma / E.M. Vikhlyayeva — М.: MED — press-inform, 2004. — 400 p.
 13. Korotkikh I.N. Evaluation of women's reproductive health after conservative myomectomy / I.N. Korotkikh, I.Yu. Kuranosova // Journal of theoretical and practical medicine. — 2007. — Т. 5. — № 1. — P. 113—114.
 14. Klimanov A Yu. Experience of laparoscopic organ preservation treatment for uterine myoma / A.Yu. Klimanov, A.A. Dubinin, M.T. Tugushev // Reproduction problems. — 2009.- Special Edition. — P. 107.
 15. Chang K.M.. Fertility and pregnancy outcomes after uterine artery occlusion with or without myomectomy. / K.M. Chang, M.J. Chen, M.H. Lee // Taiwan J Obstet Gynecol. — 2012. — Vol.51 (3). — P. 331-335.
 16. Ishchenko A.I. Uterine myoma: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment / A. I. Ishchenko, M. A Botvin, V. I. Lanchinsky. — М.: Publishing House Vidar, 2010. — 6-9, 19-27 p.
 17. Linde V.A. Uterine myoma and myomectomy / V. A. Linde, M. S. Dobrovolsky, N. N. Volkov // — М., 2010. — P. 96.

Впервые поступила в редакцию 12.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.379-008.61-06

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612894>

СТРУКТУРА УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЙОГО ТЯЖКОСТІ

Зяблицев¹ С.В., Чернобривцев¹ О.П., Зяблицева² М.В.

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Медичний центр «Ilaya Family Комфорт Таун», Київ, Україна

СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ТЯЖЕСТИ

Зяблицев¹ С.В., Чернобривцев¹ А.П., Зяблицева² М.В.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев,
Украина

²Медичний центр «Ilaya Family Комфорт Таун», Киев, Украина

THE STRUCTURE OF COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES, DEPENDING ON ITS SEVERITY

Ziablytsev¹ S.V., Chernobrytsev¹ O.P., Ziablitseva² M.V.

¹Natsionalny Medical University Bogomoltsya, Kiev, Ukraine

²Medical Center "Ilaya Family Comfort Town", Kiev, Ukraine

Aim: To establish the presence and severity of complications related to endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus (DM2T) patients.

Material and methods. The study involved 152 patients with type 2 diabetes. Patients were between the ages of 34 and 80 years, on average 53.9 ± 8.4 years. Women were 95 (62.5 %), men — 57 (37.5 %). 1 degree of severity was not detected in any patient, 2nd degree — in 120 (78,9 %) and 3 degree — in 32 (21,1 %) patients. Patients with 2 degrees of severity were divided into 2 groups: 1st patient — 57 (37.5 %) patients and 2nd — 63 (41.4 %) patients with diabetes compensation. Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) was used to statistically process the data obtained.

Results and discussion. Patients with a severe degree of CD2T (Group 3) were 6 years older and longer (8.5 years old) were ill: the duration of the disease in them was 13.5 years, while in the 1st and 2nd groups of 5,0 years ($p < 0.001$). The original index of severity of the disease (ISD) is proposed, the magnitude of which clearly reflects the severity of DM2T: it directly depends directly on the total degree of severity of diabetic complications present in the patient, up — to his age.

The most frequent complication was sensory polyneuropathy, which was detected in 88.1 % of patients. The prevalence of nephropathy (84.2 %) and retinopathy (78.3 %) was also high. Arterial hypertension was found in 46.7 % of patients, and nephropathy — 21.0 %. In groups, the frequencies of retinopathy ($p = 5.8e-04$), nephropathy by albuminuria ($p = 0.032$), angiopathy of tender extremities ($p < 0.001$) and arterial hypertension ($p = 0.004$) differed significantly.

Conclusions. The study found the presence and severity of the complications of type 2 diabetes in patients, depending on the severity of the disease.

Key words: *diabetes mellitus type 2, complications, severity.*

Мета роботи: встановити наявність та ступінь тяжкості ускладнень, що мають відношення до ендотеліальної дисфункції у стаціонарних хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріал і методи: До дослідження залучено 152 хворих з ЦД 2 типу. Пацієнти були у віці від 34 до 80 років, у середньому $53,9 \pm 8,4$ років. Жінок було 95 (62,5 %), чоловіків — 57 (37,5 %). 1 ступінь тяжкості не була виявлена у жодного пацієнта, 2 ступінь — у 120 (78,9 %) та 3 ступінь — у 32 (21,1 %) хворих. Хворих із 2 ступенем тяжкості було розподілено на 2 групи: 1-у — 57 (37,5 %) хворих та 2-у — 63 (41,4 %) хворих за наявності компенсації діабету. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результати та обговорення: Хворі з тяжким ступенем ЦД2Т (3-я група) були на 6 років старшими та довше (на 8,5 років) хворіли: тривалість захворювання у них склала 13,5 років, тоді як у 1-й і 2-й групах по 5,0 років ($p < 0,001$). Запропоновано оригінальний індекс тяжкості хвороби (ИТХ), величина якого чітко відображає ступінь тяжкості ЦД2Т: прямо залежить від

сумарної ступені тяжкості діабетичних ускладнень, наявних у пацієнта, до його віку. Найчастішим ускладненням була сенсорна полінейропатія, яка була виявлена у 88,1 % хворих. Також високою була розповсюдженість нефропатії (84,2 %) та ретинопатії (78,3 %). Артеріальна гіпертензія була виявлена у 46,7 % хворих, а нефропатія — у 21,0 %. По групах значуще відрізнялися частоти розподілу ретинопатії ($p = 5,8e-04$), нефропатії за альбумінурією ($p = 0,032$), ангіопатії нижніх кінцівок ($p < 0,001$) та артеріальної гіпертензії ($p = 0,004$).

Висновки: Дослідження встановило наявність та ступінь тяжкості ускладнень ЦД 2 типу у хворих у залежності від тяжкості захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ускладнення, тяжкість.

Цель работы: установить наличие и степень тяжести осложнений, имеющих отношение к эндотелиальной дисфункции у стационарных больных сахарным диабетом 2 типа (СД2Т).

Материал и методы. К исследованию привлечены данные 152 больных с СД2Т, в возрасте от 34 до 80 лет, в среднем $53,9 \pm 8,4$ года. Женщин было 95 (62,5 %), мужчин — 57 (37,5 %). 1 степень тяжести не была выявлена ни у одного пациента, 2 степень — у 120 (78,9 %) и 3 степень — у 32 (21,1 %) больных. Больных с 2 степенью тяжести были разделены на две группы: 1-я — 57 (37,5 %) больных и 2-я — 63 (41,4 %) больных по наличию компенсации диабета. Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результаты и обсуждение. Больные с тяжелой степенью ЦД2Т (3-я группа) были на 6 лет старше и дольше (на 8,5 года) болели: продолжительность заболевания у них составила 13,5 лет, тогда как в 1-й и 2-й группах по 5,0 лет ($p < 0,001$). Предложен оригинальный индекс тяжести болезни (ИТХ), величина которого четко отражает степень тяжести ЦД2Т: напрямую зависит от суммарной степени тяжести диабетических осложнений, имеющих у пациента, к его возрасту. Наиболее частым осложнением была сенсорная полинейропатия, которая была обнаружена у 88,1 % больных. Также высокой была распространенность нефропатии (84,2 %) и ретинопатии (78,3 %). Артериальная гипертензия была

обнаружена у 46,7 % больных, а нефропатия — у 21,0 %. По группам значимое отличались частоты распределения ретинопатии ($p = 5,8e-04$), нефропатии по альбуминурии ($p = 0,032$), ангиопатия нижних конечностей ($p < 0,001$) и артериальной гипертензии ($p = 0,004$).

Выводы. Исследование установило наличие и степень тяжести осложнений СД 2 типа у больных в зависимости от тяжести заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, осложнения, тяжесть.

Вступ

Загальновідомо, що цукровий діабет (ЦД) — захворювання, яке проявляється в першу чергу за рахунок своїх ускладнень [1, 2]. Структура ускладнень регулярно висвітлюється у сучасних наукових оглядах та офіційних статистичних звітах, оскільки, саме ця інформація визначає економічну та соціальну складову допомоги хворим [3]. Більш того, розробка нових фармацевтичних засобів спрямована на корекцію найбільш поширених ускладнень [4-6]. До останніх в першу чергу відноситься серцево-судинна система та, особливо — ендотеліальна дисфункція (ЕДФ).

Згідно до сучасних уявлень, тяжкість перебігу ЦД визначається наявністю ускладнень [5]: легкий перебіг визначається при відсутності макро- і мікросудинних ускладнень та полінейропатії; середня ступінь тяжкості — при наявності ретинопатії 1 ступеню, нефропатії 1 ступеню та полінейропатії; важкий перебіг — при наявності ретинопатії 2 або 3 ступеню, нефропатії 3 ступеню, вегетативної полінейропатія та за наявністю макроангіопатії.

Мета роботи: встановити наявність та ступінь тяжкості ускладнень, що мають відношення до ЕДФ у стаціонарних хворих на ЦД 2 типу.

Матеріал і методи

До дослідження залучено 152 хворих з ЦД 2 типу, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ендокринології Донецького обласного клінічного територіального медичного

об'єднання у 2013-2014 р.р. та на базі Українського науково-дослідного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України у 2015-2016 р.р. Пацієнти були у віці від 34 до 80 років, у середньому $53,9 \pm 8,4$ років. Жінок було 95 (62,5 %), чоловіків — 57 (37,5 %). Сільських мешканців було 39 (25,7 %), місцевих — 113 (74,3 %). За тривалістю захворювання пацієнти розподілилися таким чином: до 1 року — 5 (3,3 %), від 1 до 3 років — 40 (26,3 %), від 4 до 5 років — 23 (15,1 %), від 6 до 7 років — 12 (7,9 %), від 8 до 10 років — 31 (20,4 %), від 11 до 15 років — 26 (17,1 %) і більше 15 років — 15 (9,9 %) хворих. У близьких родичів ЦД 2 типу було виявлено у 35 (23,0 %) хворих. Згідно до клінічних рекомендацій у хворих визначали наявність ретинопатії, нефропатії за рівнями альбумінурії та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), сенсорної полінейропатії, макроангіопатії нижніх кінцівок, та артеріальної гіпертензії. На момент госпіталізації всі хворі отримували цукрознижувальну таблетовану терапію, а 77 з них (50,7 %) — інсуліно-терапію.

Згідно до клінічної класифікації [4, 5] 1 ступінь тяжкості не була виявлена у жодного пацієнта, 2 ступінь — у 120 (78,9 %) та 3 ступінь — у 32 (21,1 %) хворих. Хворих із 2 ступенем тяжкості було розподілено на 2 групи: 1-у — 57 (37,5 %) хворих та 2-у — 63 (41,4 %) хворих. Критерієм для їх розподілу було обрано ступінь компенсації цукрового

діабету за рівнем глікованого гемоглобіну [5, 7]: в 1-у групу були залучені хворі, які знаходились в стані компенсації або задовільної компенсації рівня гіперглікемії, а до 2-ї — з низькою якістю глікемічного контролю у стані декомпенсації. Хворі з 3 ступенем тяжкості склали 3-ю групу. До контрольної групи було залучено 95 практично здорових чоловіків і жінок відповідного вікового та гендерного розподілу, які не мали порушень вуглеводного обміну і клінічної маніфестації відповідних симптомів, схожих з мікро- і макросудинними ускладненнями ЦД.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Після проведення тестів Колмогорова-Смірнова, Андерсона-Дарлінга і ч-квадрат був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ($p < 0,05$). У зв'язку з цим для описової статистики кількісних даних використовували середнє арифметичне (M), стандартні відхилення (SD), медіану (Me), перший і третій квартилі (Q1; Q3) варіаційних рядів. Парні незалежні вибірки порівнювали із застосуванням критерію Манна-Уїтні (U) і Краскела-Уолліса (H). Для порівняння категоріальних змінних використовували таблиці сполучення і непараметричні критерії ксі-квадрат (χ^2) Pearson у мо-

дифікації Yates. У всіх випадках статистичного оцінювання значущість відмінностей враховували при значенні $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз розподілу пацієнтів по групах показав, що медіана віку суттєво не відрізнялася у контрольній, 1-й та 2-й групах, тоді як у хворих 3-ї групи медіана була вищою (59,0 років; $p = 0,033$).

Відповідно, й тривалість захворювання у хворих 3-ї групи склала 13,5 років, тоді як у 1-й і 2-й групах по 5,0 років ($p < 0,001$). Отже, хворі з тяжким ступенем були на 6 років старшими та довше (на 8,5 років) страждали на ЦД2Т.

Такий результат вказував з одного боку, на взаємозалежність тривалості захворювання і віку, а, з іншого, — на наявність привертаючих факторів у хворих 3-ї групи. До таких факторів може бути віднесена генетична схильність, спосіб життя та харчування, інші і в тому числі генетичні фактори [6, 7]. Дані останніх років показують, що розповсюдженість ЦД2Т неухильно зростає при тому, що тривалість життя таких хворих збільшується [3]. Крім того, гіперглікемія, як основний маркер діабету, виявляється в більш ранньому віці та збільшується кількість хворих у стадії компенсації за показниками глікованого гемоглобіну (< 7

Таблиця 1 %).

Характеристика пацієнтів по групах, Me (Q1; Q3)

Показник	Групи порівнянь				p
	Контроль n = 95	1-а n = 57	2-а n = 63	3-я n = 32	
Вік, роки	53,5 (44,4; 62,9)	53,0 (50,0; 56,0)	53,0 (48,0; 59,0)	59,0 (53,5; 64,0)	0,033
Тривалість захворювання, роки	0,00 (0,00; 0,00)	5,0 (2,0; 10,0)	5,0 (2,0; 8,0)	13,5 (9,5; 20,0)	0,0e-01
ІТХ, ум.од.	0,00 (0,00; 0,00)	5,13 (2,86; 7,41)	5,55 (3,40; 7,50)	8,96 (7,41; 10,72)	0,0e-01
Стать	чол. 37 (0,389)	22 (0,386)	24 (0,381)	11 (0,344)	0,974
	жін. 58 (0,611)	35 (0,614)	39 (0,619)	21 (0,656)	

Примітка: ІТХ — індекс тяжкості хвороби; Me — медіана, (Q1; Q3) — перший і третій квартилі; p — статистична значущість розбіжностей між групами для кількісних показників з використанням тесту Крускал-Уолліса і для якісних — критерію ксі-квадрат Pearson у модифікації Yates

Нами запропонований оригінальний індекс тяжкості хвороби — ІТХ. Величина цього індексу є відношенням сумарної ступені тяжкості діабетичних ускладнень, наявних у пацієнта, до його віку, виражене в умовних одиницях (ум.од.):

$$ITX = (\sum_{i=1}^n \text{СТУ}i) / B * 100 \quad (1),$$

де СТУ — ступені тяжкості діабетичних ускладнень наявних у пацієнта; В — вік пацієнта (років).

Так, наприклад, серед обстежених хворих мінімальна величина ІТХ (1,82 ум.од.) була відмічена у жінки, 55 років, яка страждала на ЦД2Т один рік і мала діабетичну полінейропатію 1 ст. (СТУ = 1); максимальна (17,78 ум.од.) — у чоловіка, 45 років з давністю захворювання 10 років та наявністю ретинопатії, ангіопатії нижніх кінцівок, полінейропатії, нефропатії (за ШКВ — 2 ст.) і артеріальної гіпертензії (СТУ = 8). Отже, ІТХ зворотно залежав від віку й прямо — від наявності та вираженості ускладнень. У хворих 1-ї та 2-ї груп (див. табл. 1) ІТХ суттєво не відрізнявся (медіана склала, відповідно, 5,13 ум.од. та 5,55 ум.од.), тоді як у хворих 3-ї групи був суттєво вищим (8,96 ум.од.), що було статистично значущим ($p < 0,001$).

За статевим розподілом обстежені хворі по групах суттєво не відрізнялися — чоловіки склали близько третини у всіх групах дослідження (див. табл. 1).

Розподіл хворих по групах відповідав ступеню тяжкості ЦД2Т за класифікацією [5] (табл. 2).

Ступінь тяжкості ЦД2Т оцінювалася за критеріями відсутності або наявності у хворих макро- і мікросудинних

ускладнень і полінейропатії, а також, у разі наявності цих ускладнень, — їх ступенів тяжкості. Легкого ступеню не було встановлено у жодного хворого. Діабет середнього ступеню був наявним у хворих 1-ї та 2-ї груп, а діабет тяжкого ступеню був наявним тільки у хворих 3-ї групи.

Ступінь компенсації гіперглікемії за рівнем глюкози оцінювалася за градацією від 1 до 5 балів або відповідними стадіями [2, 5]. Згідно до цієї класифікації 1 стадія відповідала компенсації гіперглікемії з нормоглікемією натще на тлі інсулінорезистентності і гіпертрофії бета-клітин підшлункової залози. Далі слідувала стадія стабільної адаптації з помірною гіперглікемією до 6,5 ммоль/л. Третя стадія — транзиторна, коли виявляли нестабільну декомпенсацію вуглеводного обміну: рівень глюкози натще більше 7 ммоль/л. Виражена гіперглікемія — 16-20 ммоль/л характеризувала 4-ю стадію стабільної декомпенсації. П'ята стадія — виражена декомпенсація з рівнем глюкози натще більше 20 ммоль/л, характеризує критичну втрату маси бета-клітин підшлункової залози.

Як наведено у таблиці 2, 1-й та 2-й ступені компенсації були виявлені тільки у хворих 1-ї групи. 3-й ступінь — відносно однаково розподілився у хворих всіх груп, причому більшість хворих

мале саме 3-й ступінь компенсації за рівнем глюкози. 4-й і 5-й ступінь — частіше виявлялися у хворих 2-ї та 3-ї груп. Виявлені розбіжності, в цілому, мали статистичну значущість ($p = 1,8e-04$).

Загальноновизначним методом оцінки компенсації ЦД2Т є рівень у крові HbA1c;

Таблиця 2

Ступінь тяжкості і компенсації ЦД2Т (в балах) у групах хворих

Показник	Бали	Групи порівнянь			p
		1-а, n (f)	2-а, n (f)	3-я, n (f)	
Ступінь тяжкості ЦД2Т	1	-	-	-	0,0e-01
	2	57 (1,000)	63 (1,000)	-	
	3	-	-	32 (1,000)	
Ступінь компенсації за рівнем глюкози крові натщесерце	1	1 (0,017)	-	-	1,8e-04
	2	12 (0,211)	-	-	
	3	34 (0,596)	37 (0,587)	21 (0,656)	
	4	7 (0,123)	17 (0,270)	10 (0,313)	
	5	3 (0,053)	9 (0,143)	1 (0,031)	
Ступінь компенсації за рівнем HbA1c	1	24 (0,421)	-	-	0,0e-01
	2	33 (0,579)	-	-	
	3	-	63 (1,000)	32 (1,000)	

Примітки: n — кількість і f — частота пацієнтів з відповідними балами у групах; p — статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм ксі-квадрат Пірсона в модифікації Єйтсу

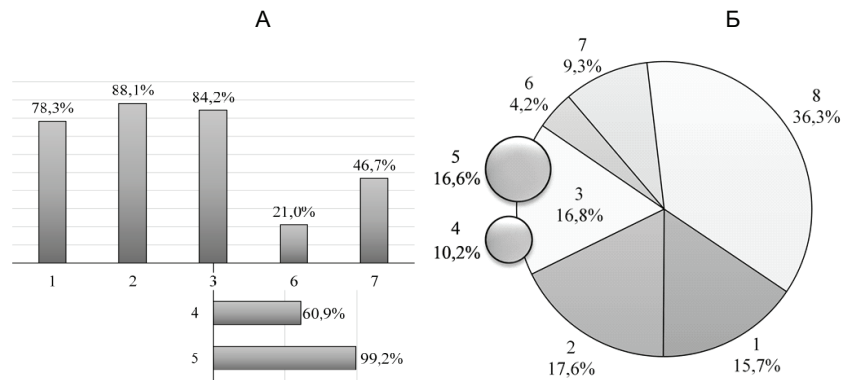


Рис. 1. Розподіл діабетичних ускладнень: А — зустрічаємість у обстежених хворих; Б — від загальної кількості ускладнень. 1 — ретинопатія; 2 — сенсорна полінейропатія; 3 — нефропатія; 4 — нефропатія за швидкістю клубочкової фільтрації (швидкість клубочкової фільтрації менш ніж 90 мл/хв.); 5 — нефропатія за альбумінурією (рівень альбумінурії більше 30 мкг/л); 6 — ангіопатія нижніх кінцівок; 7 — артеріальна гіпертензія; 8 — інші, абс немає

за даними [2, 6] тільки 33 % хворих на ЦД2Т мають компенсований рівень HbA1c (< 7 %). Як наведено у таблиці 2, хворі 1-ї групи мали рівень у крові HbA1c з медіанним значенням 7,8 % (I-й і III-й квартилі, відповідно, 7,5 % і 8,1 %). Всі хворі 2-ї групи мали некомпенсований рівень HbA1c (Me 10,0 %; I-й і III-й квартилі, відповідно, 9,4 % і 10,9 %). Також і всі хворі 3-ї групи мали високий рівень HbA1c (Me 9,7 %; I-й і III-й квартилі, відповідно, 9,3 % і 10,7 %). Отже ключова різниця для подальшої оцінки 1-ї і 2-ї груп полягала у ступені компенсації хворих з середнім ступенем тяжкості ЦД2Т. У 1-й групі всі хворі були компенсовані, тоді як у 2-й і 3-й групах — некомпенсовані.

Аналіз структури ускладнень наведено на рис. 1. Найчастішим ускладнен-

ням була сенсорна полінейропатія, яка була виявлена у 88,1 % хворих. Також високою була розповсюдженість нефропатії (84,2 %) та ретинопатії (78,3 %). Артеріальна гіпертензія була виявлена у 46,7 % хворих, а нефропатія — у 21,0 %.

У таблиці 3 наведені отримані дані

Розподіл частот ускладнень по групах хворих

Таблиця 3

Ускладнення	-/+	Порівняння за +/-			Порівняння за групами (n = 152)				
		n (f)	χ^2	p	1-а n (f)	2-а n (f)	3-я n (f)	χ^2	p
Ретинопатія	-	33 (0,217)	95,1	0,0e-01	20 (0,132)	13 (0,085)	0 (0,000)	14,9	5,8e-04
	+	119 (0,783)			37 (0,243)	50 (0,329)	32 (0,211)		
Полінейропатія	-	18 (0,118)	174,0	0,0e-01	7 (0,046)	10 (0,066)	1 (0,006)	3,3	0,190
	+	134 (0,882)			50 (0,329)	53 (0,349)	31 (0,204)		
Нефропатія за ШКФ	-	74 (0,487)	0,12	0,731	33 (0,217)	31 (0,204)	10 (0,066)	5,8	0,054
	+	78 (0,513)			24 (0,351)	32 (0,429)	22 (0,375)		
Нефропатія за альбумінурією	-	25 (0,164)	132,2	0,0e-01	14 (0,092)	10 (0,066)	1 (0,007)	6,9	0,032
	+	127 (0,836)			43 (0,283)	53 (0,349)	31 (0,204)		
Ангіопатія нижніх кінцівок	-	120 (0,789)	99,6	0,0e-01	57 (0,375)	63 (0,414)	0 (0,000)	152,0	0,0e-01
	+	32 (0,211)			0 (0,000)	0 (0,000)	32 (0,211)		
Артеріальна гіпертензія	-	81 (0,533)	1,07	0,302	32 (0,211)	40 (0,263)	9 (0,059)	11,0	0,004
	+	71 (0,467)			25 (0,165)	23 (0,151)	23 (0,151)		

Примітки: +/- — відсутність або наявність ускладнення; n (f) — кількість і частота розподілу ускладнень; χ^2 — критерій Пірсона в модифікації Єйтсу; p — статистична значущість відмінностей між групами порівнянь

по розподілу частот ускладнень по групам хворих та результати порівнянь за наявністю або відсутністю ускладнень в групах.

Статистично значущими виявилися різниці за розподілом частот ретинопатії, полінейропатії, нефропатії за альбумінурією та ангіопатії ($p < 0,001$) для всіх порівнянь. По групах значуще відрізнялися частоти розподілу ретинопатії ($p = 5,8e-04$), нефропатії за альбумінурією ($p = 0,032$), ангіопатії нижніх кінцівок ($p < 0,001$) та артеріальної гіпертензії ($p = 0,004$).

У зв'язку з отриманням таких результатів, далі було зроблено спробу визначити вплив ускладнень та ступеню їх вираженості на тяжкість стану хворого, тобто — на наявність його в той чи іншій групі. Для відбору приймали порівняння при $p < 0,05$; ВШ $\neq 0$; ВІ — не повинен включати 0,00.

На відношення хворого до 1-ї групи мали значення наявність полінейропатії 2 ст. ($\chi^2 = 7,57$; $p = 0,006$; ВШ = 4,84; 95 % ВІ 1,44-16,26) та відсутність ретинопатії ($\chi^2 = 9,60$; $p = 0,002$; ВШ = 3,41; 95 % ВІ 1,53-7,58) і нефропатії по мікроальбумінурії ($\chi^2 = 4,39$; $p = 0,036$; ВШ = 2,49; 95 % ВІ 1,04-5,94). Для 2-ї групи — наявність ретинопатії 2 ст. ($\chi^2 = 8,83$; $p = 0,003$; ВШ = 3,99; 95 % ВІ 1,53-10,39) та відсутність ангіопатії нижніх кінцівок ($\chi^2 = 28,69$; $p < 0,001$; ВШ = max; 95 % ВІ N/A-max) і артеріальної гіпертензії ($\chi^2 = 4,49$; $p = 0,034$; ВШ = 2,04; 95 % ВІ 1,05-3,49). Для 3-ї групи — наявність ретинопатії 3 ст. ($\chi^2 = 10,81$; $p = 0,001$; ВШ = 17,00; 95 % ВІ 1,83-158,05), ангіопатії нижніх кінцівок ($\chi^2 = 152,00$; $p < 0,001$; ВШ = max; 95 % ВІ N/A-max); нефропатії по ШКФ 2 ст. ($\chi^2 = 7,79$; $p = 0,005$; ВШ = 4,11; 95 % ВІ 1,44-11,74), артеріальної гіпертензії 3 ст. ($\chi^2 = 5,75$; $p = 0,016$; ВШ = 5,57;

95 % ВІ 1,18-26,23).

Висновки

1. Хворі з тяжким ступенем ЦД2Т (3-я група) були на 6 років старшими та довше (на 8,5 років) хворіли: тривалість захворювання у хворих 3-ї групи складала 13,5 років, тоді як у 1-й і 2-й групах по 5,0 років ($p < 0,001$).

2. Запропоновано оригінальний індекс тяжкості хвороби (ІТХ), величина якого чітко відображає ступінь тяжкості ЦД2Т: прямо залежить від кількості та тяжкості ускладнень і зворотно — від віку пацієнта.

3. Найчастішим ускладненням була сенсорна полінейропатія, яка була виявлена у 88,1 % хворих. Також високою була розповсюдженість нефропатії (84,2 %) та ретинопатії (78,3 %). Артеріальна гіпертензія була виявлена у 46,7 % хворих, а нефропатія — у 21,0 %. По групах значуще відрізнялися частоти розподілу ретинопатії ($p = 5,8e-04$), нефропатії за альбумінурією ($p = 0,032$), ангіопатії нижніх кінцівок ($p < 0,001$) та артеріальної гіпертензії ($p = 0,004$).

References

1. Type 2 Diabetes Complications. Web-resource: <https://www.endocrineweb.com/conditions/type-2-diabetes/type-2-diabetes-complications>
2. Pankiv V.I. Diabetes mellitus: diagnostic criteria, etiology and pathogenesis. International Endocrinology Journal. 2013; 8 (56): 53-64.
3. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition, 2017: 149. <http://www.diabetesatlas.org/>
4. Vlasenko M.V. Complication of diabetes mellitus — diabetic distal polyneuropathy: pathophysiology and variant of pathogenetic treatment. International Endocrinology Journal. 2011: 7 (39): 44-49.
5. Order of the Ministry of Health of Ukraine; dated December 21, 2012, No. 1118 "On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Aid in Type 2

- Diabetes". Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical aid "Diabetes type 2". 2012. Kiev.
6. Mankovsky B.N. The prevalence of undiagnosed type 2 diabetes mellitus and prebiote in Ukraine: the results of the epidemiological study "Diapazon" Diabetes, obesity, metabolic syndrome. 2014; 5 (III): 70-75.
7. Mankovsky B.N. Diabetic polyneuropathy — epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment. 100 selected lectures on endocrinology (second issue). Kharkiv: C.A.M. 2014: 164-171.
8. Standards of specialized diabetes care (7th edition). Edited by Dedov II, Shestakova M.V. Diabetus Mellitus. 2015; 18 (15): 112. DOI: 10.14341/DM20151S1-112.

*Впервые поступила в редакцию 21.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616–006.04:616.151.5. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612902>

ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ОНКОБОЛЬНЫХ

Лукьянчук¹ О.В., Москаленко¹ А.М., Гоженко² А.И.

¹ Одесский областной онкологический диспансер

² ГП НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

ПРО ЗМІНИ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Лукьянчук¹ О.В., Москаленко¹ А.М., Гоженко² А.И.

¹ Одеський обласний онкологічний диспансер

² ДП НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

ON CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Lukyanchuk¹ O.V., Moskalenko¹ A.M., Gozhenko² A.I.

¹ Odessa Regional Oncology Center

² SE Scientific Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine, Odessa

The phenomenon of hypercoagulation with an increased risk of thrombosis is inherent in all patients with oncological process and has a definite connection with the prevalence of the process. One of the main causes of mortality in cancer patients (including postoperative mortality) are thrombotic complications. The use of anticoagulants provides normal hemostasis, judging by the indicators of coagulogram. Despite the absence of hypercoagulation, 20 of the 57 dead patients developed thrombotic complications of varying severity, from local to systemic forms. This, in turn, means that for a complete understanding of the mechanisms of thromboembolic complications in cancer patients, it is not enough to take into account the state of only the coagulation unit of hemostasis. Apparently, attention should be paid to the second component of the hemostatic system - the platelet-vascular mechanism.

Key words: hemostasis, thrombotic complications, platelet-vascular mechanism

Явление гиперкоагуляции с повышенным риском тромбообразования присуще всем пациентам с наличием онкопроцесса и имеет определённую связь с распространённостью процесса. Одной из основных причин летальности онкобольных (в т.ч. после-операционной летальности) являются тромботические осложнения. Применение антикоагулянтов обеспечивает нормальные показатели гемостаза, судя по показателям коагулограммы. Несмотря на отсутствие гиперкоагуляции, у 20 из 57 умерших больных развились тромботические осложнения разной степени выраженности – от локальных до системных форм. Это, в свою очередь, означает, что для полноты понимания механизмов тромбоэмболических осложнений у онкобольных недостаточно учитывать состояние только коагуляционного звена гемостаза. По-видимому, следует обратить внимание на второй компонент системы гемостаза – тромбоцитарно-сосудистый механизм.

Ключевые слова: гемостаз, тромботические осложнения, тромбоцитарно-сосудистый механизм

Явище гіперкоагуляції з підвищеним ризиком тромбоутворення притаманне всім пацієнтам з наявністю онкопроцесу і має певний зв'язок з поширеністю процесу. Однією з основних причин летальності онкохворих (в т.ч. після-операційної летальності) є тромботичні ускладнення. Застосування антикоагулянтів забезпечує нормальні показники гемостазу, судячи з показниками коагулограми. Незважаючи на відсутність гіперкоагуляції, у 20 з 57 померлих хворих розвинулися тромботичні ускладнення різного ступеня вираженості - від локальних до системних форм. Це, в свою чергу, означає, що для повноти розуміння механізмів тромбоемболій у онкохворих недостатньо враховувати стан тільки коагуляційної ланки гемостазу. Мабуть, слід звернути увагу на другий компонент системи гемостазу - тромбоцитарно-судинний механізм.

Ключові слова: гемостаз, тромботичні ускладнення, тромбоцитарно-судинний механізм

Вступление

Согласно информационному бюллетеню ВОЗ от 12 сентября 2018 года, рак является второй из основных причин смерти в мире. Так, в 2018 г. от этого заболевания умерли 9,6 млн. человек. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире.

В клинической картине онкологического заболевания важное место занимают расстройства системы гемостаза больного [1, 2, 3, 4, 5], значительно ухудшающие исходы противоопухолевого лечения [6]. По данным разных авторов, на аутопсии признаки тромбоэмболических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; тромбоэмболия легочной артерии яв-

лялась причиной смерти у 15% больных и у 43% больных – фоном для других смертельных осложнений [6, 7]. Таким образом, наличие феномена гиперкоагуляции у онкобольных следует учитывать не только при хирургическом, но и при консервативном лечении и требует адекватной коррекции в связи с имеющимся риском возникновения тромботических осложнений [6, 7, 8, 9, 10].

Известно, однако, что формирование тромба, происходит на матрице повреждённой сосудистой стенки [11], и, таким образом, дисфункция эндотелия неизменно сопутствует онкопроцессу. Результаты исследований последних лет [12, 13, 14], равно, как и наши данные [15], свидетельствуют о том,

что онкологическое заболевание у пациента ассоциируется не только лишь с одной гиперкоагуляцией, но и с повышенной десквамацией эндотелия (как отражение эндотелиальной дисфункции). В связи с этим представляется интересным изучение тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, получавших консервативное и оперативное лечение на фоне общепринятой тромбопрофилактики с целью оценки изменений системы гемостаза.

Цель исследования - изучение изменений системы гемостаза у онкологических больных при проведении оперативного и консервативного лечения.

Материал и методы исследования

В работе использованы истории болезни и протоколы вскрытия пациентов, умерших в Одесском областном онкологическом диспансере в 2016 году. Всего в 2016 г в Одесском областном онкологическом диспансере было пролечено 11902 пациента, из них умерли 64. Аутопсия была выполнена в 57 случаях. При рассмотрении 57 протоколов вскрытия было обнаружено, что смерть 20 пациентов наступила в результате тромбоэмболических осложнений. Эти 20 случаев и были отобраны для детального изучения. Среди 20 пациентов, умерших от тромбоэмболических осложнений 8 мужчин и 12 женщин. Возраст пациенток от 31 до 80 лет, в среднем 63,2 года. Патология пациенток: рак молочной железы (1), рак яичников (1), рак тела матки (1), саркома тела матки (1), рак толстого кишечника (6), рак желудка (1), рак лёгкого (1). Гистологически опухоли были представлены: в 9 случаях аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома – 1 случай, лейомиосаркома – 1, дольковый рак – 1 случай. Со II стадией опухолевого процесса проходила лечение 1 женщина, с III – 6, с IV – 5 женщин.

Хирургическое лечение в радикальном или симптоматическом объёме было проведено 7 пациенткам в сроки от 1 до 19 суток до летального исхода.

Возраст пациентов-мужчин от 44 до 66 лет, в среднем составил 56,8 лет. Патология у пациентов-мужчин: рак пищевода - 2 случая, рака лёгкого - 1, рак верхнечелюстной пазухи – 1, рак печени – 1, рак толстого кишечника – 1, рак желудка – 2 случая. Морфология опухолей: плоскоклеточный рак – у 4 пациентов, печёчно-клеточный рак – у 1, аденокарцинома – у 3 пациентов. Со II стадией опухолевого процесса проходил лечение 1 пациент, с III – 2, с IV стадией – 5 пациентов. Хирургическое лечение в радикальном объёме было проведено 2 пациентам за 14 дней до наступления летального исхода.

Изучались протоколы вскрытия и истории болезни 20 онкобольных, умерших от тромбоэмболических осложнений, выполнялся анализ показателей коагулограммы - протромбиновый индекс (ПТИ) и протромбиновое время.

Результаты и их обсуждение

Разнообразие причин, приведших к летальному исходу пациентов, отражено в таблице 1.

Таким образом, основной причиной смерти пациентов по данным аутопсии явились тромбоэмболические осложнения – они были отмечены 20 из 57 умерших пациентов (35,09% от всех секций 2016 года).

Тромбоэмболические осложнения отмечены нами у 11 больных, получавших консервативное лечение и у 9 прооперированных пациентов, что убедительно свидетельствует о наличии феномена гиперкоагуляции у всех категорий онкобольных и не зависит только от факта выполнения хирургического вмешательства.

Причины смерти у онкобольных

Причина смерти	Количество	%
Кровотечение	4	7,02
Перитонит	5	8,77
Пневмония	3	5,26
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	6	10,53
Полиорганная недостаточность	13	22,81
Опухолевая интоксикация	3	5,26
Тромбоэмболические осложнения	20	35,09
Дыхательная недостаточность	3	5,26
Всего	57	100

Таблица 1 онкобольных. Наиболее широко для этой цели в настоящее время используются антикоагулянты прямого действия – препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ). Назначение препаратов НМГ, которые воздействуют на плазменные ферментные системы и снижают риск тромбообразования, является обязательным в плане лечения онкологических больных.

Разновидности тромбоэмболических осложнений у онкобольных

Вид тромбоэмболического осложнения	После хирургического лечения	После консервативного лечения
ДВС-синдром	2	2
ТЭЛА	5	8
Тромбоз сосудов малого таза	2	0
Тромбы в сосудах микроциркуляторного русла	2	0
Тромбы в сосудах внутренних органов	1	3
Тромбоз мезентериальных сосудов	0	1
Тромбоз ушка правого предсердия	2	1
Острый геморрагический инфаркт головного мозга	1	0
Тромбоз глубоких вен голени	1	0

Таблица 2

Интересными оказались результаты коагулограммы в изучаемых случаях.

Нами выявлены следующие разновидности тромбоэмболических осложнений у пациентов.

Отмечено сочетание двух и более вышеперечисленных осложнений у 7 из 9 прооперированных пациентов (77,8%) и у 4 из 11 пациентов, получавших консервативное лечение (36,4%), - свидетельство того, что выполнение хирургического вмешательства только усугубляет уже имеющиеся расстройства показателей гемостаза и повышает уровень тромботической готовности.

Таким образом, явление гиперкоагуляции присуще всем онкобольным, независимо от локализации и морфологии опухолевого процесса, а тромботические осложнения возникают у них в результате гиперкоагуляции и локальных нарушений стенки сосудистого русла. Данное явление широко изучается, описано в литературе [16,17] и является патогенетическим обоснованием для обязательного широкого применения антикоагулянтов в терапии

Нами отмечено, что среди пациентов, умерших от тромбоэмболических осложнений и получавших консервативное лечение без использования антикоагулянтов, величина ПТИ составила в среднем 84% и почти не отличалась, от среднего показателя ПТИ у пациентов, перенесших хирургическое лечение на фоне тромбопрофилактики, которая составила 89% (рис. 1). Показатели же протромбинового времени в группе прооперированных пациентов составили в среднем 19 секунд, а в группе пациентов, перенесших консервативное лечение (без проведения тромбопрофилактики) – 22,4 секунды (рис. 2).

Вместе с тем, в изучаемых случаях, 8 из 9 больных (88,9%), прооперированных и умерших впоследствии от тромбоэмболических осложнений, проводилась адекватная терапия препаратами НМГ в пред- и послеоперационном периоде. А, следовательно, мы можем констатировать тот факт, что насущная задача тромбопрофилактики

у онкологических больных решена имеющимися средствами лишь частично. Таким образом, феномен гиперкоагуляции налицо, а метод решения данной проблемы у пациентов недостаточен.

В дополнение можно сказать, что при изучении историй болезни пациентов, проходивших консервативное лечение по поводу злокачественного процесса (пусть даже симптоматическое), выяснилось, что ни одному из них антикоагуляционная терапия не проводилась. Таким образом, можно думать о недооценке врачебным сообществом важности проведения тромбопрофилактики при консервативном лечении онкобольных.

Выводы

1. Явление гиперкоагуляции с повышенным риском тромбообразования присуще всем пациентам с наличием онкопроцесса и имеет определённую связь с распространённостью процесса
2. Одной из основных причин летальности онкобольных (в т.ч. послеоперационной летальности) являются тромботические осложнения
3. Применение антикоагулянтов обеспечивает нормальные показатели гемостаза, судя по показателям коагулограммы
4. Несмотря на отсутствие гиперкоагуляции, у 20 из 57 умерших больных развились тромботические осложнения разной степени выраженности – от локальных до системных форм. Это, в свою очередь, означает, что для полноты понимания механизмов тромбоэмболических

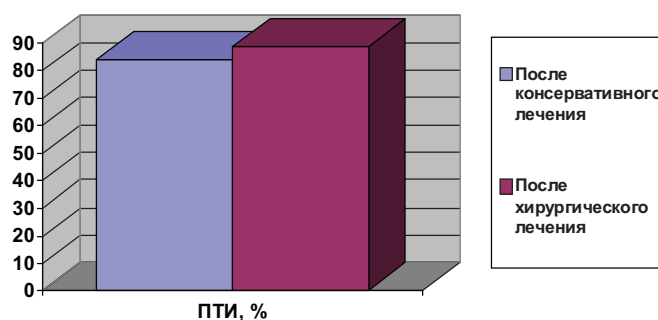


Рис. 1. ПТИ у пациентов, получивших консервативное и оперативное лечение.

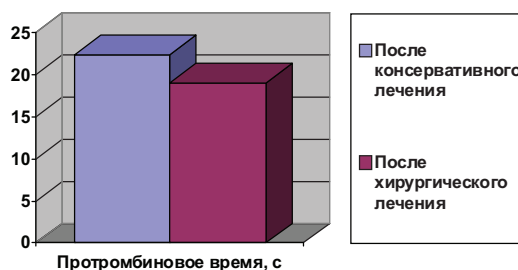


Рис. 2. Протромбиновое время у пациентов, получивших консервативное и оперативное лечение.

осложнений у онкобольных недостаточно учитывать состояние только коагуляционного звена гемостаза. По-видимому, следует обратить внимание на второй компонент системы гемостаза – тромбоцитарно-сосудистый механизм.

Литература

1. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных. А.Д. Макацария, А.В.Воробьев. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Онкология, Гематология и Радиология" №1 (2008), с 10-21.
2. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. Anna Falanga, Laura Russo, Viola Milesi, Alfonso Vignoli. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 118 (2017), 79-83.
3. Falanga, A., Marchetti, M., Vignoli, A., 2013. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J. Thromb. Haemost.* 11 (2), 223 – 233.
4. Falanga, A., Russo, L., Milesi, V., 2014. The coagulopathy of cancer. *Curr. Opin. Hematol.* 21 (5), 423–429.
5. Khorana, A.A., McCrae, K.R., 2014. Risk

- stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb. Res.* 133 (Suppl. 2), S35–S38.
6. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л. Журнал «Злокачественные опухоли», № 3 (2014), с 172-176.
 7. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // *Thromb. Haemost.* –2001. – V.86 (suppl). – P.0c1732.
 8. Нарушение системы гемостаза у онкологических больных О.А. Тарабрин, А.И. Мазуренко, Онкогинекология No 3'2015, с 48-56.
 9. Показатели коагуляционного гемостаза у онкологических больных. А.Н Шилова с соавт, Сибирский онкологический журнал, 2011, приложение № 1, с 124-125.
 10. Питання тромбогеморагічних ускладнень у хворих на рак ендометрію: що нового? Тарабрін О.О, Бобирь А.Л, Босенко К.В., Дузенко О.О. Медицина неотложных состояний, № 4(91), 2018, с 57-60.
 11. Патологічна фізіологія: Підручник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів і фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів 3-4 рівнів акредитації. / М.С. Регада, А.І. Березнякова // Львів: "Магнолія 2006", 2011. — С 139-140.
 12. Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Агабеков А.И., Бизенкова М.Н. Показатели эндотелиальной дисфункции и состояния коагуляционного потенциала крови как объективные критерии инициации малигнизации клеток при раке толстой кишки // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23289> (дата обращения 02.01.2019).
 13. Пак Л.А., Манамбаева З.А., Носо Й. Эндотелиальная дисфункция у больных раком прямой кишки и ее влияние на состояние системы гемостаза и риск тромботических осложнений // *Medicine (Almaty).* – 2016. – No 5 (167). – P. 35-40.
 14. Олжаев Саяхат Таурбекович, Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. Дисфункция эндотелия и результаты ее коррекции при злокачественных новообразованиях желудка // *Российский онкологический журнал.* 2015. №5, С 19-22.
 15. О состоянии эндотелиальной десквамации у онкологических больных. Лукьянчук О.В., Москаленко А.М., Бокал И.И., Гоженко А.И. Актуальні проблеми транспортної медицини № 4(54), 2018, С 88-93.
 16. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. Nicole M. Kuderer, Gary H. Lyman. *Thromb Res.* 2014 May; 133(0 2): S122–S127.
 17. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. A J. Mucoz Martn, C. Font Puig, L. M. Navarro Martn, P. Borrega Garcna and M. Martn Jimnez. *Clin Transl Oncol.* 2014; 16(12): 1079–1090.

References

1. Problems of thrombophilia and thrombosis in cancer patients. HELL. Makatsaria, A.V. Vorobiev. "EFFECTIVE PHARMACO-THERAPY. Oncology, Hematology and Radiology" No. 1 (2008), p. 10-21.
2. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. Anna Falanga, Laura Russo, Viola Milesi, Alfonso Vignoli. *Critical Reviews in On-cology / Hematology* 118 (2017), 79-83.
3. Falanga, A, Marchetti, M., Vignoli, A, 2013. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J. Thromb. Haemost.* 11 (2), 223–233.
4. Falanga, A, Russo, L., Milesi, V., 2014. The coagulopathy of cancer. *Curr. Opin. Hematol.* 21 (5), 423-429.
5. Khorana, AA, McCrae, K.R., 2014. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb. Res.* 133 (Suppl. 2), S35 – S38.
6. Thrombosis and thromboembolism in oncology. Modern view on the problem. Somonova O. V., Majuga A V., Elizarova A L. Magazine "Malignant Tumors", No. 3

- (2014), p. 172-176.
7. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // Thromb. Haemost. –2001. - V.86 (suppl). - P.0c1732.
 8. Violation of the hemostatic system in oncological patients O.A Tarabrin, A.I. Mazurenko, Oncogynecology No 3'2015, pp. 48–56.
 9. Indicators of coagulation hemostasis in cancer patients. A.N. Shilova et al., Siberian Journal of Oncology, 2011, Appendix No. 1, pp. 124-125.
 10. Nutrition of thrombohemorrhagia accelerated in patients with endometrial cancer: what is new? Tarabrin O.O, Bobir A. L., Bosenko K.V., Duzenko O.O. Medicine of Emergencies, № 4 (91), 2018, pp. 57-60.
 11. Pathologic Physiology: For students for students of pharmacies, for example, for primary schools and for pharmaceutical faculties, for medical schools, for young students, for 3-4 times akreditaets. / M.S. Regeda, A.I. Bereznyakova // Lviv: "Magnolia 2006", 2011. - С 139-140.
 12. Barsukov V.Yu., Chesnokova NP, Barsukov V.Yu., Agabekov A.I., Bizenkova M.N. Indicators of endothelial dysfunction and state of blood coagulation potential as objective criteria for the initiation of cell malignancy in colon cancer // Modern problems of science and education. - 2015. - № 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23289> (date of treatment is 01/01/2019).
 13. Pak LA, Manambaeva ZA, Noso Y. Endothelial dysfunction in patients with rectal cancer and its effect on the state of the hemostatic system and the risk of thrombotic complications // Medicine (Almaty). - 2016. - No 5 (167). - P. 35-40.
 14. Olzhayev Sayakhat Taurbekovich, Shoykhet Ya.N., Lazarev A.F. Dis-function of the endothelium and the results of its correction in malignant tumors of the stomach // Russian Oncological Journal. 2015. №5, p 19-22.
 15. On the state of endothelial desquamation in cancer patients. Lukyanchuk OV, Moskalenko A.M., Bokal I.I., Gozhenko A.I. Actual problems of transport medicine № 4 (54), 2018, С 88-93.
 16. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. Nicole M. Kuderer, Gary H. Lyman. Thromb Res. 2014 May; 133 (0 2): S122 – S127.
 17. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. A J. Mucoz Martнn, C. Font Puig, L.M. Navarro Martнn, P. Borrega Garcнa, and M. Martнn Jimйnez. Clin Transl Oncol. 2014; 16 (12): 1079-1090.

*Впервые поступила в редакцию 05.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.61-008.64-07

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612923>

АНАЛІЗ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ У ХВОРИХ РАКОМ НИРКИ

Пасічник¹ С.М., Гоженко А.І.², Кобільник Ю.С.¹

¹ДУ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²ДП “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”, Одеса

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ

Пасичник¹ С.М., Гоженко А.И.², Кобильник Ю.С.¹

¹ДУ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

²ДП “Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины”, Одесса

ANALYSIS OF CHANGES IN FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN PATIENTS WITH KIDNEY CANCER

Pasichnik¹ S.M., Gozhenko A.I.², Kobilnik Yu.S.¹

¹DU Lviv National Medical University named after Danylo Galitsky, Ukraine

²SE Scientific Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine, Odessa

Резюме/Summary

Functional renal reserve (FRR) is the ability of the kidneys to increase glomerular filtration rate (GFR) in the range of 5–60 % with various types of exercise, including: physical, nutritional (protein, alcohol), stressful (termination of one of the kidneys). The absolute and relative values of GFR (the magnitude of the increase in GFR, expressed as a percentage relative to its output) is a very important diagnostic and prognostic criteria for the functional state of the kidneys in humans, including the detection of latent forms of renal failure of various genesis. Objective: to assess the dynamics of functional renal reserve in renal cancer patients complicated by chronic kidney disease. *Materials and methods:* The study involved 39 patients who were first diagnosed with renal cell carcinoma at stages T1 — T2 N0 M0 G1 — G3. The glomerular filtration rate in all patients was $d^{\circ} 90 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$. All patients were divided into two groups. Group I consisted of 14 patients who had a kidney resection for the purpose of treatment. The second group consisted of 25 patients who underwent radical nephrectomy. *Results.* The data obtained indicate that with salt loaded, 6 months after the treatment, the FRR was in group I patients: the FRR was absent (B) (i.e. less than 5 % or negative) in 5 patients, which amounted to (35.7 %), the FTS is reduced (s) (ie, 5–10 %) in 2 patients, which in turn was (14.3 %) and the existing FRR (H) (that is, more than 10 %) in 7 patients (50.0 %). FRR in patients of group II was: absence (ie, less than 5 % or negative) — in 14 patients (56.0 %), reduction of FRR (ie, 5-10 %) — in 5 patients (20.0 %) and the available FRG (that is, more than 10 %)

in 6 patients (24.0 %). *Conclusion:* 6 months after surgery, patients in group II in 5.7 % of cases more often had a decrease in late onset and 20, 3 % more often had no late onset compared with patients of group I.

Keywords: *Functional renal reserve, kidney cancer*

Функціональний нирковий резерв (ФНР) — відображає здатність нирок підвищувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) в межах 5 — 60 % при навантаженні різноманітного типу, зокрема: фізичні, харчові (білок, алкоголь), стресові (припинення функціонування однієї з нирок). Абсолютні та відносні величини ФНР (величина приросту ШКФ, виражені в процентах по відношенню до її вихідних даних) є дуже важливим діагностичним та прогностичним критеріями функціонального стану нирок у людини, в тому числі при виявленні латентних форм ниркової недостатності різноманітного генезу. *Мета роботи:* провести оцінку динаміки функціонального ниркового резерву у хворих раком нирки ускладненого хронічною хворобою нирок. *Матеріали та методи:* В дослідженні приймало участь 39 пацієнтів, в яких було вперше діагностовано нирково — клітинний рак (НКР) на стадіях $T_1 — T_2$ $N_0 M_0 G_1 — G_3$. Швидкість клубочкової фільтрації у всіх хворих становила $d'' 90$ мл/хв/1.73 м². Всі пацієнти були розділені на дві групи. В I групу входило 14 хворих, яким з лікувальною метою було проведено резекцію нирки. В другу групу входило 25 хворих, яким було проведено радикальну нефректомію. *Результати.* Отриманні данні свідчать що при сольовому навантаженні, через 6 місяців після проведеного лікування ФНР становив у пацієнтів I групи: ФНР відсутній (В) (тобто менше 5 % або від'ємний) — у 5 пацієнтів, що становило (35,7 %), знижений ФНР (З) (тобто 5 — 10 %) — у 2 хворих, що в свою чергу становило (14,3 %) та наявний ФНР (Н) (тобто понад 10 %) — у 7 пацієнтів (50,0 %). Відповідно ФНР у хворих II групи складав: відсутній (В) (тобто менше 5 % або від'ємний) — у 14 пацієнтів, що становило (56,0 %), знижений ФНР (З) (тобто 5 — 10 %) — у 5 хворих, що в свою чергу становило (20,0 %) та наявний ФНР (Н) (тобто понад 10 %) — у 6 пацієнтів (24,0 %). *Висновок:* Через 6 місяців після проведеного хірургічного втручання у пацієнтів II групи на 5,7 % випадків більше спостерігалось зниження ФНР та 20, 3 % більше відсутність ФНР в порівнянні з хворими I групи.

Ключові слова: *Функціональний нирковий резерв, рак нирки*

Функциональный почечный резерв (ФПС) — отражает способность почек повышать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в пределах 5 — 60 % при нагрузке различного типа, в том числе: физические, пищевые (белок, алкоголь), стрессовые (прекращение функционирования одной из почек). Абсолютные и относительные величины СКФ (величина прироста СКФ, выраженные в процентах по отношению к ее выходных данных) является очень важным диагностическим и прогностическим критериям функционального состояния почек у человека, в том числе при обнаружении латентных форм почечной недостаточности различного генеза. *Цель работы:* провести оценку динамики функционального почечного резерва у больных раком почки осложненного хронической болезнью почек. *Материалы и методы:* В исследовании принимало участие 39 пациентов, у которых впервые диагностировано почечно — клеточный рак на стадиях $T1 — T2$ $N0 M0 G1 — G3$. Скорость клубочковой фильтрации у всех больных составля-

ла d” 90 мл / мин / 1.73 м². Все пациенты были разделены на две группы. В I группу входило 14 больных, которым с лечебной целью было проведено резекцию почки. Во вторую группу входило 25 больных, которым было проведено радикальное нефрэктомиию. *Результаты.* Полученные данные свидетельствуют, что при солевом нагруженные, через 6 месяцев после проведенного лечения ФНС составлял у пациентов I группы: ФНС отсутствует (В) (т.е. менее 5 % или отрицательный) — у 5 пациентов, что составило (35,7 %), снижен ФНС (с) (т.е. 5 — 10 %) — у 2 больных, что в свою очередь составило (14,3 %) и имеющийся ФНС (Н) (то есть более 10 %) — у 7 пациентов (50,0 %). ФПР у больных II группы составлял: отсутствие (т.е. менее 5 % или отрицательный) — у 14 пациентов (56,0 %), снижение ФПР (т.е. 5 — 10 %) — у 5 больных (20,0 %) и имеющийся ФПР (то есть более 10 %) — у 6 пациентов (24,0 %). *Вывод:* Через 6 месяцев после проведенного хирургического вмешательства у пациентов II группы на 5,7 % случаев чаще наблюдалось снижение ФПР и на 20, 3 % чаще наблюдалось отсутствие ФПР по сравнению с больными I группы.

Ключевые слова: *Функциональный почечный резерв, рак почки*

Як відомо, нирки — це орган, який відіграє головну роль у регуляції гомеостазу організму. Наприкінці 60-х і аж до початку 90-х років ХХ сторіччя в літературі склалося загальноновизнане уявлення про те, що основне місце в регуляції та виконанні гомеостатичних функцій нирок належить керованій зміні процесів каналцевої реабсорбції й секреції у фізіологічних умовах, а також що їх ушкодження за умов патології сприяє порушенню гомеостазу [1, 9, 16]. Одночасно передбачалося, що величина клубочкової фільтрації є дуже стабільним показником і особливо у фізіологічних умовах, надзвичайно мало змінюється, лише в умовах патології спостерігається, як правило, зниження клубочкової фільтрації [1, 12]. Однак останнім часом стало відомо, що в умовах, які відносяться до фізіологічних, пов'язаних із природними коливаннями водних, харчових навантажень й інших видів впливу на організм людини, спостерігаються також і зміни клубочкової фільтрації [1, 2]. А втім механізму й ролі змін клубочкової фільтрації до останнього часу суттєва увага не приділялася. І лише наприкінці 80-х років уперше почали звертати увагу на те, що величини клубочкової фільтрації в умовах функціонального спокою, а також при

виконанні різних навантажень і при зміні гомеостатичних функцій нирками можуть істотно коливатися [1, 2]. Причому стало ясно, що в більшості випадків виконання тих чи інших видів роботи нирок супроводжується збільшенням обсягу клубочкової фільтрації, у результаті чого було сформоване уявлення про те, що в умовах відносного спокою нирки клубочкова фільтрація знаходиться на фізіологічному мінімально низькому рівні. Тоді як виконання додаткових функцій, включення в дію ряду адаптивних реакцій супроводжується збільшенням клубочкової фільтрації. Відтак ця різниця між показниками величин клубочкової фільтрації в умовах спокою організму й при виконанні додаткової роботи була названа функціональним нирковим резервом (ФНР) [1, 17, 18].

ФНР — відображає здатність нирок підвищувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) в межах 5 — 60 % при навантаженні різноманітного типу, зокрема: фізичні, харчові (білок, алкоголь), стресові (припинення функціонування однієї з нирок). Парадоксальне зниження або відсутність підвищення ФНР при стимуляції вищезгаданими факторами, свідчить про виснаження резерву ни-

рок. Абсолютні та відносні величини ФНР (величина приросту ШКФ, виражені в процентах по відношенню до її вихідних даних) є дуже важливим діагностичним та прогностичним критеріями функціонального стану нирок у людини, в тому числі при виявленні латентних форм ниркової недостатності різноманітного генезу. (Гоженко А.И., Гоженко Е.А., 2012).

Мета роботи: провести оцінку динаміки функціонального ниркового резерву у хворих раком нирки ускладненою хронічною хворобою нирок.

Матеріали та методи

В дослідженні приймало участь 39 пацієнтів, в яких було вперше діагностовано нирково — клітинний рак (НКТ) на стадіях $T_1 - T_2 N_0 M_0 G_1 - G_3$. Швидкість клубочкової фільтрації у всіх хворих становила $d = 90$ мл/хв/1.73 м². Всі пацієнти були розділені на дві групи. В I групу входило 14 хворих, яким з лікувальною метою було проведено резекцію нирки. В другу групу входило 25 хворих, яким було проведено радикальну нефректомію.

Методика визначення ФНР включала в себе:

1. Розрахунок ШКФ за формулою СКД — EPI (National Kidney Foundation, 2009; Matsushita K. et al., 2012), для прикладу використовуючи додаток «yourGFR» (play.google.com, 2018) та рівня сироваткового креатиніну.
2. Виконання навантажувальної проби 0,45 % розчином NaCl перорально.
3. Повторний розрахунок ШКФ та рівня сироваткового креатиніну.
4. Порівняння отриманих даних ШКФ та рівня сироваткового креатиніну для оцінки приросту. Найбільш доступна методика з використанням фізіологічного розчину NaCl, розведеного на половину дистильованою водою в результаті чого був отриманий 0,45 % NaCl.

В передопераційному періоді, до виконання «нанантажувальної проби», у хворих було визначено вихідні показники ШКФ та сироваткового креатиніну, після чого досліджуваний випивав 0,45 % водяний розчин NaCl в кількості 0,5 % маси тіла за 3 — 5 хв. Такого об'єму та концентрації розчину було достатньо для утворення надлишку іонів Na. Через 1 годину після проведення навантажувальної проби проводилось повторне визначення вищезгаданих показників. Приріст показників ШКФ та рівня сироваткового креатиніну у відсотках свідчить про наявність ФНР.

Інтерпретація отриманих даних

Приріст ШКФ < 5 % фактично свідчить про відсутність ФНР, 5 — 60 % — наявність фізіологічного ФНР, > 60 % — включення в процес «спячих» нефронів. Якщо при виконанні навантажувальної проби ШКФ не підвищувалась, у такому випадку ФНР був відсутнім. У такому випадку можна стверджувати, що кількість нефронів в нирці зменшено, та більше того — припустити, що функціонуючі нефрони при цьому функціонують в тій або іншій мірі в режимі гіперфункції, що являється важливим механізмом прогресування прогресування хвороби нирок.

Отриманні данні свідчать що при сольовому навантаженні, через 6 місяців після проведеного лікування ФНР становив у пацієнтів I групи: ФНР відсутній (В) (тобто менше 5 % або від'ємний) — у 5 пацієнтів, що становило (35,7 %), знижений ФНР (З) (тобто 5 — 10 %) — у 2 хворих, що в свою чергу становило (14,3 %) та наявний ФНР (Н) (тобто понад 10 %) — у 7 пацієнтів (50,0 %). Відповідно ФНР у хворих II групи складав: відсутній (В) (тобто менше 5 % або від'ємний) — у 14 пацієнтів, що становило (56,0 %), знижений ФНР (З) (тобто 5 — 10 %) — у 5 хворих, що в свою чергу становило (20,0 %) та наявний ФНР (Н) (тобто понад 10 %) — у 6

Таблиця 1 7. Bosch J.P. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J.P. Bosch, A. Saccaggi, AW. Lauer // Am. J. Med. — 1983. — Vol. 75, № 6. — P. 943-950.

Загальна характеристика ФНР в умовах індукованого діурезу у хворих НРК до хірургічного лікування та через 6 міс. після проведеного хірургічного лікування

	ФНР					
	I — гр. n — 14 (%)			II — гр. n — 25 (%)		
	В	З	Н	В	З	Н
До операції	1 (7,1 %)	4 (28,6 %)	9 (64,3 %)	5 (20,0 %)	8 (32,0 %)	11 (48 %)
6 міс.	5 (35,7 %)	2 (14,3 %)	7 (50,0 %)	14 (56,0 %)	5 (20,0 %)	6 (24,0 %)

пацієнтів (24,0 %). (табл. 1).

Висновок

Через 6 місяців після проведеного хірургічного втручання у пацієнтів II групи на 5,7 % випадків більше спостерігалось зниження ФНР та 20, 3 % більше відсутність ФНР в порівнянні з хворими I групи.

Література

1. Гоженко А.И., Кравчук А.В., Сирман В.М., Никитенко О.П., Романів Л.В. Функціональний нирковий резерв: фізіологічне значення функціонального ниркового резерву та обґрунтування методики його визначення. *Почки* № 4 (14) 2015 с. 7
2. Гоженко А.И. Патологія фізіологія почек: от эксперимента к клинике // Актовая речь на торжественном заседании ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта 16.02.2013. — Одесса, 2013. — 32 с.
3. Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) // *Клиническая нефрология*. — 2009. — № 4. — С. 25-31.
4. Экспериментальная и клиническая патология, экспериментальная терапия заболеваний почек и расстройства водно-солевого обмена (сборные данные) // *Нефрология и диализ*. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 249-264.
5. Романів Л.В. Роль нирок у регуляції водно-солевого обміну / Л.В. Романів, А.В. Хамініч // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2008. — Вип. 3. — С. 8-14. 13. Спосіб визначення ниркового ф
6. Amiel C. Renal functional reserve / C. Amiel, F. Blanchet, G. Friedlander, A. Nitenberg // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 1990. — Vol. 5. — P. 763-770.

References

1. Gozhenko A.I., Kravchuk AV, Sirman VM, Nikitenko O.P., Romaniv L.V. Functional renal reserve: the physiological significance of the functional renal reserve and the methodology for its determination. *Kidney number 4 (14) 2015* с. 7.
2. Gozhenko A.I. Pathophysiology of the kidneys: from the experiment to the clinic // Act speech at the solemn meeting of the scientific council of the Ukrainian Research Institute of Transport Medicine 16.02.2013. - Odessa, 2013. - 32 p.
3. Natochin Yu.V. Clinical and molecular physiology of osmoregulatory function of the kidney (to the 200th anniversary of the birth of F.G.J. Henle) // *Clinical nephrology*. - 2009. - No. 4. - P. 25-31.
4. Experimental and clinical pathophysiology, experimental therapy of kidney diseases and water-salt metabolism disorders (data collected) // *Nephrology and dialysis*. - 2003. - Vol. 5, No. 3. - P. 249-264.
5. Romanov L.V. The role of the kidneys in the regulation of water-salt metabolism / L.V. Romanov, AV Khaminich // *Bulletin of Biology and Medicine*. - 2008. - Vip. 3. - pp. 8-14. 13. Method of determining renal ph
6. Amiel C. Renal functional reserve / C. Amiel, F. Blanchet, G. Friedlander, A. Nitenberg // *Nephrol. Dial. Transplant* - 1990. - Vol. 5. - P. 763-770.
7. Bosch J.P. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J.P. Bosch, A. Saccaggi, AW. Lauer // *Am. J. Med.* - 1983. - Vol. 75, No. 6. - P. 943-950.

Впервые поступила в редакцию 11.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.13 – 004.6 – 036.82 : 615. 83/, 84
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2615931>

**ВЛИЯНИЕ СИНУСОИДАЛЬНЫХ МОДУЛИРОВАННЫХ ТОКОВ,
СКИПИДАРНЫХ ВАНН И ИНГАЛЯЦИЙ ЦИТИКОЛИНА НА
ЦЕНТРАЛЬНУЮ, ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ И ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ
ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Майстренко И.А.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ
Украины, olga_rozd_valy@meta.ua*

**ВПЛИВ СИНУСОЇДАЛЬНИХ МОДУЛЬОВАНИХ СТРУМІВ,
СКИПИДАРНИХ ВАНН І ІНГАЛЯЦІЙ ЦИТИКОЛІНУ НА
ЦЕНТРАЛЬНУ, ЦЕРЕБРАЛЬНУ ТА ПЕРИФЕРИЧНУ
ГЕМОДИНАМІКУ У ХВОРИХ З МУЛЬТИФОКАЛЬНИМ
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Майстренко І.О.

*Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
olga_rozd_valy@meta.ua*

**EFFECTS OF SINUSOIDAL MODULATED CURRENTS, SKIPIDARY
BATHS AND CYTICOLIN INHALATIONS ON CENTRAL, CEREBRAL
AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH A
MULTIFOCAL AEROSCLE**

Maistrenko I.A.

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine,
olga_rozd_valy@meta.ua*

Резюме / Summary

In 80 patients with clinically manifested cerebral atherosclerosis (hypertensive and atherosclerotic discirculatory encephalopathy), coronary (ischemic heart disease) and peripheral (atherosclerosis of the arteries of the lower extremities) arteries, the results of one-time influence of physical factors (sinusoidal modulated currents on the neck-collar region, turpentine common baths, half baths and foot baths, inhalation citicoline) were studied on the state of hemodynamics. As a result of the research, it was found that all these physical factors have a positive effect on the state of central hemodynamics, while : sinusoidal modulated currents and citicoline inhalations mainly improve cerebral blood flow; turpentine baths - peripheral blood flow. The expediency of their consistent use in the complex rehabilitation treatment of patients with multifocal atherosclerosis at various stages of medical rehabilitation has been substantiated.

Key words : *sinusoidal modulated currents, turpentine baths, citicoline inhalation, multifocal atherosclerosis, hemodynamics.*

У 80 больных с клинически манифестируемым атеросклерозом церебральных (гипертонической и атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией), коронарных (ишемической болезнью сердца) и периферических (атеросклероз артерий нижних конечностей) артерий изучены результаты разового влияния физических факторов (синусоидальных модулированных токов на шейно-воротниковую область, скипидарных общих, ножных и полуванн, ингаляций цитиколина) на состояние гемодинамики. В результате проведенных исследований было выявлено, что все данные физические факторы оказывают положительное влияние на состояние центральной гемодинамики, при этом: синусоидальные модулированные токи и ингаляции цитиколина преимущественно улучшают церебральный кровоток, одна процедура скипидарной ножной и полуванны в состоянии периферической гемодинамики. Обоснована целесообразность последовательного их применения в комплексном восстановительном лечении больных с мультифокальным атеросклерозом на различных этапах медицинской реабилитации.

Ключевые слова: синусоидальные модулированные токи, скипидарные ванны, ингаляции цитиколина, мультифокальный атеросклероз, гемодинамика.

У 80 хворих з клінічно манифестуємого атеросклерозом церебральних (гіпертонічною і атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією), коронарних (ішемічною хворобою серця) і периферичних (атеросклероз артерій нижніх кінцівок) артерій вивчені результати разового впливу фізичних факторів (синусоїдальних модульованих струмів на шийно-комірцеву ділянку, скипидарних загальних, ножних і напівванн, інгаляцій цитиколіну) на стан гемодинаміки. В результаті проведених досліджень було виявлено, що всі дані фізичні фактори покращують стан центральної гемодинаміки, при цьому: синусоїдальні модульовані струми і інгаляції цитиколіну переважно позитивно впливають на церебральний кровообіг, одна процедура скипидарної ножної і напівванни в стан периферичної гемодинаміки. Обґрунтовано доцільність послідовного їх застосування в комплексному відновлювальному лікуванні хворих з мультифокальним атеросклерозом на різних етапах медичної реабілітації.

Ключові слова: синусоїдальні модульовані струми, скипидарні ванни, інгаляції цити

Актуальность

Проблема совершенствования восстановительного лечения больных с мультифокальным атеросклерозом (МА), в том числе лиц, пострадавших в результате последствий аварии на Чернобыльской электростанции (УЛПА на ЧАЭС), является актуальной и социальной значимой [2, 11, 14].

Физические факторы (ФФ) широко и с большим успехом применяются у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза [1, 3, 12].

Однако для больных с одновре-

менным атеросклеротическим поражением сосудов ряда бассейнов методы физиобальнеолечения разработаны недостаточно, что явилось предметом настоящего исследования.

Цель исследования - обоснование возможности и целесообразности применения и выбора оптимальных режимов процедур синусоидальных модулированных токов, скипидарных ванн, ингаляций цитиколина путем изучения влияния их на гемодинамику у больных с мультифокальным атеросклерозом.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 80 больных мужчин с диагностированными: хронической недостаточностью мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) гипертонического и атеросклеротического генеза, ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом артерий нижних конечностей (ААНК), которые наблюдались в КУЗО «Харьковский областной клинический специализированный диспансер радиационной защиты населения» МЗ Украины.

Все больные были мужского пола с продолжительностью заболеваний более 10 лет. Все пациенты, УЛПА на ЧАЭС в период 1986-1990 г.г. У всех установлена связь заболеваний с участием в ликвидации аварии на ЧАЭС и инвалидность 2-й или 3-й группы. Диагнозы устанавливались согласно принятым в Украине Рекомендациям и протоколам с учётом МКБ X пересмотра [5, 7, 9, 10].

Изучали клиническую переносимость и особенности разового влияния физических факторов (ФФ) на показатели гемодинамики наблюдаемых больных, оценивая их состояние до и после процедуры.

Состояние центральной гемодинамики изучали с помощью эхокардиографии (на аппарате SAL- 77 фирмы Toshiba (Япония) в а-режиме. Оценивали уровень систолического и диастолического артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), толщину миокарда желудочков, наличие и выраженность зон гипокинезии, диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ), объём полостей левого желудочка (ЛЖ), ударный объём сердца (УО), фракцию выброса (ФВ),

максимальную скорость раннего диастолического потока через митральное отверстие (Е), максимальную скорость позднего диастолического потока через митральное отверстие (А) и их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). УО высчитывали как разность конечно-диастолического и конечно-систолического объёмов ЛЖ; ФВ – как отношение ударного объёма сердца к конечно-диастолическому объёму. Состояние церебральной и периферической гемодинамики изучали с помощью дуплексного ультразвукового сканирования (на аппарате «ULTIMA-РА»). Для оценки уровня церебрального кровотока осуществлялась поэтапная локация общих, наружных, внутренних сонных, позвоночных артерий (ОСА, НСА, ВСА, ПзВА) с обеих сторон в сравнении. Кровоток оценивали по качественным (форма волны, распределение частот в спектре, направление кровотока) и количественным показателям [6].

Из ФФ изучали влияние: синусоидальных модулированных токов (СМТ) в переменном режиме, I родом работы без модуляций, действуя на шейно-воротниковую область, размещая электроды размером по 50 см² паравертебрально С VI-Th IV, на протяжении 15 минут (от аппарата «Амплипульс-4»); скипидарной ванны (общей, полуванны и ножной ванны в сравнении) t 37-38° на протяжении 10 минут, используя «белую скипидарную эмульсию» по методике А. Залманова [4, 13]; ингаляции цитиколина раствором для парентерального введения в дозе 1000 мг, которую проводили с помощью ультразвукового небулайзера фирмы «Омрон» (Япония) на протяжении 10 минут (Патент Украины № 119918, 8), сравнивая результаты с действием плацебо.

Результаты исследований и их обсуждение

Процедуру СМТ клинически больные перенесли хорошо, побочных реакций или плохой переносимости не наблюдалось.

Со стороны центральной гемодинамики одна процедура СМТ вызывала у больных снижение систолического АД на 11%, урежение сердечного ритма на 12%, повышение средних значений IVRT на 12,8%, Е мк / А мк – на 11,3% ($p < 0,05$) в сравнении с не достоверными изменениями показателей после плацебо.

Со стороны церебрального кровотока средние значения усредненной скорости кровотока TAMX повышались на 12,8% в наружной сонной артерии, на 14,2% - в ПзвА, на 10,1% - в внутренней сонной артерии ВСА, менее значимо (на 9,7%) – в общей сонной артерии ОСА в сравнении с недостоверными изменениями после плацебо (рис. 1).

Средние значения индекса пери-

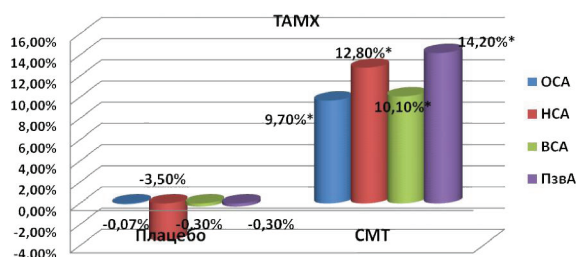


Рис. 1. Изменения усредненной по времени максимальной скорости церебрального кровотока после процедуры СМТ в сравнении с плацебо

Примечание: * – статистическая значимость различия средних значений показателей при $p < 0,05$.

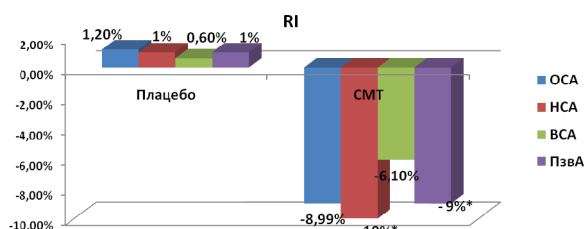


Рис. 2. Динамика уровня индекса резистивности церебральных сосудов после одной процедуры СМТ в сравнении с плацебо

Примечание: * – статистическая значимость различия средних значений показателей при $p < 0,05$.

ферического сопротивления RI снижались после процедуры СМТ более значительно по сравнению с плацебо в бассейне ПзвА, ВСА, НСА и ОСА (на 9%, на 6%, на 10% и на 9 соответственно (рис. 2).

Процедуру скипидарных ножных ванн и полуванн клинически больные перенесли хорошо.

При этом после общих скипидарных ванн 70% больных отметили появление сердцебиения и общей слабости, у 30% пациентов возникли неприятные ощущения в левой половине грудной клетки и за грудиной.

Со стороны центральной гемодинамики у больных после общей скипидарной ванны наблюдалось статистически значимое учащение сердечного ритма (на 10%), некоторое повышение АД (на 3%), сопровождающееся также незначительным ростом УО и ФВ ЛЖ, снижением Е мк / А мк и повышением IVRT.

По сравнению с этим, у пациентов после полуванны и ножной скипидарной ванны однонаправленно снижалось систолическое (соответственно на 6,3% и на 2,4%) и диастолическое (соответственно на 9,5% и на 6,2%) АД, урежался сердечный ритм (соответственно на 13,8% и на 6,7%), были отмечены признаки улучшения диастолического расслабления миокарда ЛЖ в виде повышения Е мк / А мк и снижения IVRT (соответственно на 12% и на 6,8%). Наряду с этим одна процедура различных вариантов скипидарной ванны улучшала скоростные показатели периферического кровотока (см. рис. 3).

Так, после общей ванны у больных отмечалось повышение усредненной линейной скорости кровотока TAMX в БА на 11,3%,

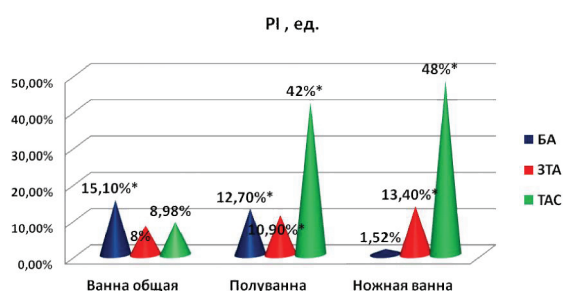


Рис. 3 Динамика уровня пульсационного систолического индекса артерий левой нижней конечности у больных после одной процедуры различного варианта скипидарных ванн

Примечание: * – статистическая значимость различия средних значений показателей при $p < 0,05$; БА – бедренная артерия; ЗТА – задняя тиббиальная артерия; ТАС – тыльная артерия стопы.

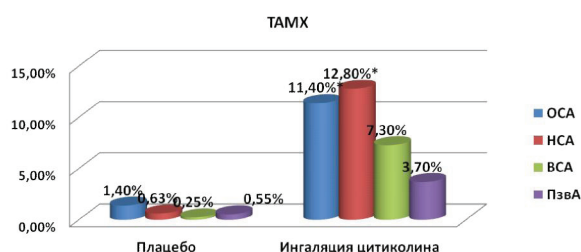


Рис. 4 Изменения усредненной по времени максимальной скорости церебрального кровотока после процедуры ингаляции цитиколина в сравнении с плацебо.

PI – на 15,1%, более значимое по сравнению с не достоверным повышением уровня TAMX в бассейне ЗТА (на 5,4%) и ТАС (на 7%).

Уровень кровотока в бассейне БА повышался равнозначно после общей ванны и полуванны (средние значения PI возросли на 15,1%, 12,7% соответственно). Также и в бассейне ЗБА средние значения PI возросли на 8% и на 10,9% соответственно после общей ванны и полуванны.

Значения параметров, характеризующих объем и скорость кровотока, повышались статистически более значимо после полуванны и ножной ванны, в бассейнах ЗТА (на 10,9% и на 13,4%) и ТАС (на 42% и на 48%).

Процедуру ингаляции цитиколина больные также переносили клинически хорошо, побочных реакций или субъективной непереносимости отмечено не было. После ингаляции цитиколина у больных наблюдалось снижение систо-

лического АД на 10%, урежение сердечного ритма на 13%, снижение средних значений IVRT на 13,8%, повышение средних значений Е мк / А мк – на 14,1% в сравнении с не достоверной динамикой показателей после плацебо.

Со стороны церебральной гемодинамики средние значения усредненной по времени максимальной скорости церебрального кровотока TAMX повышались в бассейнах НСА и ОСА (на 12,8% и на 11,4%), менее значимо – в бассейнах ВСА и ПзвА (на 7,3% и на 3,7%) (рис. 4).

Средние значения индекса периферического сопротивления RI снижались после ингаляции цитиколина в бассейне ПзвА, ВСА, НСА и ОСА (соответственно на 3,6%, на 7,2%, на 3,6%, на 8%).

Таким образом, больные с мультифокальным атеросклерозом клинически хорошо переносили процедуры физиобальнеотерапии.

Изменения показателей гемодинамики зависели от физической характеристики ФФ и условий проведения процедур.

Выводы

1. Процедура СМТ на шейно-воротниковую область у больных с МА улучшала состояние центральной и церебральной гемодинамики: снижала повышенные цифры АД, урежала сердечный ритм, улучшала показатели, характеризующие уровень диастолического расслабления миокарда ЛЖ, повышала скоростные параметры церебральной гемодинамики и снижала резистивность в магистральных сосудах головы, что свидетельствует о возможности и целесообразности проведения дан-

- ной процедуры этим больным.
2. Одна процедура полуванны и ножной скипидарной ванны улучшала преимущественно состояние центральной и периферической гемодинамики: снижала систолическое и диастолическое АД, урежала сердечный ритм, улучшала функцию диастолического расслабления миокарда ЛЖ в виде повышения Е мк / А мк и снижения IVRT; повышала значения параметров, характеризующих объем и скорость кровотока, в бассейнах ЗТА, количественно более значимо после полуванны. Общая ванна учащала сердечный ритм, повышала АД, повышала усредненную линейную скорость кровотока ТАМХ и РІ в БА, более значимо по сравнению с не достоверным повышением в бассейне ЗТА и ТАС.
 3. Одна ингаляция цитиколина положительно влияла на состояние центральной и церебральной гемодинамики: снижала систолическое АД, урежала сердечный ритм, улучшала показатели диастолического расслабления миокарда ЛЖ, повышала усредненную по времени максимальную скорость церебрального кровотока в бассейнах НСА и ОСА, менее значимо в бассейнах ВСА и ПзВА, снижала средние значения индекса периферического сопротивления в бассейне ПзВА, ВСА, НСА и ОСА.
 4. Результаты разовых проб показали, что последовательное сочетанное проведение процедур СМТ на шейно-воротниковую область, скипидарных полуванн и ингаляций цитиколина возможно и целесообразно для восстановительного лечения больных с МА, что позволяет рекомендовать данный способ физиобальнеотерапии для широкого внедрения в клиническую практику от-

делений физиотерапии и санаторно-курортных учреждений.

Литература

1. Аерозоль та електроаерозольотерапія: навч.-метод. посіб. для самостійної роботи слухачів циклу «Фізіотерапія» (спеціалізація) / О.К. Зінченко, А.А. Калюжка, О.М. Роздільська, В.С. Маслова. – Харків ХМАПО: Видавництво ТОВ «Друкарня Мадрид», 2017. - 56 с.
2. Авилова М.В., Космачева Е.Д. Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов. Креативная кардиология. 2013. № 1. С. 5-13.
3. Боголюбов В.М. Физиотерапия и курортология / В.М. Боголюбов. – М.: Спб, 2016. – 408 с.
4. Каменев Ю.Я. Залманов А.С. Капилляротерапия и натуротерапия болезней. — СПб.: ИК «Невский проспект», 2003. С. 16-32. 256 с.
5. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року / Новости медицины и фармации в мире. 2014. N 6. С.15-23.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология / Издание второе, дополненное и переработанное. Москва. : «Реальное время». 2003/ 232 с.
7. Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» №436 від 03.07.2006 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.moz.gov.ua>
8. Патент на корисну модель №119918 UA, МПК⁵¹ А61М 13/00, А61М 15/00. Спосіб лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією / Роздільська О.М. та ін. (UA) ; заявник і патентовласник: Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України (UA). – № у 2017 04794; заявл. 18.05.2017; опубл. 10.10.2017, бюл. №19.
9. Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування захворювань периферичних артерій. Частина 1. Серце і судини. 2011. N 4. С. 19-35.

10. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Серцева недостатність. 2012. N 3. С. 60-96.
11. Телкова И.Л. Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции спустя 25 лет. Клинико-аналитический обзор / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 3. С. 62–69.
12. Фізичні фактори і медичної реабілітації хворих на серцево-судинні захворювання : навч.-метод. посіб. для самостійної роботи / О.М. Роздільська та ін.; за заг. ред. проф. О. М. Роздільської. – Харків: Видавництво «Точка», 2017.-136 с. ISBN 978-617-669-220-1.
13. Alexandre Salmanoff. Les Mille chemins de la guérison. De la cellule au soleil (Тисячі путей к выздоровлению). Paris: La Table ronde, 1965. T.III. 256 с. (Мйdecine des profondeurs).
14. Gordeyev ML, Bendov DV, Gnevashev AS. Ten-year experience of combined operations on coronary and brachiocephalic arteries / Thoracic and cardiovascular surgery. 2015; 6: 18-25.
6. P.15-23.
6. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ultrasound angiology / Second edition, supplemented and revised. Moscow. : “Real time.” 2003/232 p.
7. The order of the Ministry of Health of Ukraine “About the hardened minutes of the medical aid for the specialty” Cardiology “№436 03.07.2006 p. [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.moz.gov.ua>
8. Patent for cinnamon model number 119918 UA, MPK51 A61M 13/00, A61M 15/00. Sposib likuvannya hvoryh with circulatory encephalopathy / Rozdilska OM t and in. (UA); Applicant and patent: Kharkiv Medical Academy Academy of Sciences of Ukraine (UA). - № u 2017 04794; declare 05/18/2017; publ. 10.10.2017, bul. No. 19
9. Recommendations of the European partnership of cardiologists with diagnostics and licking of peripheral arteries. Part 1. Heart and Sudini. 2011. N 4. P. 19-35.
10. Recommendations for diagnostics and treatment of the chronically sertsev deficiency (2012) / Sertsev shortage. 2012. N 3. S. 60-96.
11. Telkova I.L. Features of the manifestations of cardiovascular diseases in liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant after 25 years. Clinical and analytical review / Cardiovascular therapy and prevention. 2012. Vol. 11. No. 3. P. 62–69.
12. Physical factors and medical rehabilitation are ill on sertsevo-sudchinn zakhvoryuvannya: navch.-method. posib for self-made robot / O.M. Rozdilska ta in .; for the zag. ed. prof. O.M. Rozdilskoï. - Kharkiv: Vidavnitstvo “Tochka”, 2017.-136 p. ISBN 978-617-669-220-1.
13. Alexandre Salmanoff. Les Mille chemins de la guérison. De la cellule au soleil (Thousands of ways to recover). Paris: La Table ronde, 1965. T.III. 256 s. (Мйdecine des profondeurs).
14. Gordeyev ML, Bendov DV, Gnevashev AS. Ten-year experience of combined coronary and brachiocephalic arteries / Thoracic and cardiovascular surgery. 2015; 6: 18-25.

Referens

1. Aerosol and elektroaerazolterapiya: navch.-method. posib for self-made robot and the cycle “Physiotherapy” (special) / O.K. Zinchenko, AA Kalyuzhka, OM Rozdilska, V.S. Maslova - Kharkiv KhMAPO: Drukarnya Madrid TOV, 2017. - 56 p.
2. Avilova M.V., Kosmacheva E.D. Multifocal atherosclerosis: the problem of combined atherosclerotic lesions of the coronary and brachiocephalic pools. Creative cardiology. 2013. No. 1. P. 5-13.
3. Bogolyubov V.M. Physiotherapy and balneology / V.M. Bogolyubov. - M.: Spb, 2016. - 408 p.
4. Kamenev Yu.Ya. Zalmanov AS. Capillary therapy and naturotherapy of diseases. - SPb.: IC “Nevsky Prospect”, 2003. p. 16-32. 256 s.
5. Clinical recommendations of arterial hypertension of European partnership hypertension (ESH) and European partnership of cardiologists (ESC) 2013 / News of medicine and pharmacy in the world. 2014. N
- Впервые поступила в редакцию 12.12.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках научного характера в соответствии с тематикой журнала.
2. Необходимым условием для публикации статьи является соответствие её требованиям и положениям Этической декларации, принятой издательством Elsevier (с Этической декларацией можно ознакомиться на сайте журнала <http://aptm.org.ua>).
3. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа (необходимо указать адрес электронной почты или адрес для переписки), ключевые слова (на 3 языках). Реферат на английском, русском и украинском языках со структурой, соответствующей статье, после текста статьи в объёме, достаточном для понимания ключевых положений статьи (2000 символов) — **обязательно!**
4. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.
5. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. "БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.", все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 "Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила". Кроме того, следует также прилагать список литературы, набранный латинским алфавитом на английском языке с подзаголовком "References".
 При этом после ссылок на статьи на русском или украинском языке следует указывать "(in Russian)" либо "(in Ukrainian)". Пример оформления ссылок в этом случае:
 Author АА, Author В.В., Author С.С. 2013, "Title of article", Title of Journal, Vol. 10, No 2, pp. 49-53.
 Подробную инструкцию по оформлению списка литературы на латинице можно прочесть на сайте нашего журнала aptm.org.ua
6. Все статьи подлежат обязательному слепому рецензированию профильными специалистами.
7. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (*.doc, *.rtf) (на носителях либо по электронной почте — journal.aptm@gmail.com). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.
8. Правила оформления текста общекультурного характера:
 - После знака препинания (но ни в коем случае не перед) ставится пробел. Это касается точки, запятой, двоеточия, многоточия, точки с запятой, вопросительного и восклицательного знака. Исключение — десятичная запятая в числе; она не отделяется пробелом.
 - Пробел ставится слева от открывающих кавычек и скобок и справа от закрывающих, но никак не наоборот.
 - Целая часть в десятичных дробях отделяется от дробной запятой, а не точкой.
 - Абзацный отступ (красная строка) выставляется средствами форматирования абзаца текстового редактора (например, в программе Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Первая строка» либо путём перемещения бегунка на верхней линейке). Не допускается выставлять абзацный отступ пробелами или при помощи знака табуляции.
 - Форматирование текста многократным повторением пробелов или табуляторов не допускается.
 - Следует различать дефис и тире. Тире длиннее дефиса и обрамляется с обеих сторон пробелами; дефис не имеет пробела ни справа, ни слева.
 - Знаки «±», «=», «<», «>» должны с двух сторон отделяться от текста пробелами.
 - Ссылки на литературные источники следует давать в квадратных скобках (не в круглых и не в косых).
 - Буквенные константы и переменные, латинские термины и названия организмов следует давать курсивом, например: *t* = 2,3 (но не *t*=2.3); «Исследования *in vitro* показали...»; «из аэробного компонента факультативной нормальной кишечной флоры наибольшее значение имеют *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*».
 - Наконец, необходимо соблюдать правила грамматики и пунктуации.
9. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).
10. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если её содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.