

ВПЛИВ БІФОРМУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ФАГОЦИТУЮЧИХ МАКРОФАГІВ У ХВОРИХ З ГОСТРИМИ КИШКОВИМИ ІНФЕКЦІЯМИ, ВИКЛИКАНИМИ УМОВНО ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ

Круглова О.В., Пересадін М.О., Декалюк І.В., Орнатська С.О.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»; 4 міська багатопрофільна клінічна лікарня, м. Луганськ

Вступ. За даними сучасних статистичних досліджень, захворюваність на гострі кишкові інфекції (ГКІ), в тому числі ті, що викликані умовно патогенними мікроорганізмами (УПМ), як в Україні, так і в низці інших країн СНД, залишається досить високою [1, 15]. Лікування ГКІ, які викликані УПМ, є складною задачею, оскільки суттєво збільшилася кількість хвороб з тривалим перебігом та нечутливістю збудників до антибактеріальних препаратів [2, 6]. Нашу увагу привернула можливість використання у комплексі лікування хворих з ГКІ, що викликані УПМ, сучасного пробіотику біфіформу [5]. Було доцільним провести вивчення проблеми лікування ГКІ в плані оцінки ефективності біфіформу при лікуванні хворих з даною патологією.

Біфіформ – це комбінований пробіотик, до складу якого входять корисні для організму бактерії (*Bifidobacterium longum* і *Enterococcus faecium*) та особливе поживне середовище для їхнього розмноження [5]. Біфідобактерії частіше зустрічаються у товстій кишці, а ентерококк – в тонкій, що зумовлює високу ефективність препарату на усьому протязі кишкового тракту [10]. З іншого боку, ці два види бактерій мають властивості пригнічувати ріст патогенних та умовно патогенних бактерій за рахунок як природних антибактеріальних субстанцій, так внаслідок синтезу органічних кислот – ацетату та лактату [5]. Маючи здатність до колонізування кишечнику, лактобактерії є природними конкурентами за місце у мікробіоценозі та поживний субстрат, таким чином вони поступово витісняють умовно патогенні мікроорганізми та сприяють відновленню нормального балансу кишкової мікрофлори [16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Ефективність фітопрепаратів та засобів природного походження в лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією системи травлення та вторинними імунodefіцитними станами» (№ держреєстрації 0108U009463).

Метою роботи було оцінка ефективності сучасного пробіотику біфіформу у лікуванні хворих з гострими кишковими інфекціями, викликаними умовно патогенними збудниками та його вплив на показники системи фагоцитуючих макрофагів.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося дві рандомізовані групи хворих з встановленим діагнозом ГКІ, викликаних УПМ: основна (34 пацієнта) та зіставлення (32 особи). Клінічний перебіг хвороби був типовим та відповідав симптоматиці гострого гастроентериту або

гастроентероколіту [1, 2, 3, 6, 12]. Діагноз ГКІ виставлявся виходячи з характерної клінічної картини хвороби з обов'язковим підтвердженням діагнозу бактеріологічними методами, виходячи з сучасної класифікації збудників [10], при цьому були виділені наступні УПМ: *Citrobacter* – у 16,67% хворих, *Enterobacter* (переважно *Enterobacter cloacae*) – у 15,15% обстежених, *Klebsiella* – у 13,63% пацієнтів, *Proteus* (переважно *Proteus vulgaris*) – у 21,21% хворих, *Hafnia* – у 6,06%; у 15,15% хворих при бактеріологічному обстеженні випорожнень була виділена чиста культура *Staph. aureus* та 12,12% пацієнтів – *Enterococcus faecalis*. Пацієнти обох груп отримували загальноприйняте лікування ГКІ, які викликані УПМ [1, 2, 14, 15].

Крім того, хворі основної групи додатково отримували комбінований пробіотик біфіформ першопочатково по 2 капсули, потім після досягнення позитивного ефекту продовжували приймати по 1 капсулі кожні 4 години протягом ще 3-5 діб поспіль в залежності від досягнутого результату лікування.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, для реалізації мети роботи у хворих, які знаходилися під наглядом, вивчали показники системи фагоцитуючих макрофагів (СФМ) з використанням методів дослідження фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферійної крові [13]. Підраховували такі показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) і індекс перетравлення (ІП) [13].

Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм [7]. При цьому обов'язково враховували основні принципи застосування статистичних методів в клінічних дослідженнях ефективності лікарських препаратів [8].

Отримані результати та їх обговорення. До початку проведення лікування характер основних скарг у пацієнтів обох груп відповідав типовій клінічній картині ГКІ [3]. Хворі, які були під наглядом, з'являли скарги на переймоподібні болі ниючого характеру в животі, більше в лівій клубовій області, нудоту, блювоту до 3-5 разів на добу, бурчання в животі, зниження або відсутність апетиту, загальну слабкість, нездужання, ломоту у всьому тілі, підвищення температури тіла до 37,6°C і вище, головний біль, запаморочення. У всіх обстежених хворих відмічався рідкий стілець з частотою випорожнень від 5 до 12 протягом першої доби хвороби, як правило, рясний, жовтуватого або коричневого кольору, нерідко з неприємним запахом, особливо при ГКІ протейної етіології, що характерно для даної нозоформи [12].

При об'єктивному обстеженні у осіб, що знахо-

дилися під наглядом, було встановлено наявність блідості шкірних покривів і видимих слизових оболонок, помірне пониження тургору шкіри, зниження артеріального тиску, наявність частого, лабільного пульсу зниженого, рідше слабкого наповнення і напруги, сухість губ, обкладеність язика брудним біло-сірим нальотом, помірне здуття живота, болісність по ходу кишечника при пальпації, у ряді випадків спазм сигмовидної кишки. Так, у всіх обстежених хворих обох груп відмічався чітко виражений диспептичний синдром, який характеризувався наявністю нудоти, болю та бурчання у животі, болісності при пальпації по ходу кишечника, наявністю рідкого стільця, зниженням апетиту, а також обкладеністю язика; блювання було виявлено у 82,4% випадків в основній групі та 81,3% - у групі зіставлення. Крім того, для хворих, які знаходилися під наглядом, був характерний загальнотоксичний синдром, який з'являвся у вигляді загальної слабкості, нездужання, що мали місце у всіх хво-

рих, підвищенням температури тіла (76,5% в основній групі та 75,0% - у групі зіставлення), головним болем (82,4% та 81,3% відповідно). У зв'язку з наявністю гемодинамічних розладів, характерних для більш тяжких випадків хвороби, блідість шкірних покривів та сухість губ мали місце у 58,8% хворих основної групи та 59,4% - групи зіставлення; тахікардія виявлена в 64,7% випадків у хворих основної групи та групи зіставлення, зниження артеріального тиску (АТ) відповідно у 52,9% та 53,1% випадків, зниження тургору шкіри – 35,3% та 34,3% випадків. Частота виявлення клінічної симптоматики ГКІ в основній групі та групі зіставлення до початку проведення лікування була однаковою ($P > 0,05-0,1$), що свідчило про однотиповість цих двох груп у клінічному відношенні.

Вивчення показників ФАМ до початку застосування лікувальних заходів дозволило відмітити наявність чітко виражених зсувів з боку фагоцитарних показників у пацієнтів обох груп (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ФАМ у хворих на ГКІ, що викликані УПМ, до початку проведення лікування ($M \pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P ₂
		Основна (n=34)	Зіставлення (n=32)	
ФІ (%)	28,6±0,8	14,7±0,8; P ₁ <0,001	15,1±0,9; P ₁ <0,001	>0,1
ФЧ	4,0±0,06	2,2±0,09; P ₁ <0,001	2,3±0,08; P ₁ <0,001	>0,1
ІА (%)	16,9±0,6	11,3±0,6; P ₁ <0,001	11,5±0,5; P ₁ <0,001	>0,1
ІІІ (%)	26,5±0,9	12,5±0,6; P ₁ <0,001	12,7±0,8; P ₁ <0,001	>0,1

Примітка: в табл. 1 та 2 показник P₁ характеризує вірогідність розбіжностей стосовно норми; P₂ – між відповідними показниками в основній та групі зіставлення.

З таблиці 1 видно, що вивчені показники ФАМ вірогідно нижче норми як в основній групі так і в групі зіставлення. Дійсно, ФІ в основній групі до початку проведення лікування був знижений в середньому в 1,95 рази стосовно норми ($P < 0,001$), в групі зіставлення – в 1,89 рази ($P < 0,001$). Показник ФЧ в цей період обстеження був нижче норми в середньому в 1,82 рази в основній групі ($P < 0,001$) та в 1,74 рази – в групі зіставлення ($P < 0,001$). Відповідно цьому ІА до початку лікування був нижче норми в основній групі в 1,5 рази ($P < 0,01$) та в групі зіставлення – в 1,47 рази ($P < 0,001$). При цьому ІІІ складав в основній групі в середньому (12,5±0,6)%, що було в 2,12 рази нижче норми ($P < 0,001$) та в групі зіставлення – (12,8±0,8)%, тобто кратність зниження ІІІ складала в цієї групі 2,07 рази ($P < 0,001$). При порівняльному аналізі не було відмічено вірогідних розбіжностей між фагоцитарними показниками в основній групі та групі зіставлення ($P > 0,1$), що свідчить про однотиповість цих груп в імунологічному плані. Таким чином, до початку проведення лікування в обох групах хворих

на ГКІ, що викликані УПМ, виявлені однотипові порушення з боку показників ФАМ, які характеризувалися зниженням усіх вивчених фагоцитарних показників, що свідчить про пригнічення функціональної активності СФМ та однаковість виявлених порушень в обох групах обстежених. Особливої уваги заслуговує суттєве зниження ІІІ (більш ніж в 2 рази) у пацієнтів обох груп, що дозволяє вважати процес фагоцитозу моноцитами/макрофагами таким, що є незавершеним. Відомо, що незавершеність фагоцитозу показує на суттєве ослаблення функціональної активності СФМ, у зв'язку з чим потрібним є проведення корекції імунного статусу хворих.

При повторному проведенні імунологічного обстеження хворих на ГКІ, що викликані УПМ, які були під наглядом, після завершення основного курсу лікування у хворих основної групи було встановлено чітко виражений позитивний ефект біфіформу, який характеризувався суттєвим покращенням та навіть нормалізацією проаналізованих фагоцитарних показників (табл. 2).

Таблиця 2. Показники ФАМ у хворих на ГКІ, що викликані УПМ, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P ₂
		Основна (n=34)	Зіставлення (n=32)	
ФІ (%)	28,6±0,8	27,6±0,5; P ₁ >0,1	19,1±0,6; P ₁ <0,01	<0,05
ФЧ	4,0±0,06	3,9±0,04; P ₁ >0,1	2,6±0,06; P ₁ <0,01	<0,05
ІА (%)	16,9±0,6	16,7±0,5; P ₁ >0,1	13,1±0,4; P ₁ <0,05	<0,05
ІІІ (%)	26,5±0,9	25,6±0,7; P ₁ >0,1	18,7±0,6; P ₁ <0,05	<0,05

Як відображено у таблиці 2, в основній групі обстежених хворих середні значення усіх вивчених фагоцитарних показників на момент завершення лікування досягають норми ($P > 0,1$). При цьому

кратність збільшення ФІ відносно вихідного значення складало в цієї групі 1,88 рази ($P < 0,01$), ФЧ – 1,78 рази ($P < 0,01$), ІА – 1,48 рази ($P < 0,05$) та ІІІ – 2,0 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення за цей же пе-

ріод також відзначена позитивна динаміка у вигляді збільшення фагоцитарних показників відносно вихідних значень, однак суттєво менш виражена. Тому кратність збільшення ФІ склала при цьому стосовно вихідного значення цього показника 1,26 рази ($P<0,05$), ФЧ – 1,13 рази ($P>0,05$), ІА – 1,14 рази ($P>0,05$) та ІІ – 1,47 рази ($P<0,01$). Отже, тільки значення ФІ та ІІ у хворих групи зіставлення в ході лікування засобами симптоматичної терапії вірогідно збільшувалися. При цьому фагоцитарні показники у пацієнтів групи зіставлення залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми: ФІ – у 1,5 рази ($P<0,05$), ФЧ – в 1,54 рази ($P<0,05$), ІА – в 1,29 рази ($P<0,05$), ІІ – в 1,42 рази ($P<0,05$). Таким чином, в основній групі хворих на ГКІ, що викликані УПМ, (яка отримувала біфіформ) в ході лікування була досягнута практично повна нормалізація фагоцитарних показників, які характеризують функціональний стан СФМ, в той час як в групі зіставлення (хворі якої отримували лише загальноприйнятну терапію) позитивна динаміка показників ФАМ була менш значуща, та тому вивчені фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче як відповідних показників норми так і аналогічних показників у пацієнтів основної групи.

При зіставленні клінічних показників у хворих обох груп у динаміці лікування було встановлено, що у пацієнтів основної групи (яка додатково отримувала біфіформ) відмічалася скорочення відносно групи зіставлення (що одержувала тільки загальноприйняте лікування) тривалості збереження синдрому інфекційного токсикозу в середньому на $1,9\pm 0,1$ днів ($P<0,05$), тривалості діарейного синдрому та наявності болю або тяжкості в животі – також на $1,9\pm 0,1$ днів ($P<0,05$), тривалості післяінфекційної астенії – на $6,8\pm 0,15$ днів ($P<0,05$). В цілому частота збереження залишкових явищ перенесеної ГКІ у хворих, які одержували біфіформ, скорочувалася в середньому в $2,7\pm 0,2$ рази ($P<0,05$). Таким чином, одержані нами дані дозволяють вважати, що застосування пробіотику біфіформу в комплексному лікуванні хворих з ГКІ, що викликані УПМ, має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки позитивно впливає на клінічні показники та в цілому сприяє прискоренню одужання, а в патогенетичному плані - сприяє нормалізації показників СФМ. Отримані результати дозволяють вважати, що включення біфіформу до комплексу лікувальних заходів при ГКІ, що викликані УПМ, патогенетично обгрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування даного пробіотику в комплексній терапії хворих із вказаною патологією.

Висновки:

1. Клінічна картина ГКІ, що викликані УПМ, у хворих, які знаходилися під наглядом, була типовою та характеризувалася наявністю симптомомплексів загального інфекційного токсикозу та діареї, а також абдомінального болювого синдрому.

2. При імунологічному обстеженні у хворих на ГКІ, що викликані УПМ, до початку лікування виявлені порушення пригнічення функціональної активності СФМ, що характеризується зниженням показників ФАМ: ФІ в основній групі був знижений в середньому в 1,95 рази стосовно норми ($P<0,001$), в групі зіставлення – в 1,89 рази ($P<0,001$); ФЧ було нижче норми в середньому в 1,82 рази в основній групі ($P<0,001$) та в 1,74 рази – в групі зіставлення ($P<0,001$); ІА до початку лікування був нижче норми в основній групі в 1,5 рази ($P<0,001$) та в групі зіставлення – в 1,47 рази ($P<0,001$); ІІ складав в основній групі в середньому $(12,5\pm 0,6)\%$, що було в 2,12 рази нижче норми ($P<0,001$) та в групі зіставлення – $(12,8\pm 0,8)\%$, тобто кратність зниження ІІ складала в цієї групі 2,07 рази ($P<0,001$). В цілому отримані дані свідчать про пригнічення фагоцитарних механізмів СФМ та недостатність процесів фагоцитозу в цілому.

3. Застосування сучасного пробіотику біфіформу оказує позитивний вплив на клінічні показники у хворих на ГКІ, що викликані УПМ. При цьому відмічено скорочення тривалості збереження синдрому інфекційного токсикозу та діарейного синдрому в середньому на $1,9\pm 0,1$ днів ($P<0,05$), тривалості післяінфекційної астенії – на $6,8\pm 0,15$ днів ($P<0,05$). Частота виявлення залишкових явищ перенесеної ГКІ у хворих, які одержували біфіформ, скорочувалася в середньому в 2,7 рази ($P<0,05$).

4. При використанні пробіотику біфіформу в комплексі лікування хворих на ГКІ, що викликані УПМ, відмічається позитивна динаміка показників ФАМ, які досягають у більшості обстежених хворих основної групи меж норми. При цьому в цієї групі ФІ на момент завершення лікування складав $(27,6\pm 0,5)\%$, ФЧ – $3,9\pm 0,04$, ІА – $(16,7\pm 0,5)\%$, ІІ – $(25,6\pm 0,7)\%$, що свідчить про нормалізацію фагоцитарної активності моноцитів периферійної крові, тобто про відновлення функціональної активності СФМ.

5. В групі зіставлення, хворі якої отримували лише загальноприйняте лікування, позитивна динаміка показників ФАМ була суттєво менш значуща, тому вивчені фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми: ФІ – у 1,5 рази ($P<0,05$), ФЧ – в 1,54 рази ($P<0,05$), ІА – в 1,29 рази ($P<0,05$), ІІ – в 1,42 рази ($P<0,05$).

6. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно перспективним застосування сучасного пробіотику біфіформу в комплексній терапії хворих на ГКІ, що викликані УПМ.

7. В подальшому можна вважати перспективним проведення досліджень, які дозволять більш детально охарактеризувати механізми фармакологічної дії біфіформу у хворих на кишкові інфекції, зокрема можливий вплив даного препарату на показники можливий вплив даного препарату на показники перекисного окислення ліпідів та рівень «середніх молекул» у крові пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андрейчин М.А. Бактеріальні діареї / М.А. Андрейчин, О.Л. Івахів. – Київ: Здоров'я, 1998. – 412 с.
2. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика / Б.П.

- Богомолов. – М.: изд-во Ньюдиамед, 2007. – С. 137-186.
3. Инфекционные болезни и эпидемиология / **В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин**. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – С. 133-172.
 4. **Кашкін В.М.** Бактеріальні діареї в практиці сімейного лікаря / **В.М. Кашкін** // Загальна практика та сімейна медицина. – 2005. – Т. 5, № 2. – С. 24-28.
 5. **Кляритская И.Л.** Коррекция синдрома избыточного бактериального роста препаратом бифиформ комплекс / **И.Л. Кляритская, И.А. Вильцанюк, Е.О. Шелихова** // Кримський терапевтичний журнал. – 2009. – № 4. – С. 32-38.
 6. **Лазарева Г.Ю.** Диагностический справочник инфекциониста / **Г.Ю. Лазарева**. – М.: АСТ, 2007. – С. 25-92.
 7. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
 8. **Лапач С.Н.** Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
 9. **Маев И.В.** Оценка эффективности применения бифиформа при хроническом панкреатите с внешнесекреторной панкреатической недостаточностью: пилотное исследование / **И.В. Маев, А.В. Свиридова, Ю.А. Кучерявый** // Фарматека. – 2007. – № 13. – С. 70-73.
 10. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. [пер. с англ.] / под ред. **Дж. Хоулта, П.Крига, П. Снита** [и др.]. – М.: Мир, 1997. – Т. 1. – 432 с.; Т. 2. – 368 с.
 11. Острые кишечные инфекции, вызванные условно патогенными микроорганизмами / **Е.П. Бернасовская, В.Н. Бычковский, С.И. Бидненко** [и др.]. – Киев: Здоров'я, 1984. – 152 с.
 12. Протейная инфекция / **И.Г. Лукач, С.И. Бидненко, Е.П. Бернасовская** [и др.]. – Киев: Здоров'я, 1985. – 104 с.
 13. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова** // Лабораторное дело. – 1989. – № 8. – С. 121 – 122.
 14. **Шахмарданов М.З.** Приоритетные направления в терапии острых кишечных инфекций / **М.З. Шахмарданов, В.В. Никифоров, М.В. Зуева** // Гастроэнтерология. Consilium medicum. – 2009. – № 1. – С. 86 – 88.
 15. **Ющук Н.Д.** Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение / **Н.Д. Ющук, Л.Е. Бродов**. – М.: Медицина, 2001. – 304 с.
 16. **Ouwehand A.C.** The mucus binding of bifidobacterium lactis BB-12 is enhanced in the presence of lactobacillus GG and Lact. Delbrueckii susp. Bulgaricus / **A.C. Ouwehand** Lett Appl Microbiol. – 2000. – №. 30. – P. 10-13.

Круглова О.В., Пересадин М.О., Декалюк І.В., Орнатська С.О. Вплив біфіформу на показники системи фагоцитуючих макрофагів у хворих з гострими кишковими інфекціями, викликаними умовно патогенними мікроорганізмами // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. – С. 120-123.

Вивчений вплив біфіформу на показники системи фагоцитуючих макрофагів у хворих з гострими кишковими інфекціями (ГКІ), викликаними умовно патогенними мікроорганізмами (УПМ). Встановлено, що застосування біфіформу в патогенетичному плані сприяє нормалізації показників системи фагоцитуючих макрофагів, а в клінічному - прискоренню одужання хворих з ГКІ, викликаними УПМ.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, умовно патогенні мікроорганізми, макрофаги, біфіформ, лікування.

Круглова О.В., Пересадин Н.А., Декалюк И.В., Орнатская С.А. Влияние бифиформа на показатели системы фагоцитирующих макрофагов у больных с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно патогенными микроорганизмами // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. – С. 120-123.

Изучено влияние бифиформа на системы фагоцитирующих макрофагов у больных с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), вызванными условно патогенными микроорганизмами (УПМ). Установлено, что применение бифиформа в патогенетическом плане способствует нормализацию показателей системы фагоцитирующих макрофагов, а в клиническом - ускорение выздоровления больных с ГКИ, вызванными УПМ.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, условно патогенные микроорганизмы, макрофаги, бифиформ, лечение.

Kruglova O.V., Peresadin N.A., Dekalyuk I.V., Ornatska S.O. Influence of bifiform at macrophagal phagocytic system of the patients with acute intestinal infections, caused of conditionally pathogenic microorganisms // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. – С. 120-123.

Influence of bifiform at macrophagal phagocytic system of the patients with acute intestinal infections (AII), caused of conditionally pathogenic microorganisms (CPM) was studied. It was set that bifiform application pathogenetically was instrumental macrophagal phagocytic system normalization and clinically – convalescence acceleration of patients with AII caused of CPM.

Key words: acute intestinal infections, conditionally pathogenic microorganisms, macrophages, bifiform, treatment.

Надійшла 01.11.2010 р.
Рецензент: І.В.Лоскутова