

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

№ 4 (54), 2018 р.

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

Заснований у серпні 2005 р.



Головний редактор	д.м.н. А.І.Гоженко	The editor-in-chief	A.I.Gozhenko
Науковий редактор	д.м.н. Л.М.Шафран	The scientific editor	L.M.Shafran

Редакційна колегія

д.м.н. Є.П.Белобров, д.м.н. В.С. Белокриницький, Д.В.Большой (відповідальний секретар), д.м.н. В.С.Гойдик, д.б.н. М.Я.Головенко, д.м.н. О.В.Горша, В.М.Євстаф'єв, Т.Л.Лебедева, д.б.н. І.А.Кравченко, д.м.н. Б.А.Насібуллін, Б.В.Панов, д.б.н. Н.Ф.Петренко, д.б.н. О.Г.Пихтєєва, д.б.н. Е.М.Псядло, Д.П.Тімошина

Editorial board

E.P.Belobrov, V.S. Belokrinitzkiy, D.V. Bolshoy (the responsible secretary), V.S. Gojdyk, M.J. Golovenko, O.V. Gorsha, V.M. Evstafjev, T.L. Lebedeva, I.A. Kravchenko, B.A. Nasibullin, B.V. Panov, N.F. Petrenko, E.G. Pykhtyeyeva, E.M. Psiadlo, D.P. Timoshina

Склад наукової редакційної ради:

С.А.Андронаті (Україна), В.П.Антонович (Україна), К.Д.Бабов (Україна), Е.А.Бормусова (Ізраїль), Л.І.Власик (Україна), М.Р.Гжеготський (Україна), В.А.Голіков (Україна), М.Я.Головенко (Україна), Ю.І.Губський (Україна), В.Жуков (Польща), В.М.Запорожан (Україна), В.О.Капцов (Росія), Л.А.Ковалевська (Україна), М.О.Колесник (Україна), Р.Ольшанський (Польща), А.Є.Поляков (Україна), М.Г.Проданчук (Україна), Рахманін Ю.А. (Росія), І.В.Сергета (Україна), Х.Саарні (Фінляндія), А.М.Сердюк (Україна), А.В.Скальний (Росія), А.Н.Скородумов (Латвія), Д.Г.Ставрев (Болгарія), І.М.Трахтенберг (Україна), Ш.Хан (США), А.З.Цфасман (Росія), К.Ш.Шайсултанов (Казахстан), К.Л.Шафран (Великобританія), К.О.Шаріпов (Казахстан), В.В.Шевляков (Білорусь), К.Шрамм (Німеччина), В.В.Шухтін (Україна), О.П.Яворівський (Україна)

Structure of scientific editorial council:

S.A. Andronati (Ukraine), V.P. Antonovich (Ukraine), K.D. Babov (Ukraine), E.A. Bormusova (Israel), L.I. Vlasik (Ukraine), M.R. Gzegotsky (Ukraine), V.A. Golikov (Ukraine), M.Ya. Golovenko (Ukraine), Yu.I. Gubsky (Ukraine), V. Zhukov (Poland), V.M. Zaporozhan (Ukraine), V.O. Kaptsov (Russia), L.A. Kovalevskaya (Ukraine), M. O. Kolesnik (Ukraine), R. Olshansky (Poland), A.E. Polyakov (Ukraine), M.G. Prodanchuk (Ukraine), Rachmanin Yu.A. (Russia), I.V. Sergeta (Ukraine), H. Saarni (Finland), A.M. Serdyuk (Ukraine), A.V. Skalny (Russia), A.N. Skorodumov (Latvia), D.G. Stavrev (Bulgaria), I.T. Trahtenberg (Ukraine), S.Khan (USA), A.Z. Tsfasman (Russia), K.Sh. Shaisultanov (Kazakhstan), K.O. Sharipov (Kazakhstan), K.L. Shafran (United Kingdom), V.V. Shevlyakov (Belarus), K. Schramm (Germany), V.V. Shukhtin (Ukraine), O.P. Yavorovsky (Ukraine)

Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна
Тел/факс: +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/fax: +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

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

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

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 Вченою радою УкрНДІ медицини транспорту та Редакційною колегією журналу після рецензування.

Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316

Адреси електронної версії:
<http://aptm.org.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua>
http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Bio/Aptm/texts.html

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

Подписано в печать 30.11.2018 г. Гарнитура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17,2.
Отпечатано с готового макета в типографії "ART-V". г. Одеса, ул. Комитетская, 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

№ 4 (54), 2018 г.

Основан в августе 2005 г.



4

Содержание:		Content:
Гигиена, эпидемиология, экология	7	Hygiene, Epidemiology, Ecology
ЗАГАЛЬНА ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДИ ТА СТАНУ ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ В УКРАЇНІ — <i>Петренко Н.Ф., Мокієнко А.В., Платов С.М.</i>	7	CONDITIONS OF DRINKING WATER SUPPLY IN UKRAINE — <i>Petrenko N.F., Mokienko A.V., Platov S.M.</i>
НОВІ ПІДХОДИ ДО ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНОЇ РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ ТРАНСПОРТНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ — <i>Третьякова О.В.</i>	16	NEW APPROACHES TO TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC REGLEMENTATION OF POLYMERIC MATERIALS APPLICATION FOR TRANSPORT PURPOSES — <i>Tretyakova E.V.</i>
Клинические аспекты медицины транспорта	32	Clinical Aspects of Transport Medicine
ОСОБЛИВОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ ПСИХІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ НА СТАДІЇ СИНДРОМІВ СПЛУТАНОЇ СВІДОМОСТІ — <i>Кулик О.В.</i>	32	THE SPECIFICITIES OF RESTORATION OF MENTAL ACTIVITY IN PATIENTS AFTER SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY AT THE STAGE OF CONFUSION SYNDROMES — <i>Kulyk O.V.</i>
ВОДНО-НІТРАТНА МЕТГЕМОГЛОБІНІЯ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ — <i>Лотоцька О.В., Кондратюк В.А., Данчишин М.В., Паничев В.О., Дементьев Ю.Г., Савка О.О.</i>	43	WATER-NITRATE METHEMOGLOBINEMIA IN TERNOPIIL AREA — <i>Lototskaya O.V., Kondratyuk V.A., Danchishin M.V. Panichev V.O., Dementiev Yu.G., Savka O.V.</i>
КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫМ ОСТЕОХОНДРОЗОМ, КАК ЧАСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ — <i>Платонова Е.И., Насибуллин Б.А.</i>	52	CORRECTION OF CHANGES IN CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH LUMBOSACRAL OSTEOCHONDROSIS, AS PART OF PATHOLOGICALLY BASED TREATMENT — <i>Platonov E.I., Nasibullin B.A.</i>
ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОЇ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ХІМІОТЕРАПІЇ — <i>Рибін А.І., Демідчик Р.Я.</i>	59	QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER AFTER CYTOREDUCTIVE SURGERY AND CHEMOTHERAPY — <i>Rybin A.I., Demidchik R.Ya.</i>

Содержание:		Content:
ХРОНОБИОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ПРОСТАТИТУ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ — <i>Новіков М.В., Гойдик Н.С., Гойдик В.С., Шухтін В.В., Гоженко А.І.</i>	64	CHRONOBIOLOGICAL FEATURES OF MANIFESTATIONS OF VIRUS PROSTATITIS — <i>Novikov M.V., Goydyk N.S., Goidyk V.S., Shukhtin V.B., Gozhenko A.I.</i>
ЗВ'ЯЗОК ГІПОТИРЕОЗУ З ПЕРЕБИГОМ ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ — <i>Мацегора Н. А., Шпота О. Є</i>	74	THE CONNECTION OF HYPOTHYROIDISM WITH THE EXACERBATION OF COPD — <i>Matsegora N.A., Shpota E.E.</i>
ВПЛИВ СТУПЕНЮ ПОРУШЕННЯ КОРТИКОСПІНАЛЬНОЇ ІННЕРВАЦІЇ НА ЗМІНУ ПОКАЗНИКІВ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЇ ГЕМІСФЕРИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ПІВКУЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ — <i>Черкасов С.Є.</i>	79	INFLUENCE OF DEGREE OF IMPAIRMENT OF CORTICOSPINAL INNERVATION ON THE CHANGE OF PARAMETERS OF CONTRALATERAL HEMISPHERE IN PATIENTS AFTER HEMISPHERIC ISCHEMIC STROKE — <i>Cherkasov S.Y.</i>
О СОСТОЯНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДЕСКВАМАЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ — <i>Лукьянчук О.В., Москаленко А.М., Бокал И.И., Гоженко А.И.</i>	88	ON THE STATE OF ENDOTHELIAL DESQUAMATION IN CANCER PATIENTS — <i>Lukyanchuk O.V., Moskalenko A.M., Bokal I.I., Gozhenko A.I.</i>
ПОРУШЕННЯ ДИХАННЯ УВІ СНІ У МЕШКАНЦІВ КРУПНОГО ПРОМИСЛОВОГО МІСТА НА ПРИКЛАДІ МІСТА ЗАПОРІЖЖЯ — <i>Андреева Я.О.</i>	93	SLEEP-BREATHING DISORDERS IN CITIZENS OF A BIG INDUSTRIAL CITY ON THE EXAMPLE OF THE CITY ZAPOROZHZHIE — <i>Andreieva Ya.A.</i>
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ У УЧАСНИКІВ ЛОКАЛЬНИХ БОЙОВИХ ДІЙ — <i>Черненко І.О.</i>	101	MODERN APPROACHES TO COMPLEX TREATMENT PTSD IN PARTICIPANTS OF LOCAL COMBAT ACTIONS — <i>Chernenko I.A.</i>
ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ НЕЗАВЕРШЕНИХ СУЇЦИДАЛЬНИХ СПРОБ СКОЄНИХ ПСИХІЧНО ЗДОРОВИМИ ОСОБАМИ ТА ОСОБАМИ З РІЗНИМИ ВИДАМИ ПСИХОПАТОЛОГІЇ — <i>Будьонний П.В.</i>	108	GENDER PECULIARITIES OF THE DYNAMICS OF THE UNFINISHED SUICIDAL ATTEMPTS OF PERFECT MENTAL HEALTHY PERSONS AND PERSONS WITH DIFFERENT TYPES OF PSYCHOPATOLOGY — <i>Budonnyi P.V.</i>
СТАН П ЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ПОЄДНАНОЮ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯМ — <i>Баженова Н.М.</i>	116	PLASMA HEMOSTASIS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CONCOMITANT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OBESITY — <i>Bazhenova N.M.</i>
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГРИППЕ А — <i>Верещagina А.И.</i>	124	DIAGNOSTIC AND PRACTICAL SIGNIFICANCE OF SOME MARKERS OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN A INFLUENZA — <i>Vereshchagina O.I.</i>
Экспериментальные исследования	130	The Experimental Researches
МУКОЗОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ЛІЗОЦИМА-ФОРТЕ НА КИШЕЧНИК ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ З КОРМОМ ПЕРЕОКИСНЕНУ СОНЯШНИКОВУ ОЛІЮ — <i>Бочаров А.В., Гоженко А.І.</i>	130	MUCOSAPROTECTIVE ACTION OF LYSOZYME-FORTE ON INTESTINE RAT, WHICH RECEIVED PEROXIDE SUNFLOWER OIL WITH FEED — <i>Bocharov A. V., Gozhenko A.I.</i>

Содержание:		Content:
ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРИВУШНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ ОЛІЇ АМАРАНТА У ЩУРІВ З МОДЕЛЛЮ СИНДРОМУ ШЕГРЕНА — <i>Якименко Д. О.</i>	136	FEATURES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE PAROTID GLAND UNDER THE INFLUENCE OF AMARANTH OIL IN RATS WITH A MODEL OF SJOGREN'S SYNDROME — <i>Yakimenko D.O.</i>
ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ МОЗКОВОГО ШАРУ НИРКИ ПІД ВПЛИВОМ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОТРАТОЮ — <i>Ковальов В. В.</i>	138	FEATURES OF ANTIOXIDANT-PRO-OXIDANT BALANCE OF THE MEDULLARY AREA UNDER THE INFLUENCE OF SKELETAL TRAUMA OF DIFFERENT SEVERITY COMPLICATED BY BLOOD LOSS — <i>Kovaliov V. V.</i>
ОСОБЛИВОСТІ ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНОЇ СИНДРОМУ КІНЦІВОК, ЗАКРИТОЇ ТРАВМИ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ, УСКЛАДНЕНОЇ МАСИВНОЮ КРОВОТРАТОЮ — <i>Кузьмінський І. В.</i>	146	FEATURES BILIARY LIVER FUNCTION IN CASE OF ISCHEMIC-REPERFUSION SYNDROME OF LIMBS, ABDOMINAL TRAUMA THAT COMPLICATIONS OF MASSIVE BLOOD LOSS — <i>Kuzminskyi I. V.</i>
ОСОБЛИВОСТІ ТРАНСПОРТУ ІОНІВ НАТРІЮ В УМОВАХ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК, ТРАВМИ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ГІПОВОЛЕМІЧНОГО ШОКУ — <i>Цимбалюк Г. Ю.</i>	156	FEATURES OF TRANSPORT SODIUM IONS IN ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME OF LOWER EXTREMITIES, ABDOMINAL INJURY AND HYPOVOLEMIC SHOCK — <i>Tsybaliuk G. Y.</i>
ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕДОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ ГІБРИДНОГО НАВЧАННЯ ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ. СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ: ТЕХНОЛОГІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ТА БАД — <i>Макаров О. В., Борщ О. А.</i>	168	THE RESEARCH OF ADVANCED HYBRID LEARNING FOR STUDENTS OF SPECIALTY 226 PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY: PHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES, PERFUMERY AND COSMETICS TECHNOLOGIES AND DIETARY SUPPLEMENTS — <i>Makarov O.V., Borsch O.A.</i>
ОПТИМІЗАЦІЯ ВИДЕЛЕННЯ ПОЛІФЕНОЛІВ ІЗ ОТХОДІВ ВІНОДЕЛЬЧЕСЬКОГО ПРОИЗВОДСТВА — <i>Цымбал І. П., Марченко С. І., Пономарева Л. А., Лялин В. В., Шевченко Л. С.</i>	173	OPTIMIZATION OF POLYPHENOLS ISOLATION FROM WASTE OF WINE-MAKING PRODUCTION — <i>Tsybalyuk I.P., Marchenko S.I., Ponomareva L.A., Lyalin V.V., Shevchenko L.S.</i>
Обзорные статьи	178	Review Articles
ДОБОВІ РИТМИ ТА ЇХ ДИСБАЛАНС, ЯК ОДИН З МЕХАНІЗМІВ ПОРУШЕННЯ ЗДОРОВ'Я СУЧАСНОЇ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) — <i>Гоженко А. І., Гришко Ю. М.</i>	178	CIRCADIAN RHYTHMS AND THEIR IMBALANCE AS ONE OF THE MECHANISMS OF HEALTH DISRUPTION IN MODERN PEOPLE (REVIEW) — <i>Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M.</i>
Наши поздравления!	191	Our Congratulations!
95-ЛЕТІЕ І. М. ТРАХТЕНБЕРГА	191	95th ANNIVERSARY of I.M. TRAKHTENBERG
Правила для авторов	192	Rules for Authors

Гигиена, эпидемиология,
экология

Hygiene, Epidemiology,
Ecology

УДК 613.32: 616.36 — 002.1 — 036.22 (477.74)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525778>

ЗАГАЛЬНА ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДИ ТА СТАНУ ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ В УКРАЇНІ

Петренко Н.Ф., Мокієнко А.В., Платов С.М.

ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

ОБЩАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ И СОСТОЯНИЯ ПИТЬЕВОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ В УКРАИНЕ

Петренко Н.Ф., Мокиенко А.В., Платов С.М.

ГП Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

CONDITIONS OF DRINKING WATER SUPPLY IN UKRAINE

Petrenko N.F., Mokienko A.V., Platov S.M.

SE Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa

Резюме (Summary)

Актуальність роботи обумовлена погіршенням якості питної води в Україні та необхідністю впровадження термінових заходів щодо її покращання.

Мета роботи. Загальна гігієнічна оцінка якості питної води та стану питного водопостачання в Україні.

Методи досліджень: бібліометричні, компелятивні, аналітичні.

Результати досліджень та їх обговорення. Узагальнено результати сучасних аналітичних досліджень щодо гігієнічних аспектів якості води в Україні. Представлено коротку характеристику водопостачання населення України із поверхневих та підземних джерел. Проаналізовано основні проблеми забезпечення якості питної води. Для водопроводів це невідповідність санітарним нормам через відсутність зон санітарної охорони — 75,3 %, необхідного комплексу очисних споруд — 19,3 %, знезаражуючих установок — 23,1 %. Представлено аналіз загальних водогосподарських проблем водозабезпечення і водокористування міст: віддаленість від джерел водозабезпечення, відсутність альтернативних джерел водозабезпечення, проблема якості питної води, вторинне забруднення питних вод. Надано рекомендації щодо розвитку підприємств водопровідно-каналізаційного господарства. Приведено точку зору щодо пошуку швидких, ефективних та економічно обґрунтованих шляхів поліпшення якості питної води. З позицій гігієни це доочищення водопровідної питної води в місцях її безпосереднього споживання за допомогою побутових фільтрів або колективних водоочисних систем. Акцентовано на необхідності впровадження нових технологій очищення та знезараження води.

Ключові слова: *питна вода, якість, питне водопостачання, гігієнічна оцінка.*

Актуальность работы обусловлена ухудшением качества питьевой воды в Украине и необходимостью внедрения срочных мер по ее улучшению.

Цель работы. Общая гигиеническая оценка качества питьевой воды и состояния питьевого водоснабжения в Украине.

Методы исследований: библиометрические, компилятивные, аналитические.

Результаты исследований и их обсуждение. Обобщены результаты современных аналитических исследований по гигиеническим аспектам качества воды в Украине. Представлена краткая характеристика водоснабжения населения Украины из поверхностных и подземных источников. Проанализированы основные проблемы обеспечения качества питьевой воды. Для водопроводов это несоответствие санитарным нормам из-за отсутствия зон санитарной охраны — 75,3 %, необходимого комплекса очистных сооружений — 19,3 %, обеззараживающих установок — 23,1 %. Представлен анализ общих водохозяйственных проблем водообеспечения городов: отдаленность от источников водозабезпечення, отсутствие альтернативных источников водообеспечения, проблема качества питьевой воды, вторичное загрязнение питьевых вод. Предоставлены рекомендации по развитию предприятий водопроводно-канализационного хозяйства. Приведена точка зрения относительно поиска быстрых, эффективных и экономически обоснованных путей улучшения качества питьевой воды. С позиций гигиены это доочистка водопроводной питьевой воды в местах ее непосредственного потребления с помощью бытовых фильтров или коллективных водоочистных систем. Акцентируется на необходимости внедрения новых технологий очистки и обеззараживания воды.

Ключевые слова: питьевая вода, качество, питьевое водоснабжение, гигиеническая оценка.

The urgency of the work is due to the deterioration of the quality of drinking water in Ukraine and the need to introduce urgent measures to improve it.

Objective. General hygienic assessment of the quality of drinking water and the state of drinking water supply in Ukraine.

Research methods: bibliometric, comparative, analytical.

Research results and discussion. The results of modern analytical studies on the hygienic aspects of water quality in Ukraine are summarized. A brief description of the water supply of Ukrainian population from surface and underground sources is presented. The main problems of ensuring the quality of drinking water are being analyzed. For water pipes, this is discrepancy to sanitary standards due to the lack of sanitary protection zones (75.3 %); the required complex of treatment facilities (19.3 %), disinfecting installations (23.1 %). An analysis of the general water management problems of urban water supply is presented, they are: remoteness from water supply sources, lack of alternative sources of water supply, the problem of drinking water quality, secondary pollution of drinking water. Recommendations for the development of water supply and sanitation enterprises are given. The point of view on the search for fast, efficient and economically viable ways to improve the quality of drinking water is given. From the standpoint of hygiene, this is the tertiary treatment of tap drinking water in places where it is directly consumed using household filters or collective water treatment systems. It is focused on the need to introduce new technologies for water purification and disinfection.

Key words: drinking water, quality, drinking water supply, hygienic assessment.

Вступ

Україна належить до найменш забезпечених власними водними ресурсами країн Європи і є одним з регіонів зі значним антропогенним навантаженням на водні джерела та нестачею достатньої кількості прісної води.

В Україні склалася ситуація, за якою практично всі поверхневі, а в окремих регіонах і підземні води, за рівнем забруднення не відповідають вимогам санітарного законодавства на джерела водопостачання. У той же час наявні очисні споруди, технології очистки та знезараження питної води не спроможні очистити її до рівня показників безпеки.

Питне водопостачання України майже на 80 % забезпечується поверхневими водами. Водночас більшість басейнів річок згідно з гігієнічною класифікацією водних об'єктів за ступенем забруднення можна віднести до забруднених та дуже забруднених, проте склад очисних споруд та технології водопідготовки фактично не змінилися [1].

Аналіз даних літератури свідчить про необхідність додаткового узагальнення інформації з цієї актуальної проблеми.

Мета роботи: Загальна гігієнічна оцінка якості питної води та стану питного водопостачання в Україні.

Методи досліджень: бібліометричні, компелятивні, аналітичні.

Результати досліджень та їх обговорення.

Кількість питної води, як і її якість, має суттєве значення для забезпечення комфортних і безпечних умов проживання людини. В Законі України «Про питну воду та питне водопостачання» в статті 7 наголошується, що держава гарантує забезпечення кожної людини питною водою нормативної якості в межах науково-обґрунтованих нормативів питного водопостачання залежно від району та умов проживання [2]. Це положення

міститься також у статті 18 Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» [3].

Найбільші об'єми питної води споживаються населенням, яке забезпечене централізованим водопостачанням. Централізоване (водопровідне) питне водопостачання — це сукупність заходів із забезпечення населених пунктів доброякісною питною водою в достатній кількості, яка передбачає механізований забір води із джерел, її очищення, знезараження та за потреби спеціальне оброблення та доставку користувачам мережею водопровідних труб. Цей вид питного водопостачання населення є і залишається основним в Україні.

У колишньому СРСР державна політика передбачала забезпечення водопровідною питною водою якомога більшої кількості населених пунктів. На сьогодні в Україні усі великі міста — обласні центри мають централізовані системи водопостачання. Також цим видом водопостачання охоплено значний відсоток середніх, малих міст і селищ міського типу, меншою мірою — сільських населених пунктів, у яких переважає нецентралізоване питне водопостачання.

За даними державної звітності, нині загальне середнє питоме водоспоживання водопровідної води по адміністративних областях становить 315 л/добу на 1 мешканця, по обласних центрах — 354 л/добу, при середній санітарно-гігієнічній нормі для населення України 150 л/добу.

У багатьох вододефіцитних регіонах країни населення при централізованому водопостачанні не забезпечується достатньою кількістю водопровідної питної води відповідно до встановлених нормативів. У населених пунктах таких регіонів (переважно середні та малі міста, селища міського типу) нормативи питної води на 1 мешканця зазвичай

є нижчими за встановлені для житлових будинків з урахуванням ступеня їх санітарного благоустрою, споживачі більше половини міст з населенням понад 100 тис. отримують воду за графіком. Така ситуація негативно впливає на стан здоров'я населення: погіршуються умови проживання та якість життя, виникають занепокоєність, роздратованість і навіть стрес, унаслідок чого реєструються серцево-судинні та нервові порушення тощо [4].

В Україні на сьогодні водопровідна питна вода, яку споживає населення в багатьох населених пунктах, не завжди має задовільну якість за окремими показниками, що підлягають обов'язковому контролю за нормативним документом колишнього СРСР (28 показників за ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая. Гигиенические требования и контроль за качеством») та з його скасуванням — за чинними в Україні ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» (у 2010 р. — 33—42, у 2015 р. — 40—51 та в 2020 р. — 46—60 показників) [5].

За гігієнічними критеріями, водопровідна питна вода повинна мати сприятливі органолептичні властивості, нешкідливий хімічний склад і бути безпечною в епідемічному відношенні. Головною задачею при виробництві питної води, насамперед із поверхневих вододжерел, є забезпечення після її очищення епідемічної безпечності (шляхом використання знезаражувальних засобів), що, зазвичай досягається. Лише в окремих випадках водопровідна питна вода може становити потенційну епідеміологічну загрозу здоров'ю населення.

Окремі гідрохімічні показники водопровідної питної води в разі використання застарілих очисних технологій, що сьогодні застосовуються на річкових водопроводах, можуть не відповідати гігієнічним вимогам. Особливу небезпеку несуть хімічні речовини, що мають

токсикологічну ознаку шкідливості, зокрема, галогенорганічні сполуки (тригалометани, галоген-оцтові кислоти тощо), які утворюються при використанні в технології підготовки питної води на водопровідних станціях хлору та його похідних [4].

В Україні є чимало водопроводів, на яких питна вода виробляється з підземних джерел питного водопостачання. Така вода в багатьох регіонах не відповідає 1 класу якості і тому потребує кондиціонування, що практично застосовується лише на поодиноких водопроводах. Здебільшого це стосується показників мінерального складу підземної води, підвищені рівні яких найчастіше мають природне походження. На відміну від води річкових водопроводів, в артезіанських водопроводах некондиційні показники води мають стабільний характер і майже не змінюються в динаміці [4].

Некондиційні хімічні компоненти питної води переважно є факторами малої інтенсивності, тому існує можливість виявлення лише довготривалого хронічного впливу їх на організм людини за показниками специфічних і неспецифічних реакцій. Складність полягає у встановленні межі між зривом адаптації (патологія), передпатологією та функціональними змінами в межах фізіологічної норми. Повільна, хронічна дія малих концентрацій хімічних компонентів води, пригнічення захисних функцій організму знижує загальну резистентність організму до інших пошкоджувальних факторів і сприяє пропорційному зростанню загальної захворюваності, у тому числі захворюваності на інфекційні хвороби за рахунок зниження імунної реактивності [4].

Державний моніторинг водопровідної питної води, який проводиться в нашій країні, свідчить, що відсоток нестандартних проб щорічно майже не змінюється і становить у середньому

12—14 за санітарно-хімічними та 4—6 — за мікробіологічними показниками. У водопровідній воді на сході та півдні країни (Луганська та Донецька області, АР Крим) цей показник є значно вищим, здебільшого за рахунок невідповідності гігієнічним нормативам мінерального складу питної води, що виробляється з підземних джерел питного водопостачання [4].

Незадовільна якість водопровідної питної води за умови її постійного споживання населенням залежно від вмісту в ній конкретних показників, що не відповідають нормативним вимогам, може обмежувати водокористування, безпосередньо впливати на здоров'я людей, що проявлятиметься у вигляді інфекційних та неінфекційних захворювань.

Під наглядом і контролем ЛЦ МОЗ (до липня 2017 року — Держсанепідслужби України) у 2016 році знаходилось 10522 (у 2015 — 16215, 2014 — 16967, 2013 — 18455) джерела централізованого водопостачання населення, з них 1154 комунальних (у 2015 — 1741, 2014 — 1336, 2013 — 1569), 3256 відомчих (у 2015 — 4641, 2014 — 4474, 2013 — 4818), 3757 сільських водопроводів (у 2015 — 6684, 2014 — 6566, 2013 — 7447); і 118110 джерел нецентралізованого водопостачання (у 2015 — 160343, 2014 — 160225, 2013 — 162642) [1].

На протязі останніх років до 5 % водопроводів не відповідають санітарним нормам (у 2015 — 3,2 %, 2014 — 3,1 %, 2013 — 3,8 %, 2012 — 4,5 %). Із загальної кількості водопроводів не відповідають санітарним нормам через відсутність зон санітарної охорони — 75,3 %, необхідного комплексу очисних споруд — 19,3 %, знезаражуючих установок — 23,1 %.

У 2016 році через зняття функцій держсанепіднагляду та передачу їх до Державної служби України з питань

безпеки харчових продуктів та захисту споживачів, Державної служби України з питань праці відсутній ряд показників, які характеризували об'єкти.

Найбільша кількість водопроводів, що не відповідають санітарним нормам, у Луганській, Закарпатській, Донецькій, Херсонській та Житомирській областях (при середньому по Україні — 3,2 %). Не мають водопроводів, які не відповідають санітарним нормам, м. Київ, Полтавська, Черкаська, Чернігівська і Чернівецька області [1].

За прогнозними оцінками, до 2030 р. в міських районах проживатиме понад 60 % населення світу (майже 5 млрд осіб), що визначає важливість стратегічного управління водними ресурсами міст і промислово-міських агломерацій [6].

Сучасний стан розвитку міст України (концентрування населення й обсягу економічної діяльності) зумовлює численні екологічні проблеми, що виявляються насамперед у деградації водних ресурсів, зумовлюють специфічний характер проблеми управління ними. Зокрема якість води поверхневих джерел водопостачання основної частини міст України є незадовільною і часто перевищує критичну позначку, за якої існуючі технології очищення води не є дієвими. До того ж існує висока ймовірність забруднення підземних водоносних горизонтів унаслідок інфільтрації води з поверхонь вулиць і дворів, просочення крізь нещільності конструкцій дренажних канав і каналізаційних систем, проходження атмосферних опадів крізь звалища твердого сміття.

Важливою екологічною проблемою міст України є стан каналізаційного господарства та очищення стічних вод — майже усюди каналізаційні системи потребують заміни або капітального ремонту; прориви каналізаційних колекторів є постійними джерелами небезпечного забруднення міського середо-

вища, можуть спричинювати спалахи інфекційних захворювань. У переважній більшості міст України споруди з очищення загальноміських стічних вод переважані (за винятком Києва і Харкова), а існуюча потужність очисних споруд у разі нижча за потрібну.

Для міст, як техноприродних систем, зазвичай характерна зміна водного балансу між поверхневими, ґрунтовими і глибокими підземними водами. Найпоширенішим наслідком зміни водного балансу на міських територіях є підвищення рівнів ґрунтових вод через забудовування й асфальтування природного ґрунтового покриву, що мінімізує випаровування вологи, а також у результаті втрат з водопровідних і каналізаційних мереж, що слугують джерелом додаткового живлення ґрунтових вод. У поєднанні з плануванням території, повною або частковою ліквідацією природних дрен це призводить до підтоплення основ і фундаментів будівель, споруд, зниження несівної здатності ґрунтів основ і, як наслідок, до деформацій, а в критичних ситуаціях — до руйнування будівель і споруд.

Деякі із загальних водогосподарських проблем водозабезпечення і водокористування міст і промислово-міських агломерацій схарактеризовані нижче.

Віддаленість міст від джерел водозабезпечення. Заснуванню та історичному розвитку міст значною мірою сприяло їх розташування поблизу водних артерій та інших водних об'єктів, що містять прісні води. Тому водозабезпечення таких міст України, як Київ, Дніпропетровськ, Черкаси, Запоріжжя, Миколаїв, Вінниця поверхневими водами зумовлене історично.

З кінця ХІХ ст. розпочалось промислове освоєння Східного регіону України, що пов'язано з виявленням там корисних копалин і розвитком значних виробничих потужностей. Тому формування і зростання таких міст, як Донецьк, Лу-

ганськ та інших міст і промислово-міських агломерацій регіону, насамперед прив'язується до розвитку промисловості і відбувається відповідно без урахування кількісних аспектів наявності водних ресурсів.

Значна відстань до джерел водозабезпечення, що становить, наприклад, для Харкова — 140 км, Львова — 105, Миколаєва — 73 км, спричинює потребу у великій кількості технологічного обладнання (насосних станцій) для перекачування води, значні перевитрати електричної енергії, що позначається на кінцевій вартості спожитих водних ресурсів. Тому вкрай необхідно є модернізація галузі водопостачання та водовідведення з метою заміни зношеного обладнання, водопровідних і каналізаційних мереж (мінімізація втрат, забруднення питної води), впровадження ресурсо-енергоощадних технологій (мінімізація кінцевої вартості води), пошук і в міру можливості перехід на нові джерела водопостачання, що знаходяться поблизу та в межах міст, впровадження водоощадних технологій серед промислових підприємств, проведення політики заощадження водних ресурсів серед населення.

Відсутність альтернативних джерел водозабезпечення. Для 75 % мешканців України (35 млн осіб) головним джерелом водозабезпечення є р. Дніпро з численними притоками. Воду р. Дніпро використовують десятки промислових центрів; на річці побудований каскад водосховищ (докорінно змінена екологічна рівновага, умови водообміну та взаємодії з підземною гідросферою), 6 гідроелектростанцій та 3 атомні електростанції. Через значний техногенний тиск на поверхневі води річки останні за рівнями хімічного і бактеріального забруднення характеризуються як забруднені й дуже забруднені. Крім того, збільшується теплове забруднення басейну (телові скиди АЕС, промислово-

міських агломерацій тощо). Основними хімічними забруднювальними речовинами є нітрити, азот амонійний, біогенні та органічні речовини, важкі метали, нафтопродукти, феноли. Притоки Дніпра залежно від специфіки техногенної діяльності районів також значно забруднені. Тому в стратегічному відношенні на випадок надзвичайних ситуацій природного і техногенного характеру слід передбачити резервні (альтернативні) джерела водопостачання міст, насамперед спроектувати водозабори підземних вод (де це можливо), залучити кондиційні шахтні води, підготувати місцеві джерела водопостачання.

Проблема якості питної води. Питання водокористування та водозабезпечення стосується багатьох проблем, найголовнішою з яких є проблема забезпечення населення якісною питною водою. Якість питної води — вирішальний чинник санітарного та епідемічного благополуччя населення.

Близько 4,6 мільйона громадян, які проживають у 161 місті й 100 селищах міського типу 25 регіонів держави, отримують з місцевих джерел питну воду з відхиленнями від нормативних вимог за тимчасовими дозволами. В такій воді підвищені показники загальної твердості, вміст хлоридів, сухих залишків, сульфатів, фтору, заліза, нітратів, аміаку, мангану. Через відсутність в окремих населених пунктах місцевих джерел водозабезпечення значна кількість населення частково чи повністю споживає привізну питну воду [6].

Для поліпшення якісної складової питно-господарського водозабезпечення міст особливу увагу слід приділити розширенню використання підземних вод, врахувавши, що в окремих регіонах питна вода в природному стані за фізико-хімічними показниками (загальна мінералізація, твердість, вміст заліза, фтору тощо) не відповідає нормативам, що потребує вжиття спеціальних заходів

з водопідготовки.

Позитивним моментом є наявність у ДСанПІН 2.2.4-171-10 [5] вимоги поетапного збільшення кількості показників безпеки та якості, які контролюють у питній воді до 52 показників.

Для поліпшення якості питних вод необхідно замінити застарілі технології її очищення хлоруванням на сприятливіші щодо впливу на організм людини (озонування, лазерні, акустичні та інші впливи).

Вторинне забруднення питних вод. Якість питної води, яку отримує населення із централізованих мереж водопостачання, залежить від таких чинників, як наявність водних ресурсів у регіонах, їх санітарний стан, ефективність водоохоронних заходів, технічний рівень та відповідність систем очищення й розподілу води, стан водогонів тощо. Водночас на тлі погіршення якості води поверхневих джерел водопостачання, дефіциту водних ресурсів, недостатнього використання ресурсів підземних вод на якість питної води систем централізованого водопостачання негативно впливають незадовільний технічний стан водопровідних споруд і мереж та значна їх зношеність, несвоєчасне проведення капітальних і поточних планово-профілактичних ремонтів та ліквідації наслідків аварій, постійне відключення водопроводів від електропостачання, подача води за графіками, що призводить до її вторинного бактеріального забруднення, створює небезпечну епідемічну ситуацію в різних регіонах країни.

В останні роки погіршення якості питних вод у мережах водопостачання й водовідведення значною мірою обумовлене зростаючим впливом процесів корозії та підтоплення, що за умов погодинної водоподачі призводить до гідравлічних перетоків забруднень у трубопровідні системи та формування санітарно-гігієнічного ризику для населення

ня (міста Донбасу, АР Крим, Причорномор'я та ін.) [6].

На думку авторів останньої Національної доповіді про якість питної води та стан питного водопостачання в Україні у 2016 році [1] рекомендації щодо розвитку підприємств водопровідно-каналізаційного господарства полягають у наступному.

1. Посилити роботу із залучення інвестицій, в т.ч. і від Міжнародних фінансових організацій, для можливості модернізації систем водопостачання та/або водовідведення як в цілому, так і їх окремих елементів.
2. Для покращення якості питної води з метою досягнення вимог ДСанПіН 2.2.4-171-10 [5] сумісно з відповідними науковими установами провести комплексні дослідження з вибору оптимальних методів підготовки питної води, зокрема:
 - знезараження води (мікробіологічні показники, вміст тригалогенметанів);
 - видалення органічних речовин з поверхневих джерел (показник перманганатної окиснюваності);
 - знезалізнення та деманганация підземних вод (показники заліза та марганцю).
3. Для підприємств, що використовують воду з підвищеною мінералізацією, розглянути питання щодо забезпечення населення якісною питною водою шляхом облаштування локальних пунктів розливу.
4. Розробити та розпочати впровадження на підприємствах геоінформаційних систем, провести паспортизацію мереж, що сприятиме цілеспрямованому зниженню втрат питної води.

Наведена картина з якістю водопровідної питної води в Україні вимагає пошуку швидких, ефективних та економічно обґрунтованих шляхів поліпшення

її якості. З позицій гігієни реальним шляхом досягнення цієї мети може стати доочищення водопровідної питної води в місцях її безпосереднього споживання за допомогою побутових фільтрів або колективних водоочисних систем. У країнах дальнього зарубіжжя, включаючи США, доочищення водопровідної питної води розпочалося давно і сприймається населенням як звичайний захід із поліпшення якості питної води у своєму помешканні. У нас це стало можливим із появою на початку 90-х років минулого століття спершу зарубіжних індивідуальних фільтрів, а пізніше і колективних систем малої та середньої продуктивності, що пропонувалися для доочищення питної води. Останніми роками в Україні з'явилися і вітчизняні водоочисники різних конструкцій, що виробляються з імпортних і вітчизняних елементів. Найбільшого поширення у нас набули побутові фільтри. Колективні водоочисні системи, хоча і мають переваги перед фільтрами, використовуються ще обмежено (окремі багатопверхові будинки, дошкільні та шкільні заклади, лікарні тощо). Соціологічне опитування, проведене нами та деякими іншими дослідниками, засвідчило, що населення загалом позитивно сприймає доочищення водопровідної питної води із використанням різних водоочисників, що дає змогу досягти суттєвого поліпшення якості питної води. Доочищення водопровідної питної води безпосередньо в місцях її споживання в умовах сьогодення є найбільш реальним шляхом забезпечення населення якісною питною водою.

Реалізація цього заходу не потребує значного державного фінансування, у помешканнях доочищення питної води здійснюється за особисті кошти жителів, а для громадських будівель (школи, лікарні тощо) кошти можуть надавати держава або спонсори. Загальнодержавною програмою «Питна вода України» на 2006—2020 роки [7], що вико-

нується в країні, шлях поліпшення якості водопровідної питної води з використанням побутових і колективних водоочисників вважається найбільш перспективним і потребує швидшого впровадження. У системах централізованого питного водопостачання та пунктах розливу питної води планується встановити 23 000 станцій (установок) доочищення питної води. У першу чергу їх використовуватимуть у регіонах з кризовою екологічною ситуацією, а також для оснащення лікувально-профілактичних, шкільних і дошкільних закладів, підприємств харчової промисловості та громадського харчування.

Висновок

У вищенаведених даних літератури нема жодного слова щодо необхідності впровадження нових технологій очищення та знезараження води, як це декларується згаданими законами [2,3,7]. Тут буде прийнятним порівняння двох цифр. За офіційними даними сфера водопостачання у 2018 р. вперше за 6 років отримала фінансування на рівні 200 млн грн. У доповіді Агентства США з Міжнародного розвитку «Розширення досвіду реформування сфери комунальних послуг» (2008 р.), за якою для доведення води до нормативних вимог необхідно або міняти технології водоочищення, або використовувати нові реагенти, сумарний обсяг інвестицій повинен був скласти 200 млрд грн. Тому, слід вважати вкрай необхідним термінове виконання вищезгаданих законів шляхом фінансування галузі як державою, так і шляхом покращання інвестиційного клімату у цій сфері. Тому, що, за оцінками закордонних експертів, кожний долар, інвестований у воду і поліпшення санітарних умов, приносить економічну вигоду у розмірі 7-12 доларів.

Література

1. Національна доповідь про якість питної води та стан питного водопостачання в Україні у 2016 році / Міністерство регіонального розвитку, будівництва та жит-

2. ливо-комунального господарства України. К., 2016. 407 с.
2. Закон України **3** Про питну воду та питне водопостачання **3** № 2918 — III від 10. 01. 2002 / Із змінами, внесеними згідно із Законом N 2196 — IV (2196 — 15) від 18. 11. 2004, ВВР, 2005, N 4, С. 95 / Відомості Верховної Ради (ВВР). 2002. N 16. С. 112 // Урядовий кур'єр. 22. 05. 2002. № 91.
3. Закон України “Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення” № 4004-XII від 24.02.1994 / Редакція № 77-VIII від 28.12.2014 р. // Відомості Верховної Ради України (ВВР). 2015. №11. С. 75.
4. Прокопов В.О. Питна вода України: медико-екологічні та санітарно-гігієнічні аспекти: монографія / В.О. Прокопов; за ред. А.М. Сердюка. К.: ВСВ «Медицина», 2016. 400 с.
5. Про затвердження Державних санітарних норм та правил “Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною” 2.2.4-171– 10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 травня 2010 року N 400. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 1 липня 2010 р. за N 452/17747.
6. Водозабезпечення України підземними водами та здоров'я населення Г.І. Рудько, О.В. Нецьків/ В кн. Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України. За ред. Г.І. Рудька. Київ Чернівці: Букрек. 2015. С. 169-356.
7. Закон України “Про Загальнодержавну програму “Питна вода України на 2006 — 2020 роки” № 2455 — IV від 03. 03. 2005 // Урядовий кур'єр. 13. 04. 2005. № 68.

Reference

1. National report on drinking water quality and drinking water supply in Ukraine in 2016 / Ministry of Regional Development, Construction and Housing and Communal Services of Ukraine.- Kyev, 2016.- 407 p.
2. The Law of Ukraine “On Drinking Water and Drinking Water Supply” No. 2918-III of 10. 01. 2002 / as amended by the Law No. 2196-IV (2196-15) of 18.11.2004, Verkhovna Rada, 2005, N 4, p. 95 / Information from the Verkhovna Rada (VR). 2002. N 16. S. 112 // Uriadovy Courier.

- 22.05.2002. No. 91.
3. Law of Ukraine "On ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population" No. 4004-XII dated February 24, 1994 / Revision No. 77-VIII dated December 28, 2014 // Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine. 2015. No. 11. P. 75
 4. Prokopov V.O. Drinking water of Ukraine: medical-ecological and sanitary-hygienic aspects: monograph / VO Prokopov; for ed. AM Serdiuk K.: VSV "Medicine", 2016. 400 p.
 5. On approval of the State sanitary norms and rules "Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption" 2.2.4-171- 10. Order of the Ministry of Health of Ukraine of May 12, 2010 N 400. Registered with the Ministry of Justice of Ukraine 1 July 2010 for N 452/17747.
 6. Water supply of Ukraine with groundwater and population health G.I. Rudko O.V. Netski / In the book Medico-hydrogeochemical factors of the geological environment of Ukraine. Ed. GI Rudko.- Kiev — Chernivtsi: Bukrek. 2015. P. 169-356.
 7. The Law of Ukraine "On the National Program" Drinking Water of Ukraine for 2006-2020 "No. 2455-IV of 03/03/2005 // Uriadovy Courier. 13.04.2005. No. 68.

*Впервые поступила в редакцию 18.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 613.2: 615: 541.6: 656

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525790>

НОВІ ПІДХОДИ ДО ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНОЇ РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ ТРАНСПОРТНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Третьякова О.В.

*ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса,
helen.tre67@gmail.com*

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ ТРАНСПОРТНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Третьякова Е.В.

*ГП Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса
helen.tre67@gmail.com*

NEW APPROACHES TO TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC REGLAMENTATION OF POLYMERIC MATERIALS APPLICATION FOR TRANSPORT PURPOSES

Tretyakova E.V.

*State Enterprise «Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport MOH»,
Ukraine, helen.tre67@gmail.com*

Резюме (Summary)

Актуальність теми. Серед 130 000 хімічних речовин і матеріалів, що застосовуються в різних галузях світової економіки, полімерні і синтетичні композиції складають більше 2/3, а їх щорічне виробництво перевищує 300 млн. т. Пріоритетну значимість і специфічну модель для досліджень представляють полімери

транспортного призначення, оскільки ця галузь є системоутворюючою в сучасній економіці і споживає більше 18 % усіх вироблених у світі полімерних матеріалів (ПМ). Насиченість полімерами сучасних транспортних засобів досягає 10 м² поверхні полімерів на кожен м³ повітря приміщень з постійним перебуванням людей. Однак багато гігієнічних аспектів проблеми безпечного застосування ПМ на транспорті вивчені недостатньо.

Мета дослідження — обґрунтування і розробка наукових підходів до системи гігієнічної регламентації ПМ транспортного призначення в штатних умовах експлуатації і при виникненні надзвичайних ситуацій на основі вивчення токсиколого-гігієнічних властивостей і закономірностей міграції в навколишнє середовище сукупності їх компонентів, як в модельних умовах (лабораторні дослідження), так і під час експлуатації транспортних засобів.

Матеріали та методи. Проведено випробування 328 ПМ різних класів, призначених для застосування в автомобілебудуванні, вагонобудуванні, сучасній військовій техніці як конструкційних, декоративно-оздоблювальних, тепло-, шумо-, вібро- і гідроізоляційних, а також кабельної та електротехнічної продукції. 38 матеріалів (11,6 %) за своїми токсиколого-гігієнічних властивостей було відхилено. Дослідження проведені методами газової хроматографії, хромато-мас-спектрометрії та атомної абсорбції, а також з використанням розроблених за участю автора установки і оригінального методу випробувань кабельної продукції на токсичність продуктів горіння. Запропоновано новий показник гігієнічної безпеки полімерного матеріалу (ІПГБ ПМ) з урахуванням гігієнічно значимих співвідношень і насиченості матеріалу в приміщенні транспортного об'єкта з постійним або перманентним перебуванням людей.

Результати. Встановлено закономірності токсикокінетики, особливості міграції в повітря кабін, салонів, приміщень з постійним перебуванням людей газо-паро-аерозольної суміші компонентів, залежність якісних і кількісних показників хімічного забруднення від виду, фізико-хімічних властивостей, насиченості і супутніх умов експлуатації (температура, вологість повітря, вібрація тощо). В натурних хіміко-аналітичних і гігієнічних дослідженнях на об'єктах автомобільного, водного, залізничного та громадського транспорту визначено склад і рівні хімічного забруднення повітря службових, пасажирських і громадських приміщень. Сумарне забруднення залізничних вагонів летючими сполуками оцінюється величиною від 4,2 до 11,8 балів. У відібраних в салонах транспортних засобів зразках пилу (в понад 90 % зразків) виявлені полібромдифенілефіри (антипірени) і ефіри фталевої кислоти (пластифікатори) в діючих концентраціях.

Висновки. Виявлені в модельних і натурних дослідженнях летючі низькомолекулярні речовини і сполуки (53-х найменувань), що мігрують з ПМ, представляють комплексну систему, якій притаманні певні закономірності токсикокінетики і токсикодінаміки в залежності від насиченості, подовжених періодів безперервної (протягом доби, неділь і місяців) експозиції, рівнів міграції, співвідношень компонентів, що лежить в основі істотного впливу на характер формування хімічного забруднення в просторово-часових координатах з урахуванням строків експлуатації ПМ, механізмів комбінованої і поєднаної дії в особливих умовах експлуатації на транспортних засобах (підвищена температура, вологість повітря, вібрація, електромагнітне випромінювання тощо). Широкий асортимент матеріалів і різноманітність фізико-хімічних, технологічних, експлуатаційних і небезпечних в гігієнічному плані властивостей ПМ вимагають подальшої стандартизації

методичних підходів, контролю за обмеженнями областей і масштабів застосування, а також наукового обґрунтування і розробки нових вимог до гігієнічної регламентації ПМ транспортного призначення.

Ключові слова: полімери транспортного призначення, гігієна застосування, токсичні компоненти, міграція, закономірності, гігієнічна регламентація

Актуальность темы. Среди 130 000 химических веществ и материалов, применяемых в различных отраслях мировой экономики, полимерные и синтетические композиции составляют более 2/3, а их ежегодное производство превышает 300 млн. т. Приоритетную значимость и специфическую модель для исследований представляют полимеры транспортного назначения, поскольку эта отрасль является системообразующей в современной экономике и потребляет более 18 % всех производимых в мире полимерных материалов (ПМ). Насыщенность полимерами современных транспортных средств достигает 10 м² поверхности полимеров на каждый м³ воздуха помещений с постоянным пребыванием людей. Однако многие гигиенические аспекты проблемы безопасного применения ПМ на транспорте изучены недостаточно.

Цель исследования — обоснование и разработка научных подходов к системе гигиенической регламентации ПМ транспортного назначения в штатных условиях эксплуатации и при возникновении чрезвычайных ситуаций на основе изучения токсиколого-гигиенических свойств и закономерностей миграции в окружающую среду совокупности их компонентов, как в модельных условиях (лабораторные исследования), так и во время эксплуатации транспортных средств.

Материалы и методы. Проведены испытания 328 ПМ различных классов, предназначенных для применения в вагоностроении, автомобилестроении, современной военной технике в качестве конструкционных, декоративно-отделочных, тепло-, шумо-, вибро- и гидроизоляционных, а также кабельной и электротехнической продукции. 38 материалов (11,6 %) по своим токсиколого-гигиеническим свойствам было отклонено. Исследования проведены методами газовой хроматографии, хромато-масс-спектрометрии и атомной абсорбции, а также с использованием разработанных с участием автора установки и оригинального метода испытаний кабельной продукции на токсичность продуктов горения. Предложен новый показатель гигиенической безопасности полимерного материала (ИПГБ ПМ) с учетом гигиенично значимых соотношений и насыщенности материала в помещении транспортного объекта с постоянным или перманентным пребыванием людей.

Результаты. Установлены закономерности токсикокинетики, особенности миграции в воздух кабин, салонов, помещений с постоянным нахождением людей газо-паро-аэрозольной смеси компонентов, зависимость качественных и количественных показателей химического загрязнения от вида, физико-химических свойств, насыщенности и сопутствующих условий эксплуатации (температура, влажность воздуха, вибрация и т.д.). В натуральных химико-аналитических и гигиенических исследованиях на объектах автомобильного, водного, железнодорожного и общественного транспорта определены состав и уровни химического загрязнения воздуха служебных, пассажирских и общественных помещений. Суммарное загрязнение железнодорожных вагонов летучими соединениями

ми оценивается величиной от 4,2 до 11,8 баллов. В отобранных в салонах транспортных средств образцах пыли (в более 90 % образцов) обнаружены полибромдифенилэфиры (антипирены) и эфиры фталевой кислоты (пластификаторы) в действующих концентрациях.

Выводы. Определенные в модельных и натуральных исследованиях летучие низкомолекулярные вещества и соединения (53-х наименований), мигрирующие из ПМ, представляют комплексную систему, которой присущи определенные закономерности токсикокинетики и токсикодинамики в зависимости от насыщенности, удлиненных периодов непрерывной (в течение суток, воскресений и месяцев) экспозиции, уровней миграции, соотношений компонентов. что оказывает существенное влияние на характер формирования химического загрязнения в пространственно-временных координатах с учетом сроков эксплуатации ПМ, механизмов комбинированной и сочетанного действия в особых условиях эксплуатации на транспортных средствах (повышенная температура, влажность воздуха, вибрация, электромагнитное излучение и т.д.). Широкий ассортимент материалов и разнообразие физико-химических, технологических, эксплуатационных и опасных в гигиеническом плане свойств ПМ требуют дальнейшей стандартизации методических подходов, контроля за ограничениями областей и масштабов применения, а также научного обоснования и разработки новых требований к гигиенической регламентации ПМ транспортного назначения.

Ключевые слова: полимеры транспортного назначения, гигиена применения, токсичные компоненты, миграция, закономерности, гигиеническая регламентация

Background. Among 130,000 chemicals and materials used in various sectors of the global economy, polymeric and synthetic compositions reach for more than 2/3, and their annual production exceeds 300 mln. t. The priority importance and research-specific model are transport polymers, since this branch is system-oriented in the modern economy and consumes more than 18 % of all polymeric materials (PM) produced in the world. The saturation of modern vehicles with PM reaches 10 m² of polymer surface for every m³ of indoor air with a constant stay of people. However, many hygienic aspects of the problem of safe use of PM in transport branch are not well understood.

The purpose of the study was to substantiate and develop scientific approaches to the system of hygienic regulation of PM transport assignments under standard operating conditions and in case of emergency situations, on the basis of study of their toxicological and hygienic properties and patterns of migration into the environment of their components, as in the model conditions (laboratory tests), and during the operation of the vehicles.

Materials and methods. The testing and admitting of 328 PM of various classes in automobile, railway wagons, marine vessels construction, and modern military equipment as structural, decorative finishing, heat, noise, vibration and waterproofing, as well as cable and electrical products, has been approved. 38 materials (11.6 %) were rejected for their toxicological and hygienic properties. The research was carried out using methods of gas chromatography, mass spectrometry and atomic absorption, a hardware complex for the evaluation of toxic products of thermooxidative destruction, as well as with the use of the design developed by the author and the original method

of cable products testing for the toxicity of combustion products. A new integral index of hygienic safety of PM (IGBT PM) is proposed, taking into account hygienically significant correlations and saturation of the material in the premises of a transport objects with щтыефте щк permanent residence of people.

Results. The laws of toxicokinetic, features of migration to the air of cabins, salons, rooms with a constant presence of people of the gas-vapor-aerosol mixture, the dependence of qualitative and quantitative indicators of the type of chemical pollution, physical and chemical properties, saturation and associated operating conditions (temperature, humidity, vibration, etc.). In field chemical analysis and hygienic studies at railway, automobile and public transport facilities, the composition and levels of chemical pollution of the air from service, passenger and public premises were determined. The total pollution of railway wagons with volatile compounds is estimated to be from 4.2 to 11.8 points. Dust pollution was selected in the vehicle salons, besides, polybromodiphenylene esters (flame retardants) and phthalic acid esters (plasticizers) were detected in more than 90 % of the samples.

Conclusions. The volatile low molecular weight substances and compounds (53 titles), determined in the model and field studies, represent a complex system of pollutants, which has certain patterns depending on the saturation, the elongated periods of the exposure (during the days, weeks and months), the migration levels, and the ratios of the components. They imposes certain peculiarities on the nature of the formation of chemical pollution in the spatial-temporal aspect, taking into account the periods of operation of PM, the mechanisms of combined and conjunctive action in special conditions of using on vehicles (elevated temperature, humidity, vibration, electromagnetic radiation, etc.). A wide range of materials and a variety of physico-chemical, technological, operational and hygienically hazardous properties of PM require further standardization of methodological approaches, control over constraints on the scope, as well as scientific substantiation and development of new requirements for the hygienic regulation of PM for transport applications.

Key words: *polymers for transport application, hygiene of use, toxic components, migration, patterns, hygienic regulation*

Актуальність. Серед 130 тисяч хімічних речовин і матеріалів, що застосовуються в різних галузях світової економіки, полімерні і синтетичні композиції складають більше 2/3, а їх щорічне виробництво, за даними Європейської економічної комісії (2016), перевищує 300 млн. т. [1]. Полімери як альтернатива традиційним матеріалам стали одним з показників і предикторів науково-технічного прогресу у всіх галузях економіки і сферах життєдіяльності людини на нашій планеті [2]. З ними асоціюються інноваційні технології, що забезпечують життєдіяльність людини на землі, під водою і в космосі. Однак, наявність у багатьох з них нега-

тивних та небезпечних для здоров'я працюючих і населення небезпечних властивостей, завадали вже на перших етапах «тотальної полімеризації» у другій половині ХХ століття розробки і застосування засобів і методів комплексного контролю і управління хімічною безпекою [3]. Це призвело до появи і розвитку нового напрямку в сучасному природознавстві — гігієни і токсикології полімерних матеріалів. У зв'язку з цим слід нагадати, що біля витоків нової наукової дисципліни стояли Л.І. Медведь і І.М. Трахтенберг [4], а в її фундаментальні основи вагомий внесок внесли українські вчені, такі як

К.І. Станкевич, В.О. Шефтель, Н.Є. Волощенко, В.Н. Чекаль, Л.М. Шафран, А.М. Шевченко, А.П. Яворівський та ін. [5-7]

Не применшуючи значення досягнутих результатів створеною в 70-х роках минулого століття системою гігієнічного нормування і безпечного застосування полімерних і синтетичних матеріалів, слід звернути увагу на той незаперечний факт, що за минулі 5 десятиліть істотно змінилися склад, фізико-хімічні, технологічні та експлуатаційні властивості, перелік пріоритетних класів полімерів та допоміжних компонентів, розширилася сфера застосування та були встановлені інші, важливі в токсиколого-гігієнічному плані, характеристики сировини, матеріалів і виробів (Т.Ж. Lentz et al., 2009 [8], А. Ballesteros-Gomez et al., 2016 [9]).

Все це поставило на порядок денний необхідність перегляду і суттєвого оновлення наукового підґрунтя сучасного гігієнічного регламентування полімерів, а по суті, обґрунтування і розробки нових підходів до створення комплексної системи, яка покликана забезпечити хімічну безпеку полімерного компоненту антропогенно зміненого довкілля для здоров'я працюючих і населення на основі сучасних уявлень про полімери як фактори малої інтенсивності в звичайних (штатних) умовах експлуатації близько до концепції «хворого житла» [10,11] та інтенсивного, нерідко небезпечного для життя, впливу на людей у надзвичайних ситуаціях [12].

В цьому плані пріоритетну значимість і специфічну для досліджень модель представляють полімери транспортного призначення, оскільки ця галузь є системоутворюючою в сучасній економіці і споживає більше 18 % усіх виробляємих у світі полімерних матеріалів [13]. У сучасному автомобілі вміст полімерних матеріалів досягає 19 % його маси, в одному пасажирському

вагоні використовується до 3,5 т полімерів, а маса конструкцій з полімерних композиційних матеріалів в літаках АН-124 досягає 5,5 т. Фюзеляж і крила нового лайнера «Боїнг -787» на 50 % загальної маси представлені полімерами [14]. Експлуатація полімерних виробів на транспорті відбувається в екстремальних умовах (інтенсивні механічне, температурне, шумове та вібраційне навантаження). Насиченість полімерами сучасних транспортних засобів досягає 10 м² поверхні полімерів на кожен м³ повітря приміщень з постійним перебуванням людей [15]. Все це висуває підвищені вимоги до технологічних, експлуатаційних, токсиколого-гігієнічних якостей і безпеки полімерних матеріалів транспортного призначення для людини і навколишнього середовища. Останнє витікає з трьох основних позицій:

- транспорт є системоутворюючою галуззю економіки, в якій зайняті мільйони працівників;
- обслуговує практично все населення Землі в якості пасажирів і туристів;
- входить в число провідних забруднювачів навколишнього середовища [16].

З урахуванням цих особливостей, зростанням обсягу, постійним оновленням номенклатури, розширенням сфер застосування полімерних матеріалів (ПМ) транспортного призначення, актуальною проблемою профілактичної медицини в цій області є створення нової комплексної системи забезпечення хімічної безпеки не тільки в транспортній галузі, а й на національному та глобальному рівнях в цілому [17]. Система повинна будуватися на основі розробки критеріїв і методів вивчення небезпечних властивостей, розкриття механізмів токсичності та небезпеки для здоров'я працюючих, населення і навколишнього середовища, доказової

аргументації наукових принципів гігієнічного регламентування, в тому числі і полімерних матеріалів.

Враховуючи вищевикладене, **метою** даного етапу багатопланової комплексної роботи стало обґрунтування та розробка наукових підходів до системи гігієнічної регламентації полімерних матеріалів транспортного призначення в штатних умовах експлуатації і при виникненні надзвичайних ситуацій на основі вивчення їх токсиколого-гігієнічних властивостей та закономірностей міграції у оточуюче середовище їх компонентів, як в модельних умовах (лабораторні дослідження), так і під час експлуатації транспортних засобів.

Матеріали та методи досліджень

Проведено випробування і допущено до застосування 328 полімерних матеріалів різних класів, що застосовуються у вагонобудуванні, автомобілебудуванні, сучасній військовій техніці в якості конструкційних, декоративно-оздоблювальних, тепло-, шумо-, вібро- та гідроізоляційних, а також кабельної та електротехнічної продукції. При цьому 38 матеріалів (11,6 %) за своїми токсиколого-гігієнічними властивостями було відхилено. При виконанні даної роботи був розроблений та використаний комплексний підхід, який передбачав проведення широкого спектру санітарно-

хімічних та токсиколого-гігієнічних досліджень.

Санітарно-хімічні методи включали визначення міграції летких компонентів у повітря та модельні середовища. Натурні дослідження з виявлення забруднення повітря транспортних засобів проведені в купе пасажирських вагонів (по 3-х одиниць кожного транспортного засобу). Для відбору зразків повітря використовували аспіратори "Тайфун" і установка пневматична УП 12/115Ф СРЗ з мережевим і автономним електроживленням. Під час проведення санітарно-гігієнічних досліджень в лабораторних умовах полімерних матеріалів досліджувалися при різних температурних режимах (20, 40 та 60°C) із застосуванням кліматичної камери «Аналітика-тест» (заводський № 004) та ексикаторів об'ємом 10 л. Дослідження сумішей, що утворювалися при термодеструкції та піролізі ПМ, проводили на спеціальній експериментальній установці для випробування кабельної продукції згідно патентам України [18, 19] із застосуванням камери для експозиції тварин об'ємом 100 л. (Рис. 1.). Дана установка дозволяє досліджувати кабельну і електротехнічну продукцію, а також пластику для виробництва кабельної продукції із урахуванням умов експлуатації, коли міграція летких продуктів термодеструкції та піролізу йде не з загальної маси матеріалу, а по довжині виробу. При цьому змінюється сценарій терморозкладання і проявляються властивості вогнезахисних матеріалів — йде процес самозатухання з утворенням іншого спектру летких продуктів термодеструкції.

Санітарно-хімічні дослідження також використовували для визначення складу і рівнів міграції хімічних речовин під час моделювання умов експлуатації полімерних матеріалів, а також процесів їх термодеструкції. При цьому застосовували методи га-



Рис. 1 Експериментальна установка для випробування кабельної та електротехнічної продукції згідно з патентом [18]

зової хроматографії, хромато-мас-спектрометрії, фотоколориметрії, спектрофотометрії, атомно-емісійні згідно МВ 8.8.2.4-127-2006 [20]. Переліки застосованих методів та хімічних сполук, що визначалися під час проведення досліджень, наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні методи і компоненти, що визначалися

Метод визначення	Компоненти
Газова хроматографія із застосуванням різних детекторів (газові хроматографи Кристаллюкс-4000, газові хроматографи «Цвет-100», ЛХМ 80)	Вуглеводні граничні C ₁ -C ₁₀ і неграничні, вуглеводні ароматичні (бензол, толуол, стирол, етилбензол, ксилоли, мезитилен, псевдокумол), алкілбензоли C ₉ -C ₁₂ , хлоровані вуглеводні (хлорбензол, вуглець чотирихлористий, дихлоретан, метилен хлористий), спирти, альдегіди, кетони, епіхлоргідрин, ацетати, стирол, вуглецю оксид (II), вуглецю оксид (IV), кисень
Хромато-мас-спектрометрія (Mass Spectrometer GC/MS Perkin Elmer Clarus 500/560 D)	гексабромциклододекан, декабромдифенілоксид, диетилфталат, дибутилфталат, диоктилфталат, динилфталат
Фотоелектроколориметрія (КФК-2 МП), спектрофотометрія (APEL PD-303UV)	аміак, азоту оксиди, водень хлористий, водень ціаністий, кислота оцтова, формальдегід, фенол

Рівень запиленості оцінювали загально прийнятим ваговим методом після відбору зразків аспірацією (пристосований пилосос, електроаспіратор) на фільтри типу АФА.

За результатами хіміко-аналітичних досліджень була проведена оцінка гігієнічної безпеки типових зразків і розраховано запропонованій нами інтегральний показник гігієнічної безпеки полімерного матеріалу (ІПГБ ПМ) із урахуванням гігієнічно значущих співвідношень та насиченості матеріалу у приміщенні транспортного об'єкту з постійним або перманентним перебуванням людей.

ІПГБ ПМ розраховували за формулою 1:

$$\text{ІПГБ ПМ (бали)} = (C_{\text{реч}} / \text{ГДК}_{\text{а.п}} \cdot \text{ЧК}_{\text{н}}) \cdot \text{ЧК}_{\text{нас} \cdot \text{пм}} \quad (1)$$

де $C_{\text{реч}}$ – визначена концентрація хімічної речовини в модельних або натурних умовах при насиченості матеріалом $1 \text{ м}^2/\text{м}^3$;

$\text{ГДК}_{\text{а.п}}$ – гігієнічний норматив хімічної речовини у атмосферному повітрі;

$\text{ЧК}_{\text{н}}$ – коефіцієнт, що враховує клас небезпеки хімічної речовини: 4-й клас – 1 бал, 3-й клас – 1,2 бали, 2-й клас – 1,4 бали, 1-й клас – 1,6 бали;

$\text{ЧК}_{\text{нас} \cdot \text{пм}}$ – коефіцієнт, що враховує насиченість ПМ на об'єкті:

$> 0,5 \text{ м}^2/\text{м}^3$ – 0,5 бали, $0,5-1 \text{ м}^2/\text{м}^3$ – 1 бал, $1-5 \text{ м}^2/\text{м}^3$ – 2 бали, $5-10 \text{ м}^2/\text{м}^3$ – 3 бали, більше $10 \text{ м}^2/\text{м}^3$ – 4 бали.

Застосування показника ІПГБ ПМ сприяло об'єктивізації результатів комплексної оцінки матеріалів і є додатним для застосування у інформаційних системах для проектування та будування транспортних об'єктів та систем.

Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень проводили параметричними та непараметричними методами [21, 22] із застосуванням стандартного пакету програм у Microsoft® Office Excel 2003 (ліцензійний № 74017-640-0000106-57490).

Результати проведених досліджень.

Одержані данні свідчать (рис. 2), що найбільш поширеною з досліджених матеріалів були композитні, які мали основою поліефірні смоли (ПЕ), до складу яких введений стирол (до 30 % маси матеріалу). Друге місце посідають матеріали на основі поліаміду (ПА) (до цієї групи відносяться амінопласти, які теж використовуються як конструкційні, а також декоративно-оздоблювальні матеріали (зокрема, текстильні вироби із поліамідного волокна). На третьому місці – полівінілхлоридні (ПВХ) матеріали. Це в основному пластифіковані матеріали – вінілісшкіра, лінолеум ПВХ, у меншій частині – не пластифіковані

пластики). Окремо розглядалися матеріали для кабельної та електротехнічної продукції. Серед них питома вага пластифікованих ПВХ матеріалів складала більш ніж 65 % від загальної кількості дослідженої продукції цієї групи. На четверте місце вийшли матеріали на основі фенол-формальдегідних смол (декоративно-оздоблювальні — паперово-шаруваті пластики, ламінати, а також теплоізоляційні матеріали (ТІМ)). Менше ніж 10 % прийшлося на матеріали з іншими зв'язуючими — епоксидними, акриловими смолами, еластомери, пінополіуретани (ППУ), поліетилен тощо.

Під час проведення лабораторних досліджень полімерів транспортного призначення за стандартною схемою були визначені 53 речовини, три з них — вінілхлорид, толуїлендіізоціанат та бенз (а)пірен відносяться до першого класу небезпеки, 17 — другого, 17 — третього, 16 — четвертого класів за ГОСТ 12.1-007-76 [23] та за нормативами «Гранично допустимими концентраціями хімічних і біологічних речовин в атмосферному повітрі населених місць» (затверджені ГДСЛ від

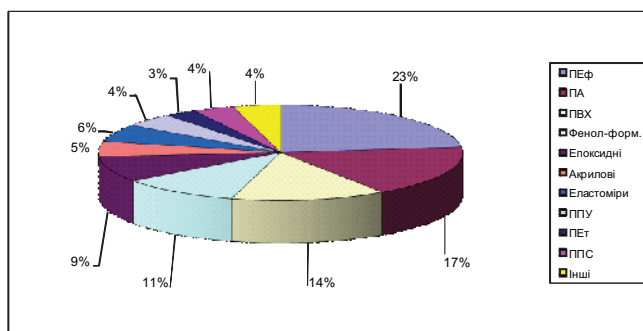


Рис. 2. Розподіл досліджених полімерів та виробів за хімічною основою

03.03.2015). [24]. Їх концентрації у повітрі модельних камер та транспортних об'єктів, а також комбінації компонентів характеризувалися вираженими відмінностями, що ускладнює зіставлення за ступенем небезпеки для знаходяться в контакт з ними людей. Використання інтегрального показника сумарної міграції істотно полегшує цей процес і дає можливість кількісно оцінити матеріал з гігієнічних позицій в конкретному контексті проектного транспортного об'єкта (табл. 2).

Як видно з наведених в таблиці даних, оцінка матеріалів за ІПГБ ПМ показала, що найбільш несприятливими за хімічними критеріями є склопластик, на другому місці — паперово-шаруватий пластик, на третьому — пластик спіненний PVC-UL. В першу чергу, це пов'язано з міграцією хімічних речовин, а також високою насиченістю матеріалів у салоні транспортного засобу. В умовах реальної експлуатації до погіршення гігієнічних властивостей ПМ може привести підвищення температури в салонах у літній період, а також відсутність належного повітрооб-

Таблиця 2.

Оцінка гігієнічної безпеки ПМ за критерієм сумарної міграції хімічних речовин у повітря камер (насиченість $1\text{ м}^2/\text{м}^3$, $t^\circ = 40^\circ\text{C}$, експозиція — 3 доби)

№ п/п	Матеріал	Величини міграції хімічних речовин ($\text{мг}/\text{м}^3$)									ІПГБ ПМ
		фенол	формальдегід	стирол	ацетон	вінілхлорид	бензол	бутанол	етил-ацетат	етил-бензол	
1	Склопластик	$0,002 \pm 0,0002$	$0,37 \pm 0,042$	$19,1 \pm 1,84$	$11,5 \pm 1,3$	-	$4,2 \pm 0,38$	-	$2,4 \pm 0,19$	$8,3 \pm 0,87$	40989
2	Паперово-шаруватий пластик	$0,022 \pm 0,003$	$0,56 \pm 0,057$	-	$0,72 \pm 0,08$	-	-	$0,34 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,08$	-	1147
3	Пластик спіненний PVC-UL	$0,001 \pm 0,0001$	$0,137 \pm 0,018$	-	-	$0,08 \pm 0,009$	-	$0,22 \pm 0,026$	$0,34 \pm 0,039$	$1,8 \pm 0,22$	475
4	Оббивна тканина ПА	$0,0015 \pm 0,0002$	$0,02 \pm 0,003$	$0,06 \pm 0,005$	$0,59 \pm 0,06$	$0,02 \pm 0,003$	-	$0,22 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02$	-	61
5	Вінілшкіра	$0,002 \pm 0,0003$	$0,05 \pm 0,006$	$0,003 \pm 0,0002$	-	$0,05 \pm 0,004$	-	$0,14 \pm 0,02$	-	-	36
6	Матеріал для ролетних штор	$0,001 \pm 0,0001$	$0,03 \pm 0,002$	-	$0,04 \pm 0,005$	$0,01 \pm 0,001$	-	$0,07 \pm 0,008$	$0,6 \pm 0,07$	-	12
7	Покриття для підлоги ПВХ	$0,003 \pm 0,0004$	$0,208 \pm 0,022$	-	-	$0,02 \pm 0,002$	-	$0,09 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,014$	-	71

міну. Тому модель інтегрального гігієнічного показника безпеки слід по-довжувати.

В ході виконання роботи були також проведені натурні хіміко-аналітичні та гігієнічні дослідження на 12 об'єктах залізничного, автомобільного і громадського транспорту: пасажирські вагони Одеської залізниці, легкові та вантажні автомобілі, автобуси та тролейбуси. Результати моніторингових досліджень пасажирських вагонів показали, що основними забруднювачами повітряного середовища є компоненти розчинників (ацетон та ксилоли), з мономерів виявлені стирол, бензол, фенол і формальдегід. При цьому міграція ацетону перевищувала ГДК а.п. в 1,2-1,5 рази в 2-х точках, ксилолів — у 1,4-1,8 рази в 5-ти точках різних вагонів. Стирол перевищував ГДК в 2,0-3,5 тільки у одному вагоні, що може бути пов'язано із застосуванням певних видів склопластиків. Перевищення ГДК_{сс} фенолу в 1,2-2,2 рази виявлено в 7-мі точках, формальдегіду (в 1,2-1,5 рази) — в чотирьох приміщеннях всіх досліджених вагонів. Вірогідно, міграція цих компонентів пов'язана із високою насиченістю об'єму купейних вагонів декоративними паперово-шаруватими пластиками. Перевищення нормативу для бутилакрилату — у 1,3-1,7 разів, і для етилацетату — у 1,3 -1,4 рази виявлено у 2-х точках.

Таким чином, сумарне забруднення пасажирських вагонів леткими сполуками (сума відношень знайдених концентрацій всіх речовин до їх ГДК_{сс}) складало від 4,2 до 11,8 балів. Серед з визначених речовин шість відносяться до другого класу небезпеки, п'ять — до третього і чотири — до четвертого класу. У трьох випадках клас небезпечності за результатами досліджень (у по-

Наявність токсичних компонентів в седиментах пилу в салонах і кабінах транспортних засобів

Група досліджених токсикантів	Об'єкти, % виявлення токсикантів			
	автомобіль легковий	трамвай	тролейбус	вагон пасажирський
ПБДФЕ ¹	28,3	42,8	54,6	71,2
ЕФК ²	52,9	36,4	75,0	91,7

Примітка: ¹ — полібромдифенілефіри; ² — ефіри фталевої кислоти

рівнянні з традиційними) було уточнено.

Для вивчення ролі синтетичних матеріалів в пилоутворенні в процесі експлуатації транспортних засобів були проведені дослідження зразків пилу з повітря, та пилу, що осіла на поверхнях інтер'єру у пасажирських салонах вагонів та автомобілів. Одержані результати свідчать, що запиленість повітря приміщень транспортних засобів достатньо велика — практично у 20 % проб рівень пилу перевищував ГДК. Вторинним джерелом забруднення повітря приміщень є седименти пилу, що осідають на поверхнях полиць вагонів, сидінь автотранспорту, підлозі), а їх маса досягає 430-590 мг/м² площі відповідного приміщення.

Практично у всіх пробах седиментів, відібраних в транспортних засобах (біля 90 %), виявлені полібромдифенілефіри та ефіри фталевої кислоти (табл. 2). З представлених в таблиці 3 даних видно, що у відібраних зразках седиментів пилу зустрічаються бромвмісні антипірени (від 1/4 до 2/3 досліджених зразків), які застосовуються для зниження горючості ПМ і здатні при довготривалій експлуатації виробів мігрувати з об'єму матеріалу на його поверхню.

Найбільший вміст у зразках пилу перепадає на ефіри фталевої кислоти, що широко використовуються в полімерних та лакофарбових матеріалах як пластифікатори. У кількісному відношенні вміст броморганічних сполук склав 3,5-12,4 мг/10 г пилу, а ЕФК — 1,9-6,8 мг/10 г пилу. У зразках зовніш-

нього пилу ці сполуки були відсутні. Забруднення електротранспорту ПБДФЕ обумовлено великою насиченістю трамваїв і тролейбусів електрообладнанням та кабельними виробами, в яких вміст антипіренів даного типу є максимальним. В легкових автомобілях та пасажирських вагонах джерелами міграції антипіренів є переважно конструкційні та декоративно-оздоблювальні матеріали з найбільш високою питомою вагою у поверхневій насиченості полімерів.

Проведені дослідження були доповненні більш розгорнутою схемою випробувань типових представників полімерних матеріалів в різних температурних режимах з урахуванням терміну експозиції, насиченості та строків експлуатації з моменту виробництва. З урахуванням того, що у сучасному виробництві полімерів транспортного призначення домінують полістирольні матеріали (входить до складу склопластиків, утеплювачів тощо), вже на перших етапах роботи було досліджено кінетику міграції мономеру стиролу, а одержані результати були детально викладені у попередньому повідомленні [25]. Вивчення динаміки міграції летких хімічних речовин при різних термінах експозиції показало, що їх максимальні концентрації (за винятком, наприклад, формальдегіду з фенол-формальдегідних пластиків та деревно-волокнистих плит) виявляються не на 2-3-й (як вимагають діючі методичні документи), а тільки на 4-7 день експозиції при більш широкому температурному діапазоні (не 20 — 40, а 60 °С). Позиція ускладнюється послідовною зміною хімічного складу повітря камери при подовженні експозиції. Тому концепція ведучого небезпечного компоненту для «полімерного середовища» життєдіяльності людини у транспортному засобі (в першу чергу, довгострокового перебування — морські, річкові судна, паса-

жирські автобуси, залізничні пасажирські вагони) не прийнятна. Щодо строків модельної експозиції та температури в камері, то для більш об'єктивної токсиколого-гігієнічної оцінки необхідно збільшувати час термостатування до 7 діб при температурі 40 і 60 °С.

Інша закономірність міграції летких сполук спостерігалася у відношенні волокнистих теплоізоляційних матеріалів на фенол-формальдегідному зв'язуючому. Наростання динаміки виділення фенолу і формальдегіду із даних матеріалів спостерігалось на протязі 15 діб, це пов'язано із незамкнутою структурою виробів, внаслідок чого міграція хімічних речовин йде не тільки з поверхні матеріалу, а й з усієї його маси. Цю особливість потрібно враховувати при проведенні санітарно-гігієнічних досліджень, що моделюють умови експлуатації.

Особлива увага у плані хімічної безпеки ПМ приділяється можливості утворення токсичних продуктів при термодеструкції матеріалів, що виникає під час надзвичайних ситуацій (пожеж). Як показали результати проведених нами досліджень [], найбільша кількість токсичних продуктів утворюється при температурі безполуменового горіння (350-400 °С) для пластифікованих ПВХ матеріалів, поліамідів, поліолефінів, еластомерів, полістиролів. Максимальне виділення пластифікаторів із ПВХ матеріалів спостерігається при температурі 300 °С, із підвищенням температури знижується, що необхідно враховувати при дослідженні даного виду продукції. При температурному режимі полум'яного горіння (750 °С) слід досліджувати тільки термостійкі матеріали — склопластики, волокнисті теплоізоляційні матеріали тощо.

В ході проведення широкого кола досліджень з оцінки токсичності продуктів термодеструкції кабельної продукції, що складається з декількох ком-

понентів, та електротехнічних виробів були розроблені нові підходи до їх токсиколого-гігієнічної оцінки. Характерний для цієї групи матеріалів лонгітудний процес розповсюдження вогню враховується шляхом застосування нової установки та методу дослідження, що захищені відповідними патентами, і дозволяє моделювати умови горіння даного виду полімерної продукції. Такий підхід дозволив значно підвищити об'єктивність результатів випробувань кабельної продукції і надійність дозвільної оцінки за даними спостережень на практиці [25, 26].

Обговорення результатів дослідження

Аналіз літературних джерел та проведених власних токсиколого-гігієнічних досліджень, за останні десятиріччя суттєво змінився асортимент та об'єми застосування полімерних матеріалів у транспортній галузі. Якщо до 2000-х років використовувалися переважно матеріали на основі фенол-формальдегідних, епоксидних смол та ПВХ, то на сучасному етапі — на перше місце виходять полімерні композитні матеріали (ПКМ) на основі співполімерів ненасичених полієфірних смол з полістиролом, стирол-акрилонітрил-метилметакрилатні сополімери, АБС пластики, амінопласти, вуглецеві пластики на основі нанотехнологій тощо [2, 6]. До складу сучасних матеріалів вводять велику кількість різноманітних допоміжних речовин та модифікуючих добавок, перелік яких значно розширився у порівнянні з минулим періодом [27]. Розробка нових добавок до пластичних мас є одним з найбільших технічних досягнень останнього десятиліття. Саме вдосконалення технології виготовлення КПКМ дозволило поліпшити якість, розширити асортимент і збільшити виробництво рентабельних синтетичних пластиків. Але питання хімічної безпеки таких матеріалів залишається значною

мірою відкритим. Тому наукові дослідження в цьому перспективному напрямку мають бути подовжені. Вони стануть основою реформування і суттєвого підвищення ефективності системи гігієнічного регламентування полімерних матеріалів транспортного призначення.

Висновки

1. За результатами комплексної гігієнічної оцінки 328 полімерних матеріалів транспортного призначення, натурних дослідженнях на 27 об'єктах автомобільного, водного, громадського електричного, залізничного транспорту показано, що за останні два десятиріччя відбулися суттєві зміни у асортименті, сфері застосування, технологічних і експлуатаційних характеристиках ПМ, що призвело до значних гігієнічно значущих наслідків в умовах праці значних контингентів робітників транспорту, кількісних і якісних показниках хімічного навантаження на організм працюючих і експонованих верств населення у повсякденних умовах та надзвичайних ситуаціях.

2. В основі негативного токсигенного впливу на здоров'я і ризиків для життя людей, як і в попередні роки, вирішальне значення мають призначення, види ПМ, що застосовуються в галузі, а також їх фізико-хімічні властивості і характер біологічної дії на організм людини. Якщо раніше найбільш широко у транспортній галузі застосовувалися ПМ на основі ПВХ, фенол-формальдегідних, алкідних та епоксидних смол, то на момент проведення досліджень домінують композитні полієфірні (23,2), поліамідні матеріали та склопластики (17,4), ПВХ (13,7), та матеріали на основі фенол-формальдегідних смол (до 10,6 %). Крім того, 35,1 % матеріалів мають іншу основу. Їх номенклатура та співвідношення рік за роком швидко змінюється, що віддзеркалює динамізм і науко-

во-технічний прогрес в цьому перспективному напрямку.

3. Визначені в модельних та натурних дослідженнях леткі низькомолекулярні речовини і сполуки (53-х найменувань), що мігрують з полімерних матеріалів та виробів, як правило, представляють не просто суміш речовин, а комплексну систему, якій притаманні певні закономірності в залежності від насиченості (до $10 \text{ м}^2/\text{м}^3$), подовжених періодів безперервної (впродовж днів, неділь та місяців) експозиції, рівнів міграції, співвідношень компонентів. що накладає певні особливості на характер формування хімічного забруднення у просторово-часовому аспекті з урахуванням строків експлуатації ПМ, механізмів комбінованої та поєднаної дії в особливих умовах експлуатації на транспортних засобах (підвищена температура, вологість повітря, вібрація, електромагнітне випромінювання тощо).

4. Серед досліджених матеріалів найбільш небезпечними у токсиколого-гігієнічному сенсі є склопластики, декоративні паперово-шаруваті пластики та пластики на основі ПВХ, що обумовлено як високою міграцією із зразків хімічних сполук, так і високою їх насиченістю на транспортних об'єктах.

5. В натурних хіміко-аналітичних та гігієнічних дослідженнях на об'єктах залізничного, автомобільного і громадського транспорту визначені склад та рівні хімічного забруднення повітря службових, пасажирських і громадських приміщень. Сумарне забруднення залізничних вагонів леткими сполуками (сума відношень знайдених концентрацій всіх речовин до їх $\text{ГДК}_{\text{a.n.}}$) склало від 4,2 до 11,8 балів. Застосування показника ІПГБ ПМ сприяло об'єктивізації результатів комплексної оцінки матеріалів і є придатним для застосування у інформаційних системах для проектування та будівництва транспортних

об'єктів і систем.

Забруднення пилю, що був відібраний у салонах транспортних засобів, полібромдифенілефірами (антипірени) та ефірами фталевої кислоти (пластифікатори), виявлено більш ніж у 90 % зразків. Отримані результати моніторингу транспортних засобів підтверджують гігієнічно значущу роль полімерів, у тому числі і допоміжних компонентів, у формуванні умов хімічного навантаження на організм працюючих і пасажирів при довготривалій експлуатації.

6. Лімітуючим критерієм безпечного застосування полімерів на транспорті з позицій протипожежного захисту, забезпечення умов життєдіяльності і хімічної безпеки у надзвичайних ситуаціях є визначення токсичних продуктів термодеструкції матеріалів та виробів у модельних умовах в ході гігієнічної регламентації ПМ. Розроблені нові, диференційовані, захищені патентами України підходи до оцінки різних видів полімерної продукції (конструкційних, декоративно-оздоблювальних, теплоізоляційних матеріалів, кабельних та електротехнічних виробів) дозволяють значно підвищити надійність отриманих результатів і пожежну безпеку транспортних засобів.

7. Широкий асортимент матеріалів і різноманітність фізико-хімічних, технологічних, експлуатаційних та небезпечних в гігієнічному плані властивостей ПМ вимагають подальшої стандартизації методичних підходів, контролю за обмеженнями щодо сфери застосування, а також наукового обґрунтування та розробки нових вимог до гігієнічної регламентації полімерних матеріалів транспортного призначення.

Література

1. Toward the definition of specific protection goals for the environmental risk assessment of chemicals: A perspective on environmental regulation in Europe /

- AR. Brown, G. Whale, M. Jackson et al. / *Integr. Environ. Assess. Manag.*, 2017. — Vol. 13. — No. 1. — P. 17-37.
2. Григорьев, Г. П. Полимерные материалы / Г.П. Григорьев, Г.Я. Ляндзберг, А.Г. Сирота. — М.: Высшая школа, 2015. — 260 с.
 3. Гигиена применения полимеров / Под ред. К.И. Станкевича. — К.: Здоров'я, 1976. — 144 с.
 4. Трахтенберг И.М. (ред.) Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов / Под ред. И.М. Трахтенберга. — К.: Здоров'я, 1968. — 196 с.
 5. Шафран Л.М. Проблема комбинированного действия в гигиене и токсикологии полимерных материалов / Л.М. Шафран, А.Н. Боков, К.И. Станкевич // Комбинированное и изолированное действие химических веществ на организм. Материалы научно-практической конференции. — Одесса, 1989. — С. 5-12.
 6. Sheftel V.O. Indirect Food Additives and Polymers: Migration and Toxicology / V.O. Sheftel. — CRC Press, 2000. — 1320 p.
 7. Яворовский А.П. Отдаленные последствия биологического действия полимерных соединений / А.П. Яворовский, М.А. Гайворонская // Укр. журн. з проблем мед. праці, 2005. — № 1. — С. 69-73.
 8. Aggregate Exposure and Cumulative Risk Assessment-Integrating Occupational and Non-occupational Risk Factors / T.J. Lentz, G.S. Dotson, P.R. Williams et al. // *J. Occup. Environ. Hyg.*, 2015. — Vol.12. — Suppl. 1. — P. S112-S126. doi: 10.1080/15459624.2015.1060326.
 9. Ballesteros-Gymez A. Screening of additives in plastics with high resolution time-of-flight mass spectrometry and different ionization sources: direct probe injection (DIP)-APCI, LC-APCI, and LC-ion booster ESI / A. Ballesteros-Gymez, T. Jonkers, A. Covaci, J. de Boer // *Anal. Bioanal. Chem.*, 2016. — Vol. 408. — P. 2945-2953. DOI 10.1007/s00216-015-9238-5
 10. Dyshinevich N.E. Constructive materials and Air Quality in Buildings: Impact on the Health of the Population / N.E. Dyshinevich, R.E. Sova // *Environment and Health*, 1998. — No. 2. — P. 236-241.
 11. Гигиенические и клинические аспекты синдрома «больных зданий» и перспективы охраны здоровья населения / Н.Г. Проданчук, Н.Е. Дышиневич, Г.М. Балан и др. // *Соврем. проблемы токсикологии*, 2006. — № 2. — С. 4-13.
 12. Alarie Y. Toxicity of Fire Smoke / Y. Alarie // *Critical Reviews in Toxicology*, 2002. — Vol. 32. — Iss. 4. — P. 259-270.
 13. Статистика мирового производства и потребления полимеров по данным ЕЭК. Путь доступа к файлу — <https://mplast.by/novosti/2015-08-11-statistika-mirovogo-proizvodstva-i-potrebleniya-polimerov-po-dannyim-eek/>
 14. Шафран Л.М. Новітні розробки в галузі гігієни і токсикології полімерних та синтетичних матеріалів транспортного призначення / Л.М. Шафран, Д.П. Тимошина, Л.В. Басалаева // *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2012. — № 4 (30). — С. 9-17.
 15. Дориомедов М.С. Полимерные композиционные материалы на железнодорожном транспорте России / М.С. Дориомедов, М.И. Дасковский, С.Ю. Скрипачев, Е.А. Шеин // *Труды ВИАМ*, 2016. — № 7 (43). — С. 113-118.
 16. Шафран Л.М. Безопасность на транспорте: проблемы и пути решения / Л.М. Шафран // *Новітні науково-навчальні досягнення медицини транспорту*. Зб. наук. праць. Спец. вип.. — Миколаїв, 2011. — С. 80-83.
 17. Кундиев Ю.И. Химическая безопасность в Украине / Ю.И.Кундиев, И.М. Трахтенберг.- К.: Авиценна, 2007.-72 с
 18. Пристрій для дослідження токсичності продуктів горіння. Патент на корисну модель № 55137 від 10.12.2010. Автори: Шафран Л.М., Свиридов В.М., Леоннова Д.І., Третьякова О.В.
 19. Спосіб визначення токсичності продуктів горіння кабельних виробів Патент на винахід № 111660 від 25.05.2016. Автори: Шафран Л.М., Третьякова О.В., Третьяков А.М., Домніч І.К., Довженко І.Г., Солодовніков І.О.
 20. Визначення та гігієнічна оцінка показників токсичності продуктів горіння полімерних матеріалів Методичні вказівки

- МВ 8.8.2.4-127-2006. Видання офіційне / Ред.: Л.М. Шафран, Д.П. Тимошина, І.О. Харченко. — К.: ДМП «Полімед», 2006. — 128 с.
21. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
 22. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / Антомонов М. Ю. — Киев, 2006 — 558 с.
 23. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). Режим доступа до файлу: <http://docs.cntd.ru/document/5200233>
 24. Гранично допустимі концентрації (ГДК) хімічних чинників у повітрі робочої зони. затверджені ГДСЛ від 17.07.2015. Режим доступа до файлу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp_20170331_0.pdf
 25. Третьякова Е.В. Химические маркеры в комплексной гигиенической оценке теплоизоляционных полистирольных материалов / Е.В. Третьякова, С.Г. Михалькова // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2017. — № 4. — С. 32-45.
 26. Третьякова Е.В. Токсиколо-гигиенические критерии безопасности применения теплоизоляционных материалов в строительстве и на транспорте // Е.В. Третьякова // Актуальні проблеми транспортної медицини, 2018. — № 3 (53). — С.107-123.
 27. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health / E.C. Talsness, J.M. Andrade, N.S. Kuriyama et al. / Philosophical Transactions of the Royal Society B, 2009. — Vol. 364 — P. 2079–2096. doi: 10.1098/rstb.2008.0281
- References**
1. Toward the definition of specific protection goals for the environmental risk assessment of chemicals: A perspective on environmental regulation in Europe /A.R. Brown, G. Whale, M. Jackson et al. // Integr. Environ. Assess. Manag., 2017. — Vol. 13. — No. 1. — P. 17-37.
 2. Grigoriev, G.P. Polymeric materials / G.P. Grigoryev, G.Y. Lyandsberg, A.G. Syrota — M.: Higher School, 2015. — 260 с. [rus]
 3. Hygiene of polymers using / Ed. by K.I. Stankevich. — K.: Health, 1976. — 144 p. [rus]
 4. Trakhtenberg I.M. (ed.) Toxicological assessment of volatile substances emitted from synthetic materials / Ed. By I.M. Trakhtenberg. — K.: Health, 1968. — 196 p. [rus]
 5. Shafran L.M. The problem of combined action in hygiene and toxicology of polymeric materials / L.M. Shafran, A.N. Bokov, K.I. Stankevich // Combined and isolated effect of chemicals on the body. Materials of the scientific-practical conference. — Odessa, 1989. — P. 5-12. [rus]
 6. Sheftel V.O. Indirect Food Additives and Polymers: Migration and Toxicology / V.O. Sheftel. — CRC Press, 2000. — 1320 p.
 7. Yavorovsky AP. Remote effects of the biological action of polymeric compounds / A.P. Yavorovsky, M.A. Gaivoronskaya // Ukr. J. of Occupational Health, 2005. — No. 1. — P. 69-73. [rus]
 8. Aggregate Exposure and Cumulative Risk Assessment-Integrating Occupational and Non-occupational Risk Factors / T.J. Lentz, G.S. Dotson, P.R. Williams et al. // J. Occup. Environ. Hyg., 2015. — Vol.12. — Suppl. 1. — P. S112-S126. doi: 10.1080/15459624.2015.1060326.
 9. Ballesteros-Gymez A. Screening of additives in plastics with high resolution time-of-flight mass spectrometry and different ionization sources: direct probe injection (DIP)-APCI, LC-APCI, and LC-ion booster ESI / A Ballesteros-Gymez, T. Jonkers, A Covaci, J. de Boer // Anal. Bioanal. Chem., 2016. — Vol. 408. — P. 2945–2953. DOI 10.1007/s00216-015-9238-5
 10. Dyshinevich N.E. Constructive materials and Air Quality in Buildings: Impact on the Health of the Population / N.E. Dyshinevich, R.E. Sova // Environment and Health, 1998. — No. 2. — P. 236-241.
 11. Hygienic and clinical aspects of the syndrome of “sick buildings” and the perspectives of public health / N.G. Prodanchuk, N.E. Dyshinevich, G.M. Balan et al.

- // Modern Problems of Toxicology, 2006. — No. 2. — P. 4-13. [rus]
12. Alarie Y. Toxicity of Fire Smoke / Y. Alarie / Critical Reviews in Toxicology, 2002. — Vol. 32. — Iss. 4. — P. 259-270.
 13. Statistics of world production and consumption of polymers according to the EEC. File access path — <https://mplast.by/novosti/2015-08-11-statistika-mirovogo-proizvodstva-i-potrebleniya-polimerov-po-dannyim-eeek/> [rus]
 14. Shafran L.M. Newest developments in the field of hygiene and toxicology of polymeric and synthetic materials for transportation purposes / L.M. Shafran, D.P. Tymoshina, L.V. Basalaeva // Actual Problems of Transport Medicine, 2012. — No. 4 (30). — P. 9-17. [ukr]
 15. Doriomedov M.S. Polymer composite materials on the railway transport of Russia / M.S. Doriomedov, M.I. Daskovsky, S.Yu. Skripachev, E.A. Shein // Proceedings of VIAM, 2016. — No. 7 (43). — P. 113-118. [rus]
 16. Shafran L.M. Transport safety: problems and solutions / L.M. Shafran // Recent scientific and educational achievements of medicine of transport. Scientific works collection. Special Edition.. — Nikolaev, 2011. — P. 80-83.
 17. Kundiev Yu.I. Chemical safety in Ukraine / Yu.I. Kundiev, I.M. Trakhtenberg. - K.: Avicenna, 2007. -72 p.
 18. Device for the study of toxicity of combustion products. Patent for Utility Model No. 55137 dated December 10, 2010. Authors: Shafran LM, Sviridov VM, Leonova D.I., Tretyakova O.V. [ukr]
 19. Method for determining the toxicity of combustion products of cable wares. Patent for invention No. 111660 dated 25.05.2016. Authors: Shafran LM, Tretyakova O.V., Tretyakov AM, Domnich I.K., Dovzhenko I.G., Solodovnikov I.O. [ukr]
 20. Definition and hygienic estimation of toxicity of combustion products of polymeric materials. Methodical instructions of MW 8.8.2.4-127-2006. Official publication / Ed.: L.M. Shafran, D.P. Tymoshina, I.O. Kharchenko — K.: DMP "Polimed", 2006. — 128 p. [ukr]
 21. Lapach S.N. Statistical methods in biomedical researches using Excel / S.N. Lapach, AV. Gubenko, P.N. Babich — K.: MORION, 2000. — 320 p. [rus]
 22. Antomonov M.Yu. Mathematical processing and analysis of biomedical data / M. Yu. Antomonov — K. 2006 — 558 p. [rus]
 23. GOST 12.1.007-76. Occupational Safety Standards System (OSS). Harmful substances. Classification and general safety requirements (with Amendments N 1, 2). Access mode to the file: <http://docs.cntd.ru/document/5200233>. [rus]
 24. Maximum permissible concentrations (MAC) of chemical factors in the air of the working zone. Approved by the GDSL from 07/17/2015. File access mode: http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp_20170331_0.pdf [rus]
 25. Tretyakova E.V. Chemical markers in the complex hygienic assessment of heat-insulating polystyrene materials / E.V. Tretyakov, S.G. Mikhalkov // Actual problems of transport medicine. — 2017. — No. 4. — p. 32-45. [rus]
 26. Tretyakova E.V. Toxicological and hygienic safety criteria for the use of thermal insulation materials in construction and transport // E.V. Tretyakova // Actual problems of transport medicine, 2018. — No. 3 (53). — p.107-123. [rus]
 27. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health / E.C. Talsness, J.M. Andrade, N.S. Kuriyama et al. / Philosophical Transactions of the Royal Society B, 2009. — Vol. 364 — P. 2079–2096. doi: 10.1098/rstb.2008.0281

*Впервые поступила в редакцию 25.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.89.004.67: 616.831-001-36.17: 616.8-009.83
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525598>

ОСОБЛИВОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ ПСИХІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ НА СТАДІЇ СИНДРОМІВ СПЛУТАНОЇ СВІДОМОСТІ

Кулик О.В.

Науково-практичний центр нейрореабілітації «Нодус»

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО- МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ НА СТАДИИ СИНДРОМОВ СПУТАННОСТЬ СОЗНАНИЯ

Кулик А.В.

Научно-практический центр нейрореабилитации «Нодус»

THE SPECIFICITIES OF RESTORATION OF MENTAL ACTIVITY IN PATIENTS AFTER SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY AT THE STAGE OF CONFUSION SYNDROMES

Kulyk O.V.

Scientific and practical center of neuro-rehabilitation "Nodus"

32

Резюме (Summary)

В основу наукової праці покладено результати діагностики, реабілітації та відновного лікування 220-ти хворих з посткоматозними тривалими розладами свідомості після тяжкої ЧМТ.

Детально розглянувши окремо кожен етап синдромів сплутаної свідомості і проаналізувавши індивідуальні програми реабілітації (ІПР), процес та результати реабілітації пацієнтів на цих етапах стало очевидним, що достеменною різницею та принципово нових завдань в частині фізичної медичної реабілітації (включаючи ерготерапію) між пацієнтами на етапах 6А, 6Б, 6В не встановлено.

Головна увага приділяється актуальній темі відновлення психічної діяльності на етапі сплутаної свідомості відповідно до етапів класифікації Доброхотової Т.А. в ході реабілітаційного маршруту. А саме — особливостям реінтеграції реакцій та психопатологічним проявам на кожній з етапів (6А, 6Б, 6В).

Виявлені в ході досліджень відмінності, які відділяли етап від етапу в продовж реабілітаційного маршруту, стосувалися виключно методик логопедичної допомоги та психоневрологічного корегування. Навіть аналіз тих випадків (66 пацієнтів, які залишилися на етапах сплутаної свідомості і в продовж періоду дослідження не перейшли до 7-ої стадії перехідних синдромів посткоматозної свідомості вказує на те, що пацієнти в межах своїх груп на етапах 6А, 6Б, 6В мали майже однакові (з індивідуальними коливаннями) фізичні можливості, соц-

іальні навички, схожий за основними рисами неврологічний статус, проте відрізнялися за результатами відновлення психічних (інтелектуально-мнестичних) функцій.

Хоча далі, в продовж міграції від стадії до стадії синдромів реінтеграції свідомості, спостерігалася поява нових фізичних навичок та відбувалося закріплення попередніх досягнень, але на перший план виступали, все ж таки, впроваджені нами завдання і методики, спрямовані на покращання мови та вищих коркових функцій, через які зростала соціальна активність пацієнтів.

Нейропсихіатрична корекція мала комплексний підхід: реінтеграція базових рефлексів і базових перинатальних відчуттів мали суттєвий вплив в процесі відновлення свідомості, нейро-сенсорна корекція, в тому числі нейро-сенсорна стимуляція, була спрямована на відновлення зони сприйняття, диференціації подразників, розмежування реакцій на сенсорний вплив, впровадження вправ кінестетичного праксису, психогімнастики, пасивна нейродинамічна корекція тощо дали можливість покращити внутрішньо-півкульну та міжпівкульну інтеграцію.

Вперше було зафіксовано, що відновлення психічної діяльності відбувалося швидше, а ніж здобування якихось нових кінетичних чи локомоторних вмінь. Пацієнт вже досягав стадії амнестичної сплутаності свідомості (6В-АСС), однак продовжував працювати в апараті функціональної терапії руки, над завданнями, встановленими ще на стадії сплутаності свідомості з аспонтанністю (6А-СПС з А).

Було встановлено важливість застосування адекватної психофармакокорекції на кожній зі стадій відновлення свідомості в залежності від клінічних проявів, основних синдромів та динаміки психо-емоційних реакцій.

Ключові слова: *Психотерапія, когнітивно-поведінкова терапія, черепно-мозкова травма, посткоматозні порушення свідомості, психофармакокорекція, психореабілітація, нейропсихіатрія, нейропсихологічна реабілітація, реінтеграція свідомості, вищі психічні функції, нейросенсорна корекція, психостимулотерапія, нейродинамічна корекція, нейроінтеграція.*

В основу научной работы положены результаты диагностики, реабилитации и восстановительного лечения 220-ти больных с посткоматозными длительными расстройствами сознания после тяжелой ЧМТ.

Подробное рассмотрение отдельно каждой стадии синдромов спутанности сознания и анализ индивидуальных программ реабилитации (ИПР), процессов и результатов реабилитации пациентов на этих стадиях показало, что различий и принципиально новых задач в части физической медицинской реабилитации (включая Эрготерапию) между пациентами на стадиях 6А, 6Б, 6В не установлено.

Главное внимание уделяется актуальной теме восстановления психической деятельности на стадии спутанности сознания в соответствии со стадиями классификации Доброхотовой Т.А. в ходе реабилитационного маршрута, а именно — особенностям реинтеграции реакций и психопатологических проявлений на каждой из стадий (6А, 6Б, 6В).

Выявленные в ходе исследований различия, которые отделяли стадию от стадии в течение реабилитационного маршрута, касались исключительно методик логопедической помощи и психоневрологической корректировки. Даже 66 пациентов, оставшиеся на стадиях спутанности сознания и в течение периода

исследования не перешедших к седьмой стадии переходных синдромов посткоматозного сознания в своих групп на стадиях 6А, 6Б, 6В имели почти одинаковые (с индивидуальными колебаниями) физические возможности, социальные навыки, похожий по основным чертам неврологический статус, однако отличались по результатам восстановления психических (интеллектуально-мнестических) функций.

Хотя дальше, в течение миграции от стадии к стадии синдромов реинтеграции сознания, наблюдалось появление новых физических навыков и происходило закрепление предыдущих достижений, но на первый план выступали, все же, внедренные нами задачи и методики, направленные на улучшение языка и высших мозговых функций, благодаря которым росла социальная активность пациентов.

Нейропсихиатрическая коррекция проводилась комплексно: реинтеграция базовых рефлексов и базовых перинатальных ощущений имели существенное влияние в процессе восстановления сознания, нейро-сенсорная коррекция, в том числе нейро-сенсорная стимуляция, была направлена на восстановление зоны восприятия, дифференциации раздражителей, разграничение реакций на сенсорное влияние, внедрение упражнений кинестетического праксиса, психогимнастика, пассивная нейродинамическими коррекция и т.д. позволили улучшить внутрислобковую и межполушарную интеграцию.

Впервые было зафиксировано, что восстановление психической деятельности происходило быстрее, нежели получение каких-то новых кинетических или локомоторных умений. Пациент уже достигал стадии амнестической спутанности сознания (6В-АСС), однако продолжал работать в аппарате функциональной терапии руки над задачами, установленными еще на стадии спутанности сознания с аспонтанностью (6А-СПС с А).

Была установлена важность применения адекватной психофармакокоррекции на каждой из стадий восстановления сознания в зависимости от клинических проявлений, основных синдромов и динамики психо-эмоциональных реакций.

Ключевые слова: Психотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, черепно-мозговая травма, посткоматозное нарушение сознания, психофармакокоррекция, психореабилитация, нейропсихиатрия, нейропсихологическая реабилитация, реинтеграция сознания, высшие психические функции, нейросенсорная коррекция, психостимулотерапия, нейродинамическая коррекция, нейроинтеграция.

The scientific work is based on the results of diagnostics, rehabilitation and restorative treatment of 220 patients with post-coma long-term consciousness disorders after severe traumatic brain injury.

Having considered separately each stage of confusion syndromes and analyzed the individual rehabilitation programs (IRP), process and rehabilitation of patients on these stages, it became apparent that the real difference and fundamentally new problems in terms of physical medical rehabilitation (including ergotherapy) among patients at stages 6A, 6B, 6C were not determined. The main attention is paid to the actual topic of mental activity restoration at the stage of confusion in line with the stages of classification according to Dobrokhotova T. A in the course of the rehabil-

itation route. These are the features of the reintegration of reactions and psychopathological manifestations at each of the stages (6A, 6B, 6C). The differences identified during the studies that separated the stage from the stage during the rehabilitation route concerned only the methods of speech therapy and psycho-neurological correction. Even analysis of those cases (66 patients remained at the stages of confusion and during the study period did not pass to the seventh stage of post-coma consciousness transition syndromes) indicates that patients in their groups at stages 6A, 6B, 6C had almost identical (with individual fluctuations) physical capabilities, social skills, similar in basic features neurological status, but differed in the results of mental (intellectual-mnemonic) functions restoration. Although further, during migration from stage to stage of syndromes of consciousness reintegration the emergence of new physical skills was observed and the consolidation of previous achievements occurred, but nevertheless, the tasks and methods introduced by us aimed at improving the language and higher cortical functions, through which the social activity of patients grew, came to the fore.

Neuropsychiatric correction had an integrated approach: the reintegration of basic reflexes and basic perinatal senses had a significant impact on the process of consciousness recovery, neuro-sensory correction, including neuro-sensory stimulation, was aimed at restoring the perception zone, differentiation of stimuli, differentiation of responses to sensory impact, introduction of kinesthetic praxis exercises, psychogymnastics, passive neurodynamic correction, etc. allowed to improve internally hemispheric and interhemispheric integration. For the first time it was recorded that the restoration of mental activity occurred faster than obtaining some new kinetic or locomotor skills. The patient was already reaching the stage of amnesic confusion (6C-ACC), but he continued to work in the apparatus of functional therapy of the hand over problems established at the stage of confusion with spontaneity (6A-ATP with A). It was determined the importance of using adequate psychopharmacocorrection at each of the stages of consciousness restoration depending on the clinical manifestations, the main syndromes and the dynamics of psycho-emotional reactions.

Keywords: *psychotherapy, cognitive-behavioral therapy, traumatic brain injury, post-coma disturbance of consciousness, psychopharmacocorrection, psycho-rehabilitation, neuropsychiatry, neuropsychological rehabilitation, reintegration of consciousness, higher mental functions, sensory neural correction, psychostimulation, neurodynamic correction, neurointegration.*

Мета дослідження

Виявити особливості відновлення психічної діяльності у пацієнтів після тяжкої черепно-мозкової травми на стадії сплутаної свідомості відповідно до стадій класифікації Доброхотової Т.А. в ході реабілітаційного маршруту, визначити чутливість до кожного методу психокорекції, з'ясувати практичну доцільність їх використання, визначити прогностично значимі особливості в динаміці процесів реінтеграції свідомості.

Матеріал та методи дослідження

В групі досліджень з 220 пацієнтів було 138 випадків на стадії посткоматозного порушення/відновлення свідомості за Доброхотовою Т.А. 6А — сплутаної свідомості з аспонтанністю, відповідно згодом — 112 випадків на стадії 6Б — мовнорухової сплутаності та 93 випадки на стадії 6В — амнестичної сплутаності.

Реабілітаційні програми в період переходу з однієї стадії реінтеграції

свідомості в іншу доповнювалися не стільки новими кінезіологічними методами, скільки заняттями ерготерапії, логопеда та сеансами психоневрологічної корекції. Оскільки перехід між стадіями даного синдрому, на відміну від стадій синдрому пригніченої свідомості відбувався плавно, і мав в основному розмиті межі між досягненнями в психічній сфері, дизайн ІПР з клінічними завданнями обох груп виглядав інакше, (див табл. 1):

Часті відволікання пацієнтів через нестійку ще увагу та слабку концентра-

цію до спеціальних завдань, вимагали постійних повторів завдань, тому витрачалося більше часу та заняття з психоневрологом на стадії 6А у хворих двох груп були малорезультативні.

У пацієнтів обох груп використовувалися індивідуальні та групові заняття.

Зміна періодів пасивності на активність, загострення, а потім стихання загально-мозкової симптоматики (включаючи епілептичні напади та цефалгічний синдром), прогресування гідроцефалії та проведені оперативні втручання, метеозалежність та інші не-

Таблиця 1

Розподіл залучених методів відновного лікування у пацієнтів на стадіях синдромів сплутаної свідомості

Методи відновного лікування, клінічні завдання на стадіях: 6А, 6Б, 6В	Кількість випадків n=138	
	ПБ (%) - max	ПА (%) - min
<i>1. Відновлення, розширення, ускладнення гравітаційного градієнту та нарощування гравітаційної активності:</i>	115 (83,34)	23 (16,66)
Апаратна вертикалізація на стол-платформі		v
Висадж ування у візку	v	v
Апаратна вертикалізація в системі динамічної нестабільності Balance Tr ⁰	v	
Хода з активною апаратною стропною підтримкою		
Апаратна імітація ходи в апараті РІО ⁰	v	
<i>2. Створення/відновлення, подальше нарощування рухової активності в усіх кінематичних зонах:</i>	115 (83,34)	23 (16,66)
Заняття в апаратах циклічного замкнутого руху THERA-Vital, Motomed	v	
СРМ -терапія		v
PNF -терапія		v
Механотерапія Biodex 4pro ⁰	v	
Апаратна функціональна терапія руки Arneo Sprinc®	v	
Сеанси мануальної терапії з елементами ЛФК	v	v
<i>3. Усунення, профілактика патологічних установок кінцівок методами ортезотерапії:</i>	115 (83,34)	23 (16,66)
Динамічне ортезування	v	v
<i>4. Полімодальна структурована стимуляція головного мозку</i>	115 (83,34)	23 (16,66)
Лікувальна ритмічна ТМС	v	v
Заняття з кутувими апаратними прискореннями в комплексах SET	v	v
Фотоімпульсна біхроматна зорова стимуляція з акустичними ефектами	v	
<i>5. Фізіотерапія в допоміжному лікуванні наслідків імпілізаційного синдрому:</i>	115 (83,34)	23 (16,66)
Електрична нейром'язова ритмічна стимуляція		v
Водолікування, підводний гідромасаж	v	
Пресотерапія		v
<i>6. Ерготерапія. Соціальна адаптація.</i>	v 115 (83,34)	v 23 (16,66)
<i>8. Логопедична допомога. Відновлення мови.</i>	v 115 (83,34)	v 23 (16,66)
<i>9. Психоневрологічна корекція. Відновлення соціально-орієнтованої та особистісно-орієнтованої психічної діяльності.</i>	v 115 (83,34)	v 23 (16,66)

Примітка: v — застосовувалася

години	max ИПР		min ИПР	
	основні заняття та процедури	додатково	основні заняття та процедури	додатково
07:00	санітарно-гігієнічні процедури+висаджування у візку		санітарно-гігієнічні процедури+висаджування у візку	
08:00	ЛФК з ЕМТ		апаратна вертикалізація+ЕНМС	ОРТ
09:00	апаратна вертикалізація в системі динамічної нестабільності Balance Tr, асоційованому з стропною підтримкою Goldman і без неї		ЛФК з ЕМТ	
10:00	водолікування, підводний гідромасаж		апаратна вертикалізація+ЕНМС	ОРТ
11:00	заняття в апаратах циклічного замкнутого руху THERA-vital, Motomed		ТМС ритмічна лікувальна	
12:00	ТМС, перерва 30 хв + фотоімпульсна біхроматна зорова стимуляція з акустичними ефектами		СРМ	
13:00	сеанси функціональної терапії руки Armeo Spring		сеанси нейропсихологічної корекції, КПТ, BUSY BOARD	
14:00	апаратна імітація ходьби PIO	ОРТ	апаратна вертикалізація+ЕНМС	ОРТ
15:00	сеанси нейропсихологічної корекції, КПТ, BUSY BOARD		SET	
16:00	SET		пресотерапія	
17:00	хода з активною апаратною стропною підтримкою	ОРТ	PNF	
18:00	логопедичне заняття		логопедичне заняття	
19:00	механотерапія Biodex 4 pro		апаратна вертикалізація+ЕНМС	ОРТ
20:00	заняття ерготерапії		заняття ерготерапії	
21:00	вуличні прогулянки у візку		вуличні прогулянки у візку	ОРТ
22:00	санітарно-гігієнічні процедури+висаджування у візку		санітарно-гігієнічні процедури+висаджування у візку	

Рис. 1. Зведений графік щоденних занять пацієнтів з різним типом наповнення ИПР на 6 ст. відновлення свідомості за Доброхотовою Т.А., на прикладі спостереження №125 (max ИПР) та спостереження № 124 (min ИПР)

Примітка: ОРТ-ортезотерапія; ЕМТ-елементи мануальної терапії; КПТ-когнітивно-поведінкова терапія

гативні транзиторні стани, які були характерними для хворих в цей час, і особливо виразні у пацієнтів групи А, вносили відповідні корективи в структуру щоденних занять (див. рис. 1), але розподіл сумарного навантаження та об'єму занять за добу зберігав розвивальний тренд, з притаманною нелінійною різницею між групами (див. рис. 2).

Як видно на графіку, сеанси ней-

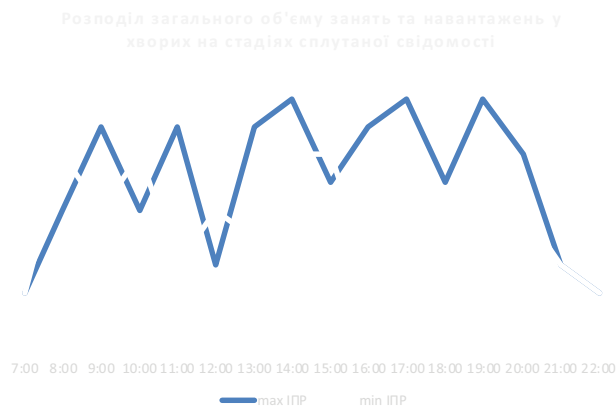


Рис. 2. Розподіл загального об'єму усіх занять (процедур/сеансів) та навантажень протягом дня у хворих на 6-й стадії відновлення свідомості, залежно від типу наповнення ИПР, N = 138

ропсихологічної корекції відбувалися вдень, в години активності процесів нервової системи та були направлені на відновлення вищих психічних функцій.

Нейропсихіатрична реабілітація, згідно проведеним сеансам нейропсихологічної корекції, відбувалася із залученням нижче наведених, досить відомих методик [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]:

- когнітивна реабілітація, когнітивно-поведінкова терапія (психологічна реабілітація

- психотерапевтичними методиками), сугестивне направлення;
- нейро-сенсорна та нейро-динамічна корекція (психостимулотерапія);
- психофармакокорекція (в залежності від провідного синдрому під час відновлення свідомості).

На фоні когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) до усіх без винятку хворих застосовувалися додаткові методи, такі як музикотерапія, «контактна іграшка», яка стала можливістю відтворення базових перинатальних відчуттів, що мало суттєвий вплив в процесі реінтеграції свідомості.

Нейро-сенсорна корекція (методики впливу на пропріорецепторну систему), в тому числі нейро-сенсорна стимуляція (Wilbarger protocol, засоби для сенсорного впливу), та вправи нейродинамічної корекції, нейровізуалізації тощо були спрямовані на відновлення зони сприйняття,

диференціації подразників, розмежування реакцій на сенсорний вплив.

Впровадження вправ кінестетичного праксису, психогімнастики, пасивна нейродинамічна корекція тощо було спрямоване на покращання внутрішньо-півкульної та міжпівкульної інтеграції.

Необхідно відмітити, серед іншого, особливо позитивне сприйняття усіма пацієнтами обох груп сеансів нейропсихологічної корекції з додатковим використанням Busy board (бізіборд). Якщо на інші методи пацієнти, особливо на перших двох стадіях, реагували не охоче, то заняття з бізібордом вдавалися майже відразу, хоча й проходили частково в пасивному режимі. Сам метод по собі передбачав кілька напрямків психо-корегувального впливу [8]:

1. Адаптивний (ознайомлення та адаптація до системи; виявлення основних напрямків для подальшої корекції).
2. Когнітивно-поведінковий, сугестивний (налаштування пацієнта на роботу; вироблення початкових стереотипів).
3. Нейро-сенсорний (пошук та встановлення основних варіантів впли-

ву на сенсорну систему пацієнта).

4. Сенсорно-моторний (встановлення та корекція взаємозв'язків в роботі нервової системи для подальшого вироблення фізіологічних рефлексаторних процесів).
5. Психомоторний (встановлення механізмів психофізіологічного рівня для корекції та покращення подальшого психомоторного розвитку пацієнта).

Тому його особлива чутливість саме у пацієнтів на цій стадії посткоматозного відновлення свідомості виявилася клінічно доведеною.

Ще одним важливими напрямком дії бізіборду став ерготерапевтичний ефект, скерований на покращення дрібної моторики досліджуваних пацієнтів. З цією метою бізіборд, з яким працювали пацієнти обох груп на стадії сплутаної свідомості в ході реабілітації був доукомплектований спеціально розробленими елементами, реакція більшості пацієнтів на які була найбільш яскравою (емоційні прояви, повторні торкання).

На рис. 3. зображено одне із занять на бізіборді з пацієнтами групи Б на стадіях синдрому сплутаної свідомості.



Рис. 3. Сеанс нейропсихологічної корекції, когнітивно-поведінкова терапія, робота на Busy board (бізіборді) при допомозі психіатра у пацієнтів групи А (1) та групи Б (2).

фото 1 — спостереження №131; фото 2 — спостереження №194

Важливим моментом в нейропсихіатричній корекції стали переходи с однієї стадії реінтеграції свідомості до наступної з випадінням різних психічних функцій, що змінюються. Так, наприклад, в стадії 6А (сплутаність свідомості з аспонтанністю) пацієнт при дезорієнтуванні та пасивності піддається стимулюючому впливу корекції, що своєчасно потрібно змінити в програмі психореабілітації при переході в стадію 6Б (мовнорухова сплутаність свідомості). Під час цієї стадії важливим є дозоване навантаження для запобігання перезбудження та підтримання адекватних психічних реакцій з метою подальшого відновлення психічних функцій та плавного переходу до наступної 6В стадії (амнестичної сплутаності свідомості).

Головною особливістю стадії 6В є відсутність знань відносно явищ у вигляді чуттєвих їх образів всіх модальностей, які не формуються або є дефектними, особливо по відношенню до просторової та часової приналежності подій. Тому неможливим стає запам'ятовування, де й коли сталися події [2], що вимагає додаткового вербального та сугестивно-навчального впливу від лікаря.

Результати

Відновлення психічної діяльності пацієнтів відбувалося повільно і поетапно. Головні клінічні завдання при цьому були сформовані за результатами нейропсихологічного тестування хворих обох груп та доповнені у відповідності до прийнятих рекомендацій [2], а саме:

1. Формування елементарного аферентного зв'язку.
2. Активізація генералізованих відповідей мимовільного характеру.
3. Упорядкування відповідей в залежності від систематизації подразників.
4. Активізація сенсомоторної координації з подальшим закріпленням.

5. Збільшення частоти та об'єму орієнтовних реакцій в наслідок емоційно-позитивної взаємодії.
6. Формування чітких перцептивних дій та комплексів (інтерес до оточення).
7. Побутова адаптація та відновлення соціально-побутових навичок.

В результаті щоденних занять з пацієнтами групи А і Б протягом усього періоду синдромів сплутаної свідомості, вдалося досягнути об'єктивних покращень в психічній діяльності кожного з них. Але найбільш вражаючими з поміж усіх, могли похвалитися тільки ті пацієнти обох груп, які перейшли до стадії перехідних синдромів, або хоча б відновилися до стадії 6В. Мова йде про нижченаведені практичні досягнення, на базі яких, в подальшому, хворі будували складніші психічні конструкції та розвивали свої вищі кіркові функції:

1. Утримання уваги.
2. Зменшення латентного часу відповіді на звернення та рефрактерного періоду реакції на виконання завдань чи інструкції.
3. Стабілізація диференційованих реакцій на подразник, залежно від його властивостей та тривалості дії.
4. Ускладнення мотивацій та закріплення ініціативи для виконання цілеспрямованих рухів, втому числі без підкріплення.
5. Посилення комунікативної взаємодії на основі зростання критики та волі.
6. Розширення навичок складної пізнавальної та психомоторної діяльності.

Було виявлено залежність швидкості та якості відновлення свідомості від особливостей перебігу психічних процесів та пластичності нервової системи до отримання травми: родинного анамнезу, поведінкових реакцій, характеріологічних особливостей та акценту-

ацій особистості, емоційно-вольового резерву та реактивності, інтелектуальних здібностей, професійного розвитку, когнітивного потенціалу, рівня диференціації особистості.

На основі отриманих нами даних під час динамічного спостереження зроблено висновок про важливість застосування адекватної психофармакокорекції на кожній зі стадій відновлення свідомості в залежності від клінічних проявів, основних синдромів та динаміки психо-емоційних реакцій. Особливо, на моментах переходу з кожної стадії до наступної — у своєчасних змінах в призначенні психокорегуючої терапії з метою плавності переходів та виконанні загальної ІПР, адже, деякі патопсихологічні синдроми суттєво інколи заважали пацієнту під час занять та процедур, що робило неможливим засвоєння денної програми.

Найбільш вагомими результатами дали препарати з групи антидепресантів (селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС) та препарати з антипсихотичним (нейролептичним) впливом для згладжування полярних проявів та

патологічних психотичних реакцій.

На прикладі спостереження №171, подано типову програму психо-неврологічної корекції та головні результати у пацієнта групи Б на стадіях синдрому сплутаної свідомості (6А, 6Б, 6В), яка тривала протягом 1 року реабілітаційного лікування (травень 2017-травень 2018), див табл. 2.

Таблиця 2

Програма психоневрологічної корекції пацієнта групи Б на стадіях сплутаної свідомості, спостереження №171

	Психофармакокорекція	Психотерапевтична програма	Мета	Результат, динаміка, головні зміни
V.2017	Міртазапін, 15мг на ніч	КПТ КПТ Арттерапія Бізіборд	Зменшення агресії та суїцидальних виказувань	Пацієнт мотивований, полярність психічних проявів та негативізм, виконує завдання не завжди, емоційно лабільний, агресивний
VII.2017	Есциталопрам, 10 мг на добу (з 18.08) Сонапакс, збільшено дозу до 80 мг на добу	Ерготерапія Групова психотерапія	Зменшити полярність психічних проявів та негативізм	
X.2017	продовжує прийом	КПТ Бізіборд	Збільшення мотивації Подолання особистого конфлікту	Динаміка позитивна (наращування особистих рекордів). Мотивація збільшується, є ініціатива
XII.2017	продовжує прийом	КПТ Арттерапія Групова психотерапія	Додано вправи на нижні кінцівки - залучення, посилення просторового гнозису	Поява під час кожного сеансу приємних відчуттів роботи м'язів, особливо правого стегна та голілки
I.2018	продовжує прийом	КПТ	Збільшення/по крашення вольового компоненту	Якість занять виросла, продуктивніша комунікація, проявляє ініціативу
III.2018	замінено на Ципралекс, 10мг ввечері	КПТ Бізіборд Групова психотерапія	Зменшення клінічних проявів депресії Соціальна адаптація, зростання продуктивності під час суміжних занять	Проведено тестування за шкалою самооцінки депресії PHQ-9. Зниження ступеню депресії з легкої ("субклінічна") до норми, зниження проявів з субклінічно виражених тривоги та депресії (HADS). Проведено дослідження уваги та сенсомоторних реакцій методикою таблиць Шульте: відсутність негативної динаміки психічного темпу, швидкості орієнтовно-пошукових рухів, уваги в динаміці. Результати тестувань (зниження клінічних проявів на >20%) дає підставу до продовження медикаментозної терапії обраним препаратом.
V.2018	продовжує прийом	Бізіборд Контактна іграшка Нейро-сенсорна корекція	Збільшення вольового компоненту з можливістю зовнішньої корекції	Активний, доступний до повного вербального контакту з розумінням та реакцією (вербальною, виразною емоційною) на звернення, уповільненню процесу мислення, зниженням концентрації уваги. Загальний емоційний фон нормальний. Часом проявляється збудження, але корегується.

Примітка: КПТ — когнітивно-поведінкова терапія; Кольором позначено стадії синдрому сплутаної свідомості:

6А — стадія сплутаності свідомості з аспонтанністю;

6Б — стадія мовно-рухової сплутаності свідомості;

6В — стадія амнестичної сплутаності свідомості;

В науковій праці, виходячи з результатів досліджень, акцентовано на великому прогностичному значенні комбінації методик, яка підключалася до реабілітаційної програми саме в момент міграції стадій — від сплутаної свідомості з аспонтанністю до мовнорухової сплутаності та, згодом, амнестичної сплутаності. При цьому чіткої суттєвої кореляції між відновленням психічних функцій та рухової активності не визначалося, оскільки реінтеграція свідомості відбувалася з індивідуальними особливостями та реактивним сприйняттям кожним пацієнтом впливу кінезіологічних методик.

Виявлено важливість підбору психокорекційних методик та їх комбінацій на кожній з ланок ланцюгу відновлення свідомості. А динаміка змін вказувала на резерви вищих психічних процесів кожного пацієнта.

Висновки:

1. Виявлені в ході досліджень відмінності, які відділяли стадію від стадії в продовж реабілітаційного маршруту, стосувалися виключно методик логопедичної допомоги та психоневрологічного корегування.
2. Хоча й пацієнти в межах своїх груп на стадіях 6А, 6Б, 6В мали майже однакові (з індивідуальними коливаннями) фізичні можливості, соціальні навички, схожий за основними рисами неврологічний статус, проте відрізнялися за результатами відновлення психічних (інтелектуально-мнестичних) функцій.
3. Встановлено, що на перший план виступали впроваджені завдання і методики, спрямовані на покращання мови та вищих коркових функцій, через які зростала соціальна активність пацієнтів.
4. Вперше було зафіксовано, що відновлення психічної діяльності відбувалося швидше, а ніж здобування якихось нових кінетичних чи локомоторних вмій.
5. Нейропсихіатрична корекція мала комплексний підхід: реінтеграція базових рефлексів і базових перинатальних відчуттів мали суттєвий вплив в процесі відновлення свідомості, нейро-сенсорна корекція, в тому числі нейро-сенсорна стимуляція, була спрямована на відновлення зони сприйняття, диференціації подразників, розмежування реакцій на сенсорний вплив, впровадження вправ кінестетичного праксису, психогімнастики, пасивна нейродинамічна корекція тощо дали можливість покращити внутрішньопівкульну та міжпівкульну інтеграцію.
6. Велике прогностичне значення мала комбінація методик, яка підключалася до реабілітаційної програми саме в момент міграції стадій — від сплутаної свідомості з аспонтанністю до мовнорухової сплутаності та, згодом, амнестичної сплутаності.
7. Було встановлено важливість застосування адекватної психофармакокорекції на кожній зі стадій відновлення свідомості в залежності від клінічних проявів, основних синдромів та динаміки психо-емоційних реакцій.
8. Важливим моментом в нейропсихіатричній корекції стали переходи с однієї стадії реінтеграції свідомості до наступної з випадінням різних психічних функцій, що змінюються. Це вимагає чіткого своєчасного дозування навантаження (стимуляція/розслаблення) для підтримання адекватних психічних реакцій з метою подальшого відновлення психічних функцій та плавному переходу до наступної стадії.
9. Було виявлено залежність швид-

кості та якості відновлення свідомості від особливостей перебігу психічних процесів та пластичності нервової системи до отримання травми: родинного анамнезу, поведінкових реакцій, характеріологічних особливостей та акцентуацій особистості, емоційно-вольового резерву та реактивності, інтелектуальних здібностей, професійного розвитку, когнітивного потенціалу, рівня диференціації особистості.

10. Динаміка змін в ході реінтеграції свідомості вказує на індивідуальні резерви вищих психічних процесів кожного пацієнта.

Література

1. Доброхотова Т.А. "Нейропсихиатрия". / Москва, — 2006; С.- 133-143, 263
2. Клинические рекомендации "Нейропсихологическая диагностика и нейропсихологическая реабилитация пациентов, находящихся в сниженном состоянии сознания после повреждения головного мозга". / Москва, — 2014, С.20-21, 25-27.
3. "Sensory integration and the child" by A.Jean Ayres, Ph.D./ L.A., - 2005.- пер. "Теревинф"-2009
4. Курс лекцій з діагностики та корекції порушень розвитку у дітей на основі новітніх brain connection methods./Київ, — 2018.
5. "Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения" В.В.Захаров. — Consilium medicum. Т.№13, №2, с.82-90.
6. "Уніфікований клінічний протокол "Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивний епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний депресивний розлад, дистимія" затверджений наказом МОЗ України №1003 від 25.12.2014р.
7. Матеріали лекцій Joseph E. Maio, Ph.D. "Evidence-based treatment of PTSD". — Київ, 2017
8. Таран І. В., Валюшко Ю. Ерготерапія, як сучасний напрямок фізичної реабілітації хворих із травмами й захворюваннями

нервової системи / Таран І. В., Валюшко Ю. // Теоретичні та методичні проблеми фізичної реабілітації: матеріали VI Всеукр. наук.-метод. конф. — Херсон, 2016. — С. 292 — 298.

References

1. Dobrokhotova T.A. Neuropsychiatry. / Moscow, — 2006; S. 133-143, 263
2. Clinical recommendations "Neuropsychological diagnosis and neuropsychological rehabilitation of patients in a reduced state of consciousness after brain damage". Moscow, 2014, p.20-21, 25-27.
3. "Sensory integration and the child" by A.Jean Ayres, Ph.D./ L.A., — 2005. "Terevinf" -2009
4. Course of lectures on diagnostics and correction of children's developmental disorders based on the latest brain connection methods. / Kiev, 2018.
5. "Neuropsychological tests: necessity and possibility of application" VV Zakharov. — Consilium medicum. T. No. 13, No. 2, p.82-90.
6. "Unified clinical protocol" Depression (mild, moderate, severe depressive episodes without somatic syndrome or with somatic syndrome, recurrent depressive disorder, dystymia "approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1003 dated 12/25/2014.
7. Materials of lectures by Joseph E. Maio, Ph.D. Evidence-based treatment of PTSD. — Kiev, 2017
8. Taran IV, Valushko Yu. Ergotherapy as the modern direction of physical rehabilitation of patients with trauma and diseases of the nervous system / Taran IV, Valushko Y. // Theoretical and methodical problems of physical rehabilitation: materials VI Igor. sci. method. conf. — Kherson, 2016. — P. 292 — 298.

*Впервые поступила в редакцию 21.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 504.064: 628 (477.46)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525606>

ВОДНО-НИТРАТНА МЕТГЕМОГЛОБІНЕМІЯ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

**Лотоцька * О.В., Кондратюк * В.А., Данчишин * М.В., Паничев ** В.О.,
Дементьев * Ю.Г., Савка *** О.О.**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», **ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України», *СШ № 3 м. Тернопіль*

ВОДНО-НИТРАТНАЯ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ В ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

**Лотоцька * О.В., Кондратюк * В.А., Данчишин * М.В. Панычев ** В.О.,
Дементьев ** Ю.Г., Савка *** О.В.**

ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», **ДУ «Тернопольский областной лабораторный центр МОЗ Украины», *СШ № 3 г. Тернополь*

WATER-NITRATE METHEMOGLOBINEMIA IN TERNOPIIL AREA

**Lototskaya O.V., Kondratyuk * V.A., Danchishin * M.V. Panichev ** V.O.,
Dementiev ** Yu.G., Savka *** O.V.**

** State Pedagogical University «Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky Ministry of Health of Ukraine », ** TU» Ternopil Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine », *** School № 3 Ternopil*

Резюме (Summary)

Мета роботи полягала в аналізі даних літератури, розробці алгоритму та впливу питної води з децентралізованих джерел водопостачання з різним вмістом нітратів як фактора ризику для здоров'я населення. Зазначено, що в Тернопільській області значна кількість децентралізованих джерел водопостачання в яких кількість нітратів значно перевищує ГДК для питної води. Концепцією ризику в оцінці впливу факторів довкілля практично не користуються. Тому задача даного дослідження полягала в у визначені такого ризику для здоров'я населення Тернопільської області в перспективі для населення, яке потерпає від аналогічних санітарно-гігієнічних ситуацій. Проблема набирає актуальності ще в тому, що кількість аналогічних джерел з часом зростає і збільшується з часом концентрація нітратів у питній воді, що веде до зростання частоти захворюваності дітей грудного віку водно-нітратною метгемоглобінемією і дорослого населення. Обґрунтовано порівнянність обох варіантів та необхідність проведення розрахунків у двох варіантах в залежності від задачі.

Ключові слова: питна вода, нітрати, коефіцієнт небезпеки, ступінь ризику

Цель работы заключалась в анализе данных литературы, разработке алгоритма и влиянию питьевой воды из децентрализованных источников водоснабжения с разным содержанием нитратов как фактора риска для здоровья населе-

ня. Отмечено, что в Тернопольской области значительное количество децентрализованных источников водоснабжения в которых количество нитратов значительно превышает ГДК для питьевой воды. Концепцией риска в оценке влияния факторов окружающей среды практически не пользуются. Поэтому задача данного исследования заключалась в определении такого риска для здоровья населения Тернопольской области в перспективе для населения, которое страдает от аналогичных санитарно-гигиенических ситуаций. Проблема набирает актуальности еще в том, что количество аналогичных источников со временем растет и увеличивается со временем концентрация нитратов в питьевой воде, которая ведет к росту частоты заболеваемости детей грудного возраста водно-нитратной метгемоглобинемией и взрослого населения. Обоснована сравнимость обоих вариантов и необходимость проведения расчетов в двух вариантах в зависимости от задачи.

Ключевые слова: питьевая вода, нитраты, коэффициент опасности, степень риска.

The aim of work consisted in the analysis of data literature, to development of algorithm and influence of drinking-water from the decentralizing sources of water-supply with different content of nitrates as a risk factor for the health of population. It is marked that in Ternopil region in decentralizing sources of water-supply amount of nitrates considerably exceeds maximum permissible concentration for a drinking-water. Risk in the estimation of influence of factors of environment does not use practically. Therefore, the task of this study was to determine the risk to the health of the population of Ternopil region in the future for the population suffering from similar sanitary and hygienic situations. Problem collects actuality as early as that the amount of analogical sources in course of time grows and increases in course of time concentration of nitrates conduces to the increase frequencies of morbidity of of infancy by a water-nitrate methemoglobinemia and adult population. The comparableness of both variants and necessity of realization of calculations is reasonable in two variants depending on a task.

Keywords: *drinking-water, nitrates, coefficient of danger, risk degree*

Вступ

На рубежі століть різко загострились проблеми, пов'язані зі станом оточуючого середовища. Погіршення якості і вичерпання ресурсів, особливо життєзабезпечуючих, таких як вода, не лише негативно відбиваються на стані здоров'я людей, а і є причиною загострення міждержавних відносин, регіональних проблем і навіть конфліктів та війн. На Конференції ООН зі сталого розвитку, яка нещодавно відбулася в Ріо-де-Жанейро (РІО+20), проблеми якості води займали важливе місце в обговоренні і розглядалися під кутом зору шляхів, що стосуються якості

води. Окреслюючи важливість проблеми якості води у XXI столітті на РІО+20 акцент було зроблено на глобальних процесах, що спричинили погіршення якості водних ресурсів безпеки питного і господарського водопостачання [1].

Згідно Закону України «Про Основні засади (стратегію) державної екологічної політики України на період до 2020 року (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2011, N 26, ст.218)» практично всі поверхневі водні джерела і ґрунтові води забруднені сполуками азоту та фосфору, органічними речовинами, що піддаються легкому окисненню, отрутохімікати, нафтопродукти,

важкі метали, феноли. За рівнем раціонального використання водних ресурсів та якості води Україна, за даними ЮНЕСКО, серед 122 країн світу Україна посідає 95 місце [2].

Питне водопостачання України майже на 80 відсотків забезпечується використанням поверхневих вод. Водночас більшість водних об'єктів за ступенем забруднення віднесена до забруднених та дуже забруднених. Підземні води України в багатьох регіонах (Автономна Республіка Крим, Донбас, Придніпров'я) за своєю якістю не відповідають нормативним вимогам до джерел водопостачання, що пов'язано передусім з антропогенним забрудненням. Особливе занепокоєння викликає стан водопостачання сільського населення, оскільки централізованим водопостачанням забезпечено лише 25 відсотків сільських населених пунктів України. Забруднення води нітратами призводить до виникнення різноманітних захворювань, зниження загальної резистентності організму і, як наслідок, до підвищення рівня загальної захворюваності, зокрема на інфекційні та онкологічні захворювання. Невідповідність якості питної води нормативним вимогам є однією з причин поширення багатьох інфекційних та неінфекційних хвороб [2]. До безпеки водокористування, враховуючи стратегічне значення у забезпеченні питного, господарського та технічного водопостачання, віднесено 30 природоохоронних цілей й тільки по одній — розширення доступу до чистої питної води — відмічено значний прогрес. Щодо формування якості води у світі, що визначає безпеку водокористування, то зберігається тенденція в бік її погіршення.

Матеріали і методи дослідження

За результатами багаторічного лабораторного моніторингу підземних питних вод Тернопільської області спостерігається чітка тенденція до знижен-

ня якості питних вод в децентралізованих джерелах водопостачання. За даними ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України» (ТОЛЦ ДСЕСУ) значні відхилення спостерігалися у санітарно-хімічних показниках питних вод. Вміст нітратів, заліза і загальної твердості в південній, південно-західній частині області, а саме в Борщівському, Гусятинському, Заліщицькому, Чортківському районах значно перевищував «Гігієнічні вимоги до питної води, призначеної для споживання людиною» ДержСанПіНу 2.2.4-171-10 (ДСанПіН 2.2.4-400-10) [3]. Можна припустити, що цьому сприяє наявність значної кількості відкладів вапнякових та гіпсових порід, які можуть впливати на хімічний склад підземних вод. Не виключено, що і антропогенне внесення мінеральних добрив, особливо азотовмісних, змиви з поверхні ґрунту, а також з забруднених присадибних поверхонь підчас атмосферних опадів сприяють значному забрудненню поверхневих і підземних вод.

Хоча за останні роки на території області середньорічна кількість опадів суттєво не змінилась, проте зросла їх інтенсивність (час за який випадає значно більша кількість опадів), та значне підвищення середньої температури повітря влітку, що призвело до зміни динаміки рівня підземних вод, а відповідно і зміни процесів фільтрації в ґрунті. Рівень підземних вод в колодязях в цей час призводить до катастрофічного зменшення об'єму води, особливо в неглибоких індивідуальних джерелах водопостачання. Зменшення кількості води в криницях при цьому веде до підвищення концентрації солей у воді і що погіршення її органолептичних властивостей. Особливий ризик в таких умовах представляє зростання кількості нітратів у воді. З цих причин спостерігається значне зростання кількості нітратів не тільки у питній воді,

але і в овочах, фруктах, що особливо небезпечно при використанні такої води і сумішей приготовлених на цій воді для немовлят до 3 років [4]. Метгемоглобінемія, яка виникає при цьому являється життєво небезпечним гострим захворюванням. Утворення метгемоглобіну, який блокує транспортування кисню в організмі, викликає кисневе голодування, що несумісне із життям немовляти [5]. Чутливі до нітратів також особи похилого віку, хворі на анемію, люди із захворюваннями дихальної системи та хворобами серцево-судинної системи, новоутворення, тощо.

Результати дослідження та їх обговорення

Забруднення джерел водопостачання в Тернопільській області з кожним роком все збільшується. Особливо це проявляється у воді децентралізованих джерел. В порівнянні з 2011 р. в наступному році невідповідність хімічного складу питної води гігієнічним нормам в т.ч. по вмісту нітратів із децентралізованих джерел водопостачання збільшилась з 17,6 % до 18,1 %. В межах районів це було: в Борщівському — 36,5 %, Підволочиському — 35,1 %, Збаразькому — 22,7 %. Тернопільському — 23,0 %. Теребовлянському — 21,8 %, Ланівецькому- 13,7 %. В 2014 р. було встановлено, що з досліджених 6352 присадибних і громадських децентралізованих колодязів, з яких використовується вода для господарських і питних цілей, а також для приготування сумішей для дітей віком до 3-х років, в 11,55 % колодязів вмісту нітратів перевищував ГДК. Найбільший відсоток невідповідності якості води — 39,2 %, був у Борщівському та Заліщицькому районах. На другому місці — 18,2 % були у Підволочиському та Збаразькому районах, на третьому — у Чортківському та Гусятинському районах де перевищення ГДК становило 10,1 %.

У 2015 р. кількість досліджених

взірців питної води з перевищенням вмісту нітратів, що не відповідали нормативам становила 11,8 %. Високий відсоток невідповідності зберігся у Борщівському та Заліщицькому районах і становив 36,6 %. У Підволочиському та Збаразькому районах він був у 2,5 рази більшим — до 45,5 %.

У 2016 р. відсоток невідповідності води по нітратам в середньому по Тернопільській області зріс на 46 % і становив 16,8 %. Показник забруднення у Борщівському та Заліщицькому районах збільшився до 62,1 % і до 14,8 % — у Чортківському, Гусятинському і Підволочиському рвйонах.

Ще хочеться відмітити негативну тенденцію: у криницях різних районів, у яких раніше санітарно-хімічні показники були в нормі, в 2016 р. появилися нові джерела води з підвищеним вмістом нітратів. Так, наприклад у Бучацькому та Козівському районах відділеннях «ТОЛЦ ДСЕСУ» встановили, що кількість проб, які не відповідають нормі збільшилось з 1,9 % до 6,5 %, а в деяких районах (Теребовлянському та Чортківському) зросли — від 2,4 до 7 разів відповідно.

Таким чином, ситуація з якісним станом питної води у джерелах децентралізованого водопостачання Тернопільської області впродовж останніх років залишається незадовільною й потребує якнайшвидшого рішення з боку громадськості і держави.

Як відмічалось вище нітрати особливо небезпечні для дітей до 3-х років та вагітним жінкам. Тому необхідно постійно контролювати якість води, яку споживають дані категорії населення. В 2014 р. в Тернопільській області нараховувалось 6485 дітей віком до 3-ох років, які споживають воду із 5590 джерел децентралізованого водопостачання, з яких у 696 (11,0 %) криницях мали перевищений вміст нітратів.

В 2015 р. нараховувалось 7076

Таблиця 1 нітратів у воді коло-

Якість води в садибних і громадських колодязях за вмістом нітратів

№ з/п	Головне управління та ДУ «ТОЛЦ ДСЕСУ»	Кількість досліджених зразків питної води, відібраної з колодязів за 2014- 2016 роки								
		Досліджено проб								
		За санітарно-хімічними показниками								
		2014 рік			2015 рік			2016 рік		
	Всього проб	з них не відповідає	%	Всього проб	з них не відповідає	%	Всього проб	з них не відповідає	%	
1.	Борщівське (Борщів, Заліщики)	818	321	39,2	109	40	36,6	960	596	62,1
2.	Бучацьке (Бучач, Монастириськ, Підгайці)	877	1	0,1	158	0	0	1612	106	6,5
3.	Козівське (Козова, Бережани, Зборів)	845	0	0	88	0	0	853	16	1,9
4.	Кременецьке (Кременець, Ланівці, Шумськ)	698	59	8,5	23	2	8,7	1094	76	6,9
5.	Підволочиське (Підволочиськ, Збараж)	594	109	18,4	55	25	45,5	-	-	-
6.	Теребовлянське (Теребовля, Тернопільський р-н)	817	70	8,5	111	6	5,4	1037	139	13
7.	Чортківське (Чортків, Гусятин)	1640	166	10,1	91	2	2,1	2025	301	14,8
8.	Тернопільське міське	3	0	0	0	0	0	10	0	0
9.	Головне управління та ДУ «ТОЛЦ ДСЕСУ»	0	0	0	0	0	0	267	87	32,6
	Всього	6292	726	11,5	635	75	11,8	7858	1321	16,8

дітей віком до 3-ох років, які споживають воду із 6758 джерел децентралізованого водопостачання, з яких 597 зразків (8,8 %) мали перевищений вміст нітратів. За 2016 р. нараховувалось 9523 дітей віком до 3-ох років, які споживають воду із 9003 джерел децентралізованого водопостачання, з яких досліджено 5023 (55,8 %) проб питної води на вміст нітратів, з них 661 зразків (13,1 %) мали вміст нітратів понад 50 мг/дм³ води.

За результатами лабораторних досліджень води, відібраної із громадських та індивідуальних колодязів на території Тернопільської області, вміст нітратів значно перевищує допустимі рівні у питній воді в Борщівському (69,5 %), Заліщицькому (67 %), Тернопільському (26 %), Ланівецькому (17,6 %), Чортківському (16 %) районах джерел.

Однією із причин наявності

нітратів у воді колодязів та каптажів є недотримання власниками вимог санітарних правил в їх облаштуванні, порушення правил утримання свійських тварин, територій дворів і присадибних ділянок, що призводить до забруднення підземних вод виділеннями тварин і робить її непридатною і шкідливою для споживання людиною [6].

Адже відомо, що нітроти, поступаючи з питною водою в шлунково-кишковий тракт, блокують гемоглобін крові і порушують транспортування кисню в організмі, що особливо небезпечно для немовлят до 3 років [7]. Також встановлено, що нітрати і нітроти є канцерогенними речовинами, які можуть ініціювати утворення злоякісних пухлин. Допустимий вміст нітратів для дорослої людини складає 5 мг на 1 кг маси тіла і організм відносно легко справляється з такою дозою нітратів. 600 мг нітратів є токсичною дозою для дорослої людини. Для отруєння нітратами немовляти буде достатньо 10 мг. Відповідно нітрати для людини представляють певний ризик.

Концепцією ризику для оцінювання впливу факторів навколишнього середовища в Україні практично не користуються [8]. Дослідження переважно обмежуються констатацією фактів погіршення стану здоров'я, тобто фіксацією загрози, що виникає під дією шкідливих факторів навколишнього середовища, хоча система гігієнічної рег-

ламентациї, прийнята на сьогодні для забезпечення ефективної профілактики шкідливого впливу і гармонізації із загальноприйнятими у світовому співтоваристві уявленнями, вимагає практичного використання методів оцінки ризику. Учені дійшли висновку, що оцінка ризику відіграє особливу роль в оптимізації відбору пріоритетних факторів для моніторингу, визначенні джерел забруднення навколишнього середовища, виборі точок і засобів для контролю експозицій, обґрунтуванні вибору індикаторних показників для середовищ, які впливають, і популяцій, які експонуються. При цьому визначено основні поняття, загальний опис методології оцінки ризику, ідентифікацію шкідливих факторів, оцінку експозицій, оцінку залежностей «доза—відповідь», характеристику ризику, зв'язок між оцінкою ризику і управлінням ним. Але цього недостатньо. Провідні гігієністи та екологи України висловлюють думку щодо раціональності й необхідності впровадження у природоохоронну практику методології оцінки ризику для здоров'я населення у зв'язку з впливом чинників навколишнього середовища, насамперед хімічних факторів[9]. Сучасні методи розрахунків відносного ризику для здоров'я населення тією чи іншою мірою засновані на оцінці співвідношення між «дозою» забруднювача або діючого фактора і результирующим «ефектом», який може проявлятися у вигляді як швидких реакцій — інфекційних захворювань або гострих отруєнь (якщо дози впливу великі), так і відтермінованих, наприклад зростання захворюваності певної нозології через якийсь час — часовий Лаг [10].

Часовий лаг — це розрив у часі між двома або кількома подіями, що перебувають у причинно-наслідковому зв'язку, наприклад між дією фактора і виникненням захворювання. Розрахунок часового лага і визначення його

тривалості може бути досить складним завданням, що зумовлено різним часом розвитку відповідної реакції організму на певний вплив (наприклад, короткий інкубаційний період розвитку інфекційного захворювання або тривалий процес формування каменів у нирках при вживанні води певного хімічного складу).

У сучасній літературі поняття *небезпека* і *ризик* при вивченні впливу факторів навколишнього середовища на стан здоров'я населення зводяться в основному до розробки інтегрованих критеріїв якості навколишнього середовища. Причому під умовною небезпекою, як правило, розуміють ступінь зростання ймовірності (ризик) розвитку несприятливих ефектів та їх виразності (тобто медикобіологічної і соціальної значущості) у разі певного перевищення ГДК протягом заданного проміжку часу. Умовною цю небезпеку названо тому, що її оцінка обмежена наявними на сьогодні даними про шкідливі ефекти, спричинені дослідженими концентраціями хімічних речовин. На відміну від показників потенційної небезпеки розглянуте поняття відображує прогнозований ризик і вагу впливу концентрацій, у певне число разів вищих за ГДК. Тому під терміном *умовний ризик* розуміють функцію, що інтегрально відображує ймовірність і вагу можливих біологічних відповідей на вплив забруднювача. Вхідними даними для розрахунків за такою методикою слугують значення фактичної концентрації забруднень [11].

Розрахунок оцінки прийнятого ризику нітратів щоденного введення для токсикантів (не канцерогенів) стандартна формула розрахунків «прийнятого щоденного введення» (acceptable daily intake ADI) у питній воді виглядає в такий спосіб:

$$ADI = NOAEL \text{ або } LOAEL/UF,$$

де: NOAEL — рівень відсутності спостережуваного негативного впливу;

LOAEL — рівень найнижчого спостережуваного негативного впливу;

UF — фактор неповності.

Директивний рівень (guideline vaule GV) обчислюють по формулі:

$$GV = ADI \cdot BW \cdot P / C$$

GV — Директивний рівень

ADI — щоденне введення

де:

BW — вага тіла (для дорослих 60 кг, для дітей 10 кг, для немовлят 5 кг).

P — фракція ADI у питній воді

C — щоденне споживання води (для дорослих 2 л, для дітей 1 л, для немовлят 0,75 л).

За методикою EPA розраховується канцерогенний ризик при вмісті хлороформу у питній воді на рівні 1 мг/л за умови щоденного споживання даної води протягом усього життя людиною. На цей же строк визначений і норматив для розрахунків ризику. Середня кількість щодня споживаної води приймається як 3 л., середня маса тіла людини — 70 кг.

Таким чином, щодня в цих умовах людина споживає з питною водою хлороформ у дозі (Lifetim daily averadge doze — ADD).

$$ADD = 3 \text{ л} \times 1 \text{ мг/л} / 70 \text{ кг} = 0,043 \text{ мг/кг}$$

Використання ризику становить,

при використанні лінійної моделі:

$$\text{Risk} = 0,031 \times 0,043 = 0.00133$$

При використанні експонентної моделі значення аналогічне:

$$\text{Risk} = 1 - \exp(-0,031 \times 0,043) + 0,0043$$

Це рівноцінно 1330 додатковим випадкам захворювань раком на мільйон людей, що постійно споживають таку воду.

ERA — канцерогенний ризик при вмісті речовини (Борщівський район)

Приклад розрахунку

$$ADD = 2 \text{ л} \times 347,2 \text{ мг/л} / 60 \text{ кг} = 11,58$$

$$\text{RISK} = 0,031 \times 11,58 = 0,36$$

Будь-яке обчислення ризику значною мірою залежить від можливої оцінки шляхів зараження питної води, інфекційної дози та сприйнятливості населення. Хоча спроби оцінки ризиків, зумовлених патогенами питної води, в деяких випадках моделюють і дійсно приблизно прогнозують сферу дії хвороби, невизначеність залишається надто великою. Необхідні вдосконалені методики оцінки ризику, які брали б до уваги нерівномірний розподіл патогенів у питній воді, містили б кращі оцінки інфекційної дози і могли б точніше передбачити інфекційність мікроорганізму в природних умовах. Крім того, для точних оцінок необхідне включення до моделі визначення ризику зараження взаємодій серед мікробів та між мікробами і хімічними речовинами.

Таблиця 2

Максимальний вміст нітратів у воді колодязів окремих районів Тернопільської області, розрахункові коефіцієнти ризиків і відношення їх до ГДК

№ п/п	Район	Вміст нітратів у питній воді мг/дм ³	Коефіцієнт ризику	Перевищення ГДК
1	Борщівський	347,2	0,36	14,88
2	Бучацький	51,2	0,06	2,20
3	Гусятинський	57,2	0,06	2,46
6	Заліщицький	376,0	0,39	16,12
7	Козівський	51,6	0,06	2,22
10	Підгаєцький	50,8	0,06	2,18
12	Теребовлянський	110	0,12	4,42
13	Тернопільський	76,2	0,08	3,27
14	Чортківський	66,8	0,07	2,87
	Допуст. конц. ГДК	50.0		2,15

Проведений аналіз кількості нітратів у підземних водах різних районів Тернопільської області показав, що кратність перевищення ГДК становила від 1,1 до 7,3 раз. В Борщівському районі відмічалися не лише найбільша кількість

криниць з підвищеним вмістом нітратів, але й найвищі їх концентрації у воді. Кременецький район мав найменші відхилення за вмістом нітратів у питній воді.

Оцінку ризику розвитку неканцерогених ефектів здійснювали шляхом розрахунку коефіцієнта небезпеки, що відображає відношення оціненої дози контамінанта до допустимої. Підземна вода мала підвищений вміст нітратів за середніми даними (до 2 ГДК), коефіцієнта небезпеки був більшим 1, що свідчить про середній рівень небезпеки, яка може призвести до розвитку шкідливих ефектів в особливо чутливих групах дорослого населення.

Висновки

1. Проблема якості питної води в Тернопільській області є досить актуальною, оскільки її якість несе загрозу здоров'ю дорослому населенню та загрозу життю немовлят.
2. У результаті проведених досліджень та опрацьованих даних виявлено, що якість питної води, як централізованого так і з децентралізованого водопостачання, з кожним роком погіршується у зв'язку з незадовільним станом водоочисних споруд, відсутністю достатнього санітарно-гігієнічного контролю.
3. На основі проведених досліджень виявлено, що концентрація нітратів у питній воді з кожним роком зростає та негативно впливає на якість здоров'я у здорових осіб та призводить до усугублення хронічних захворювань.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження полягають в забезпеченні ГДК нітратів у питній воді з різних джерел водопостачання та покращенні якості питної води.

Література

1. Конференция Организации Объединенных Наций по устойчивому развитию, RIO+20, 20—22 июня 2012 года, <https://ru.wikipedia.org/wiki>.
2. Закон України про Основні засади (стратегію) державної екологічної політики України на період до 2020 року (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2011, N 26, ст.218).
3. «Гігієнічні вимоги до питної води, призначеної для споживання людиною» ДержСанПіНу 2.2.4-171-10 (ДСанПіН 2.2.4-400-10).
4. Свояк Н.І. Дослідження забруднення нітратами питної води з децентралізованих джерел водопостачання в Черкаській області. Хімічні технології і екологічна безпека. Вісник ЧДТУ, 2014, № 4, с. 113-117.
5. Гордєєва О. Забруднення нітратами води децентралізованого водопостачання // СЕС. Профілактична медицина. — 2010. — № 6. — С. 74-75.
6. Пікуль К.В. Стан здоров'я школярів, які мешкають в умовах нітратного навантаження організму // Педіатрія, акушерство ті гінекологія. — 2004. — №2. — С. 39-43.
7. Смоляр В.І. Особливості отруєння нітратами у дітей // Проблеми харчування. — 2012. — №3/4. — С.45-48.
8. Щербань Н.Г., Мясоєдов В.В., Шевченко Е.А. Методические аспекты использования методологии оценки риска здоровью населения при воздействии факторов окружающей среды в Украине и России/ Н.Г. Щербань, В.В. Мясоєдов, Е.А. Шевченко [и.др.]// Вісник Харківського національного університету ім.Н.В.Каразіна. -2010. — № 898 серія: Медицина, вип. 19. С. 97 — 103.
9. Мокієнко А.В., Кравчук Л.Й., Крісілов А.Д. Алгоритм та модель впливу води поверхневих водойм як фактора ризику для здоров'я населення. Вода: гігієна і екологія, 2015, № 3-4, \том 3\ . — С.40-50.
10. Щербань Н.Г., Мясоєдов В.В., Шевченко Е.А., Савченко В.Н. Методические

- аспекты использования методологии оценки риска здоровью населения при воздействии факторов окружающей среды в Украине и России. *Вісн. Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна; сер. Медицина*. 2010. № 898. Вип. 19. С. 97—103.
11. Черниченко И.А., Сердюк А.М., Литвиченко О.Н., Баланко Н.В. Гигиеническое регламентирование и риск. *Гигиена и санитария*. 2006. Т. 85, № 1. С. 30—32
- References
1. United Nations Conference on Sustainable Development, RIO + 20, 20–22 June 2012, <https://ru.wikipedia.org/wiki>.
 2. The Law of Ukraine on the Basic Principles (Strategy) of the State Environmental Policy of Ukraine for the period up to 2020 (Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine (BPD), 2011, No. 26, p.218).
 3. “Hygienic Requirements for Drinking Water intended for human consumption” State Committee for Sanitary and Epidemiology, 2.2.4-171-10 (ДСанПиН 2.2.4-400-10).
 4. Svoiak N.I. Investigation of drinking water pollution by nitrates from decentralized water supply sources in Cherkasy region. Chemical technologies and ecological safety. Bulletin of the ChTTU, 2014, No. 4, p. 113-117.
 5. Gordeeva O. Pollution of nitrates of decentralized water supply // SES. Preventive medicine. — 2010. — No. 6. — P. 74-75.
 6. Pikul K.V. The state of health of schoolchildren living in conditions of nitrate loading of the organism // Pediatrics, obstetrics and gynecology. — 2004 — No. 2. — P. 39-43.
 7. Smolyar V.I. Features of poisoning with nitrates in children // Problems of nutrition. — 2012. — No. 3/4. — p. 45-48.
 8. Shcherban N.G., Myasoedov V.V., Shevchenko E.A. Methodical aspects of the use of the methodology of risk assessment for public health under the influence of environmental factors in Ukraine and Russia / N.G. Shcherban, VV Myasoedov, E.A. Shevchenko [ir.da] // The winner of Kharkiv National University named after N.V.Karazin. -2010. — No. 898 series: Medicine, vp. 19. P. 97 — 103.
 9. Mokienko AV, Kravchuk L.Yu., Krisilov AD. Algorithm and model of the influence of surface water bodies as a risk factor for public health. Water: Hygiene and Ecology, 2015, No. 3-4, \ volume 3 \ . — P. 40-50.
 10. Scherban N.G., Myasoedov V.V., Shevchenko E.A., Savchenko V.N. Methodological aspects of using the methodology for assessing the risk to public health when exposed to environmental factors in Ukraine and Russia. *Visn. Hark. nat un-tu im. V.N. Karazina; ser The medicine*. 2010. № 898. Vip. 19. pp. 97-103.
 11. Chernichenko I.A., Serdyuk A.M., Litvichenko, ON, Balenko, N.V. Hygienic regulation and risk. *Hygiene and sanitation*. 2006. Т. 85, No. 1. P. 30—32

*Впервые поступила в редакцию 14.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.71-018.3-002-08

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525784>

КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫМ ОСТЕОХОНДРОЗОМ, КАК ЧАСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Платонова Е.И., Насибуллин Б.А.

ГУ «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины»

КОРЕКЦІЯ ЗМІН КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИЙ ОСТЕОХОНДРОЗ, ЯК ЧАСТИНА ПАТОЛОГІЧНО ОБГРУНТОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

Платонова О.І., Насібуллін Б.А.

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»

CORRECTION OF CHANGES IN CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH LUMBOSACRAL OSTEOCHONDROSIS, AS PART OF PATHOLOGICALLY BASED TREATMENT

Platonov E.I., Nasibullin B.A.

State Institution "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine"

52

Резюме (Summary)

Авторы по результатам сравнительного комплексного исследования 62 больных с пояснично-крестцовым остеохондрозом оценивали влияние двух лечебных курсов на клинико-неврологическое состояние и на изменения показателей кальциевого обмена у них. Комплексы включали традиционные методы лечения пояснично-крестцового остеохондроза с курсом ванн с бромной хлоридно-натриевой минеральной водой Лиманского месторождения. Особенность второго из этих курсов — введения карипаина в поясничную область методом фонофореза. Результаты исследований показали, что дополнение лечебного курса ваннами с бромной хлоридно-натриевой водой ускоряет и делает более выраженными позитивные изменения деятельности периферической нервной системы; и опорно-двигательного аппарата; некоторые улучшения структуры межпозвоночных дисков (у небольшой части обследованных). Одновременно отмечается восстановление сниженных показателей кальциевого обмена до значений физиологического коридора. Включение в лечебный курс ещё и фонофореза карипаина не вызывало дополнительных позитивных изменений в клинико-неврологическом состоянии больных и состоянии кальциевого обмена, однако несколько увеличивалось число больных с улучшением состояния межпозвоночных дисков.

Авторы полагают, что бромные ванны оказывают положительное влияние на нейрогенную регуляцию процессов жизнедеятельности, в том числе и на состояние кальциевого обмена. Последнее способствует улучшению репаративных процессов в структурах позвоночного столба. Присоединение действия карипаина создает локальное дополнительное позитивное влияние на эти процессы в

пораженных отделах позвоночника.

Ключевые слова: *остеохондроз поясничного отдела; кальциевый обмен; бромные хлоридно-натриевые воды.*

Автори за результатами порівняльного комплексного обстеження 62 хворих на попереково-крижового остеохондроза, оцінювали вплив двох лікувальних курсів на клініко-неврологічний стан та зміни показників кальцієвого обміну у цих хворих. Комплекси включали до свого складу традиційні методи лікування цієї патології та курс ванн з бромної хлоридно-натрієвої мінеральної водою. Особливість другого з цих курсів, включенні до нього введення карипаїну в поперекову область методом фонофорезу. Результати досліджень визначили, що доповнення лікувального курсу ваннами з бромної хлоридно-натрієвої водою прискорює та робить більш визначними позитивні зміни діяльності периферійної нервової системи, опорно-рухового апарата, деяке покращення структури міжхребцевих дисків (у невеликої частини обстежених). В той же час має місце відновлення знижених показників кальцієвого обміну до значень фізіологічного коридору. Включення до складу курсу ще й фонофореза карипаїна не викликало додаткових позитивних змін в клініко-неврологічному стані хворих та стані кальцієвого обміну, однак дещо збільшувало кількість осіб з покращеним станом міжхребцевих дисків.

Автори вважають, що бромні ванни здійснюють позитивний вплив на регуляцію процесів життєдіяльності, в тому числі і на стан кальцієвого обміну. Отанне сприяє покращенню діяльності периферійної нервової системи та покращенню репаративних процесів у структурах хребта. Приєднання впливу карипаїну створює додатковий позитивний вплив на ці процеси в уражених відділах хребта.

Ключові слова: *остеохондроз поперекового відділу; кальцієвий обмін; бромні хлоридно-натрієви води.*

The authors according to the results of a comparative comprehensive study of 62 patients with lumbosacral osteochondrosis assessed the effect of two treatment courses on the clinical and neurological condition and on changes in calcium metabolism in them. The complexes included traditional methods of treatment of lumbosacral osteochondrosis with a course of baths with bromine sodium chloride mineral water of the Liman deposit. The peculiarity of the second of these courses is the introduction of caripain into the lumbar region using the phonophoresis method. The research results showed that the addition of a therapeutic course to baths with bromine sodium chloride accelerates and makes more pronounced positive changes in the activity of the peripheral nervous system; and musculoskeletal system; some improvements in the structure of intervertebral discs (in a small part of the examined). At the same time, there is a restoration of reduced calcium metabolism to the values of the physiological corridor. The inclusion of caripain fophoresis in the treatment course did not cause additional positive changes in the clinical and neurological condition of patients and the state of calcium metabolism, however, the number of patients slightly increased with an improvement in the state of intervertebral discs.

The authors believe that bromine baths have a positive effect on the neurogenic regulation of vital processes, including the state of calcium metabolism. The latter

contributes to the improvement of reparative processes in the structures of the vertebral table. The addition of the action of caripain creates a local additional positive effect on these processes in the affected parts of the spine.

Key words: *lumbar osteochondrosis; calcium metabolism; bromine sodium chloride water.*

Актуальность

Боль в спине, на сегодняшний день, одна из наиболее распространенных причин обращения, лиц трудоспособного возраста к невропатологу или ревматологу [1, 2]. Основным патологическим процессом, лежащим в основе синдрома боли в спине является остеохондроз позвоночника. Развитие этого патологического процесса связано (обусловлено) деструктивными изменениями межпозвоночных дисков в связи, прежде всего, с дегенеративными изменениями пульпотозных дисков. Первичное поражение этих структур чаще всего локализуется либо в шейном либо в поясничном отделах позвоночника, т.к. эти отделы испытывают наибольшую нагрузку в процессе жизнедеятельности [4, 5, 6].

Особенности структурно-функциональной организации межпозвоночных дисков состоят в наличии большого количества межпозвоночного матрикса, синтезируемого хондроцитами. Активное участие в образовании матрикса хрящевой ткани принимает обмен кальция [7].

Остеохондроз позвоночного столба представляет собой длительный патологический процесс с частными рецидивами, снижением качества жизни больных и стойкой утратой трудоспособности [1].

Лечение остеохондроза позвоночника, в последнее время осуществляется или оперативным или консервативным путем. Оперативные вмешательства достаточно неоднозначные т.к. в 8 % — 24 % случаев (по данным разных авторов они не препятствуют развитию инвалидности).

Консервативное лечение осуществляется по двум основным направлениям — первое снятие болевого синдрома и восстановление утраченных функций периодической нервной системы; а второе восстановление локомоторной функций позвоночника [3, 5, 6].

Реализация первого направления осуществляется применением, на протяжении длительного времени, фармакологических препаратов. Длительные использования фармакопрепаратов сопровождается аллергическими или иными ятропическими осложнениями, это требует смены препаратов, что удорожает и усложняет лечения. Немедикаментозное восстановительное лечение локомоторной функциями позвоночника не уделяет должного внимания состоянию кальциевого обмена у этих больных, что снижает его эффективность.

Сложившееся положение вещей требует включения в лечебные консервативные комплексы лечебных факторов, которые влияли бы на состояние кальциевого обмена, не вызывали побочных эффектов, способствовали снятию болевого синдрома и соответственно улучшению деятельности позвоночника. Такими средствами являются природные лечебные факторы, в частности МВ Лиманского месторождения Луганской области.

В соответствии с вышесказанными целью работы было выявление влияния МВ Лиманского месторождения на обмен кальция у больных с пояснично-реабилитационные комплексы.

Материалы и методы исследований

Материалом работы послужили данные полученные при обслуживании 62 больных с пояснично-крестцовым остеохондрозом. Среди обследованных 65 % составляли мужчин (40 человек) и 35 % женщины (22 человека) длительность болезни колебалась от 3 до более чем 10 лет. Возраст больных находился в интервале 30 — 60 лет. На протяжении болезни у больных неоднократно имели место обострения процесса, в связи с чем они проходили стационарное лечение. До начала и после окончания курса лечения в Старобельской областной физиотерапевтической больнице пациенты проходили комплексное обследование, которое, включало оценку клинико-неврологического статуса, предусматривающего детальный сбор анализа с выделением основных жалоб и определении их распространенности; объективную оценку состояния позвоночника (положения тела, искривление и подвижность позвоночного столба, длительность двигательной активности). Детально исследовали алгичный синдром: длительность и характер боли, ее изменения при нагрузках или смене положения тела. Интегративную оценку силы болевого синдрома осуществляли при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Выделяли три степени тяжести болевого синдрома: слабый (ВАШ В 40 мм); средний (ВАШ — 41 — 60 мм); сильный (ВАШ Г 61 мм).

Состояние периферической нервной системы оценивали по сбалансированности и уровню рефлексов и состоянию чувствительности в нижних конечностях. Кроме того объективизации состояние пораженного отдела позвоночника по результатам ЯМР-томограмм.

Биохимическими методами в сыроватке крови определяли показатели

состояния кальциевого обмена [8]. Состояние Ca^{+2} оценивали фотометрическим методом о-крезолфтаминкомплексом. Концентрацию ионов фосфора определяли фотометрическим тестом в ультрафиолетовом диапазоне с использованием молибдатфосфорного комплекса.

Активность щелочной фосфатазы определяли в соответствии с методами руководства Морберта [8].

После первоначального обследования больные были ранжированы на две, аналогичные по поло-возрастным характеристикам группы. Первая группа — 30 больных, получала массаж пояснично-крестцового отдела позвоночника, амплипульс; фонофорез Полтавского бишофита, аппликатор Евминова; подводное вытяжение с 8 кг нагрузки; ультрафонофорез 5 % хондроитиновой мази (10 процедур по 10 мин) и курс ванн бромной хлоридно-натриевой воды (20 мин через день). Вторая группа — 32 больных которые помимо вышеописанного комплекса получали 10 сеансов электрофореза карипаина (10 — 20 ыа; длительность — 20 мин).

Результаты и обсуждения

Обследование больных при поступлении в больницу выявило многочисленные нарушения, прежде всего связанные с состоянием нервной системы. Результаты анализа жалоб больных и состояния периферической нервной системы отражены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1 все больные жаловались на боль в спине при этом более чем у 2/3 из них боли irradiировали по ходу нижних конечностей, усиливались при нагрузках, смене положения тела, длительном нахождении в вертикальном положении. Движение позвоночного столба резко ограничены. Достаточно часто (до 1/3 всех случаев) имеют место выраженные нарушения деятельности пе-

риферической нервной системы (парестезии, онемения, судороги, хромота). У 25 % обследованных рефлексы снижены, у более чем одной трети больных нарушена чувствительность.

Результаты ЯМР-томограмм (таблица 2) обнаружили объективные предпосылки для существования выявленных клинических нарушений. Это прежде всего сплющивание дисков, их пролабация и формирование межпозвоночных грыж. Очевидно эти изменения обуславливают сужение межпозвоночных отверстий, нарушение кровоснабжения корешков и их сдавливание, что проявляется болевым синдромом и нарушениями деятельности периферической нервной системы. Кроме того распространены такие изменения, как формирование остеофитов, кальцификация продольных связок, деформация остистых отростков, что отражает нарушения кальциевого обмена и формирования основного вещества хряща.

Определение содержания Ca^{+2} в плазме крови обследованных больных (рис. 1) показало, что оно ниже нижней границы физиологи-

Таблица 1

Частота распространения жалоб и неврологических нарушений у больных с пояснично-крестцовым остеохондрозом до и после разных ЛРК (%)

Показатели	До лечения	После ЛРК — 2	После ЛРК — 3
Боли в хребте	100 %	46,4 %	14,3 %
Иррадиация боли в конечности	75 %	13,8 %	-
Усиление боли при смене положения	55 %	13,8 %	7,15 %
Усиление боли при нагрузке хребта	65 %	1,3,8 %	7,15 %
Ограничение движения	95 %	20,7 %	-
Парестезии	30 %	-	-
Онемение	25 %	-	-
Судорги	15 %	-	-
Хромота	10 %	-	-
Головная боль	45 %	-	-
Сухожильные рефлексы			
D = S	65,0 %	77,9 %	75,0 %
D < S	25,0 %	19,1 %	25,0 %
D ? S	10,2 %	3,3 %	-
Снижение силы рефлексов	25,0 %	6,9 %	7,28 %
Чувствительность			
Сохранена	65,0 %	79,2 %	85,7 %
Снижена	25,0 %	15,9 %	14,3 %
Увеличена	10,0 %	5,0 %	-

ческого коридора и это снижение больше выражено у женщин. Одновременно меняются и другие показатели связанные с кальциевым обменом — содержание Pi $1,04 \pm 0,03$ ммоль/л (норма $1,9 - 2,5$ ммоль/л); активность щелочной фосфатазы $936,0 \pm 90,0$ нмоль/л (норма $900 - 2290$ нмоль/л). Поскольку

Таблица 2

Частота розпространенности ЯМР-верифицированных изменений позвоночника у больных с пояснично-крестцовым остеохондрозом до и после использования разных ЛРК (%, %)

Группа	До лечения	После ЛРК-1	После ЛРК-2	ПослеЛРК-3	
Лордоз	Усиление	13,0 %	13,0 %	10,34 %	10,8 %
	Сглаживание	26,0 %	24,0 %	17,24 %	25,0 %
Смещение оси хребта	Вправо	8,7 %	8,7 %	8,7 %	8,7 %
	Влево	13,0 %	13,0 %	13,0 %	14,0 %
	S-образно	21,8 %	20,8 %	21,8 %	21,4 %
Остеофиты	60,9 %	62,0 %	62,0 %	62,0 %	
Осификация связок	25,6 %	25,0 %	27,6 %	28,5 %	
Деформация остистых отростков	20,0 %	21,4 %	24,1 %	21,4 %	
Сплющивание дисков	69,6 %	68,0 %	60,7 %	67,85 %	
Пролибиция дисков	26,7 %	25,0 %	30,43 %	26,0 %	
Грыжи дисков	47,8 %	46,0 %	46,43 %	46,4 %	

ку транспорт Ca^{+2} в клетки происходит при участии ионов фосфора (Pi), которые освобождаются из соединений щелочной фосфатазой, можно полагать, что нормальный транспорт Ca^{+2} у этих больных нарушен и он откладывается в необычных местах (связки, остеофиты).

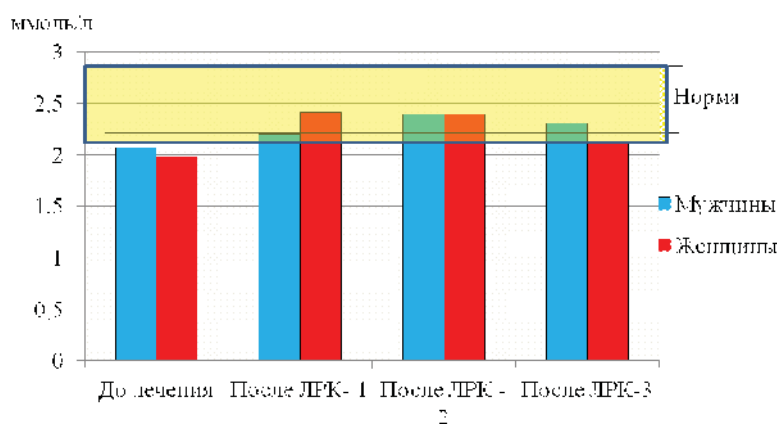


Рис. 1. Динамика показателей содержания кальция у больных с пояснично-крестцовым остеохондрозом при использовании разных ЛРК

Обследование больных после завершения курса лечения, который включал в себя ванны с бромной хлоридно-натриевой водой показало, что уже на 3 — 5 день лечения среди них в разы снижалось число лиц с болевым синдромом. При этом менялся его характер и выраженность (у 2-х — средний по (ВАШ); у 4-х — слабый по ВАШ). В пояснично-крестцовом отделе имело место лишь ощущение тупой неприятной тяжести. Иррадиация боли и её усиление при перемещении положения сохранялось только у тех больных, у которых определялись грыжи межпозвоночных дисков. Симптомы связанные с болевым синдромом не отмечались ни у одного из 30 больных этой группы. Улучшение субъективной оценки состояния больных сопровождалось некоторым увеличением числа больных со сбалансированными рефлексам и очень существенным сокращением числа больных со сниженными рефлексам. Кроме того обследование больных выявило значительное число лиц с нормальной чувствительностью на нижних конечностях (таблица 1). Согласно данным ЯМР-томограмм улучшение клинко-неврологического состояния обследованных не сопровождалось значительными изменениями в структуре позвонков. Из положительных моментов можно отметить снижение числа больных со сглаженным лордозом и

утолщение (визуальное) межпозвоночных дисков у 2-х больных (таблица 2). В то же время увеличения размеров и плотности остеофитов не наблюдалось, а визуально очаги кальцинации в продольных связках становились более прозрачными. Одновременно отмечалось возвращение содержания кальция в плазме в физиологический коридор, более выражен этот феномен у женщин (рис. 1). Содержание Pi в плазме так же повышалось до $2,0 \pm 0,1$ ммоль/л, а так же повышалась активность щелочной фосфатазы — $1421 \pm 13,0$ нмоль/л. Можно полагать, что под влиянием бромных хлоридно-натриевых вод происходит восстановление использования кальция, что в совокупности со снятием отека корешков и восстановлением гемодинамики приводит к нормализации регуляторной функции нервной системы, а само восстановление показателей кальциевого обмена способствует закреплению положительных сдвигов в её работе.

Комплексное обследование больных второй группы после лечения выявило ранее наступление положительных изменений в их организме (максимум 5 сутки курса) (таблица 1) Слабый болевой синдром в виде тупых неприятных ощущений в пояснично-крестцовой области отмечали только 4 больных

у которых имелись грыжи межпозвоночных дисков. Все обследованные больные отмечали отсутствие симптомов связанных с болевым синдромом. Более того даже больные с грыжами дисков отмечали некоторое улучшение подвижности позвоночника.

Согласно данным таблицы 1 у больных второй группы в большинстве случаев восстанавливались рефлексы на нижних конечностях и чувствительность. Согласно данным ЯМР-томографии (таблица 2) у больных данной группы улучшалось состояние межпозвоночных дисков (визуально они утолщались у 4-х больных), очевидно за счет местного влияния карипаина. Кальцификаты продольных связок визуально более прозрачные, чем до начала лечения. В то же время количество больных с пролабацией дисков и грыжами Шморля не менялось, хотя можно говорить о некотором их визуальном уменьшении.

Одновременно с вышеизложенными положительными изменениями состояния периферической нервной системы и структурных элементов позвоночного столба имели место изменения показателей кальциевого обмена. Согласно рисунку 1, содержание кальция в крови повышалось, по сравнению с данными до начала лечения. При этом у 4 женщин оно достигало нижней границы физиологического коридора, а у мужчин приближалось к средним значениям. Поскольку при этом содержание P_i в плазме так же повышалось (в целом до $1,51 \pm 0,17$ ммоль/л), у мужчин оно достигало нижней границы физиологического коридора, а активность щелочной фосфатазы близка к средним значениям этого коридора ($1421 \pm 13,0$ нмоль/л) можно полагать, что использование Ca^{+2} у этих больных оптимизировалось.

Таким образом результаты наших исследований показали, что бромные

хлоридно-натриевые ванны, включенные в курс реабилитационного лечения больных с пояснично-крестцовым остеохондрозом обуславливают ускоренное восстановление деятельности периферической нервной системы у них. При этом имеет место положительные сдвиги в изначально нарушенном кальциевом обмене, что очевидно закрепляет положительные изменения в деятельности нервной системы. Использование в этой ситуации еще и карипаина оказывает дополнительный положительный местный эффект на состояние структурных элементов позвоночного столба, очевидно, за счет улучшения течения процессов кальциевого обмена, благодаря чему значительный положительный клинический эффект достигается при относительно небольшом улучшении общего кальциевого обмена.

Литература

1. Алексеев В.В. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с болевым синдромом в пояснично-крестцовой области / В.В. Алексеев, Е.В. Подчуфарова, Н.Н. Яхно // Боль. — 2016. — № 2. — С. 29-37.
2. Граевская Н.Д. Спортивная медицина: [учебное пособие] / Н.Д. Граевская, Т.И. Доломатова // — М.: Советский спорт. — 2004. — т.2. — 360 с.
3. Ефіменко П.Б. Диференційний підхід до масажу хворих на остеохондроз попереково — крижового відділу хребта / П.Б. Ефіменко // Слобожанський науково-спортивний вісник: [Науково-теоретичний журнал]. — Харків: ХДАФК. — 2013. — № 3. — С. 115 — 118.
4. Клешкина О.А. Нет остеохондрозу / О.А. Клешкина, Т.В. Гитун // — Ростов на Дону.: Феникс. — 2003. — 256 с.
5. Мухін В.М. Фізична реабілітація / В.М. Мухін — Київ. — Олімпійська література. — 2009. — 488 с.
6. Пешкова О.В. Комплексная физическая реабилитация больных пояснично-крестцовым остеохондрозом позвоночника / О.В. Пешкова, КамильЖенерзи //

- Слобожанський науково-спортивний вісник. — Харків ХАФК. — 2004. — № 7. — С. 168 — 170.
7. Elfering A Risc Factors for lumbar disc degustation: a 5-years prospective MRI stady in asymptotic individuals / A. Elfering, N. Semmer, D. Birkhofer, M. Zami, J. Hodler, N. Boos // Spine. — 2002. — № 27 (2). — P. 125 — 134.
8. Морберт У. Клиническое руководство по лабораторным тестам / У. Морберт, Е. Тиц // — М., Юнимед-пресс, 2003. — 335 с.
- References**
1. Alekseev V.V. Algorithm for diagnosis and treatment of patients with pain in the lumbosacral region / V.V. Alekseev, E.V. Podchufarova, N.N. Yahno // Pain. - 2016. - № 2. - p. 29-37.
2. Graevskaya N.D. Sports medicine: [teaching aid] / ND Graevskaya, T.I. Dolomatova // - М.: Soviet Sport. - 2004. - v.2. - 360 s.
3. Efimenko P.B. Diferentsiy pidkhid to masazhu hvoryh on osteochondrosis transversely - krizhovogo v_ddilu ridge / P.B. Efimenko // Slobozhansky Sports Science Bulletin: [Scientific Science Journal]. - Kharkov: HDAFC. - 2013. - № 3. - p. 115 - 118.
4. Kleshkina OA No osteochondrosis / O.A. Kleshkina, T.V. Gitun // - Rostov-on-Don: Phoenix. —2003. - 256 s.
5. Mukhin V.M. Фізична реабілітація / В.М. Mukhin - Kiev. - Olimpik Literature. - 2009. - 488 s.
6. Peshkova O.V. Comprehensive physical rehabilitation of patients with lumbosacral spinal osteochondrosis / OV Peshkova, KamilZhenerzi // Slobozhansky Science-Sports Bulletin. - Kharkiv HAFC. - 2004. - № 7. - p. 168 - 170.
7. Elfering A Risc Factors for lumbar disc degustation: a 5-year prospective MRI / A. Elfering, N. Semmer, D. Birkhofer, M. Zami, J. Hodler, N. Boos // Spine. - 2002. - No. 27 (2). - P. 125 - 134.
8. Morbert U. Clinical Guide to Laboratory Tests / U. Morbert, E. Tits // M., Unimed Press, 2003. - 335 p.
- Впервые поступила в редакцию 27.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 618. 11-006-037 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525786>

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОЇ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ХІМІОТЕРАПІЇ

Рибін А.І., Демідчик Р.Я.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ И ХИМИОТЕРАПИИ

Рыбин А.И. Демидчик Р.Я.

Одесский национальный медицинский университет, г.. Одесса

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER AFTER CYTOREDUCTIVE SURGERY AND CHEMOTHERAPY

Rybin A.I., Demidchik R. Ya.

Odessa National Medical University, Odessa

Резюме (Summary)

Метою даного дослідження є оцінка впливу на показники якості життя гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії і циторедуктивної хірургії в лікуванні хворих на РЯ. Наприкінці третього року після проведеного лікування у групі, де

були застосовані циторедуктивні технології були одержані кращі результати за шкалами фізичного та емоційного функціонування, а також болю. Так, за субшкалою РФФ в основній групі оцінка в середньому дорівнювала $53,8 \pm 1,8$ балів, РЕФ — $52,4 \pm 1,6$ балів, а за субшкалою Б — $53,4 \pm 1,4$ балів. Показано, що використання HIPEC дозволяє досягти кращих функціональних результатів при лікуванні хворих на РЯ

Ключові слова: рак яєчників, якість життя, лікування, циторедуктивні технології

Целью данного исследования является оценка влияния гипертермической интраперитонеальной химиотерапии и циторедуктивной хирургии в лечении больных раком яичников на показатели качества жизни. В конце третьего года после проведенного лечения в группе, где были применены циторедуктивные технологии, были получены лучшие результаты по шкалам физического и эмоционального функционирования, а также боли. Так, по субшкале РФФ в основной группе оценка в среднем равнялась $53,8 \pm 1,8$ баллов, РЭФ - $52,4 \pm 1,6$ баллов, а по субшкале Б - $53,4 \pm 1,4$ баллов. Показано, что использование HIPEC позволяет достичь лучших функциональных результатов при лечении больных раком яичников.

Ключевые слова: рак яичников, качество жизни, лечение, циторедуктивная технологии

The study was aimed to assess the impact on the quality of life of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery in the treatment of patients with ovarian cancer.

Material and methods of research. During 2015-2018 37 surgical interventions using hyperthermal intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) were performed at the bases of the Department of Surgery No. 4 with the oncology course of the Odessa National Medical University. All patients were diagnosed with serous adenocarcinoma of the ovaries of stage IIIA-IIIC. The age of patients varied from 21 to 59 years, the volume of surgical intervention was evaluated as a suboptimal cytoreductive operation. A comparative analysis was performed with 25 patients (control group) with ovarian cancer of similar stages after surgery without using the HIPEC technique. Subsequently, the patients of both groups received 4-6 courses of adjuvant PCT. The HIPEC procedure was performed using the Perfomer LRT apparatus. The quality of life of the patients was evaluated using the Quality Outcome Method of the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). The statistical processing of the obtained results was carried out using the methods of dispersion and correlation analysis using the software Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., USA).

Results. Due to the randomized selection of patients in the study group, it should be noted that of 37 patients in the main group of 29 patients with IIIC stage disease, 5 women had IIIA stage and 3 patients had IIIB stage of ovarian cancer. The distribution of patients in the control group in stages was as follows. Of the 25 patients in the second group, 13 had IIIC-stage disease, 12 women had IIIA-stage, and IIIB-stage ovarian cancer was detected in 2 patients. The index of peritoneal canceromatosis in the main group was LS-1 (28.0 %) and LS-2 (72.0 %). In the control group, a similar figure was unlikely to fluctuate to 36.0 % (LS-1) and 64.0 % (LS-2). The cytoreduction

completeness index also did not differ between groups and was in the main group CC-1 (28.0 %) and CC-2 (72.0 %), without differing from the same indicator in the control group (CC-1 — 36.0 %, CC-2 — 64.0 %).

At the end of the third year after treatment, in the group where cytotoxic technologies were applied, the best results were obtained on the scales of physical and emotional functionalization, as well as pain.

Thus, for the subfamily of the RPF in the main group, the average score was 53.8 ± 1.8 points, the REF was 52.4 ± 1.6 points, and for the subscriber B — 53.4 ± 1.4 points. It has been shown that the use of HIPEC can allow to achieve better functional results in the treatment of patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, quality of life, treatment, cytoreductive technologies

Незважаючи на те, що у більшості хворих на рак яєчників (РЯ), патологія діагностується запізно, значна частка пацієнтів живе протягом багатьох років після встановлення діагнозу та початку лікування. Жінки з хворобою III стадії мають 5- та 10-річні показники виживання 36 % та 23 %, відповідно — 17 % та 8 % [1, 8, 9]. Навіть при виконанні оптимальної циторедуктивної операції з подальшим призначенням хіміотерапії препаратами платини (хіміотерапія первинної лінії) з досягненням ефекту повної регресії і нормалізації рівнів пухлинних маркерів, 5-ти річне виживання хворих РЯ III стадії складає 20-25 %, а IV стадії — не перевищує 10 %. Нещодавно були описані клінічні предиктори довготривалого виживання [5, 6]; однак відомості про якість життя (ЯЖ) у цієї категорії хворих залишаються обмеженими [7].

Попередні дослідження, проведені серед хворих на рак яєчників протягом перших кількох років після встановлення діагнозу, показали високу частоту тривожних станів, епізодів депресії, сексуальної дисфункції, порушення соціальної адаптації, загального зниження функціональних резервів [3, 4]. Ці негативні наслідки розглядаються як результат поєднання патоморфологічних та функціональних змін притаманних РЯ та побічних ефектів від застосованих лікарських засобів. З іншого боку, окремі особи, що вижили після поста-

новки діагнозу протягом п'яти років, відзначають особистий ріст і посилення соціальних зв'язків [7].

У одному дослідженні жінок із неперервним стаціонарним захворюванням, середнім за 6 років після діагностики, 64 % осіб, що залишилися в живих, повідомили про психічне здоров'я в межах або вище амбулаторних норм, а більшість (71,4 %) повідомили про сильну жагу життя [7, 8]. Втім, кожна третя жінка з тих, що вижила повідомила про почуття депресії, а 45,2 % повідомляли про значну тривогу [1, 3, 6, 9].

Методологічна та організаційні складнощі довготривалого спостереження за ЯЖ хворих на РЯ на віддаленому етапі після застосованого лікування роблять актуальними дослідження того, як циторедуктивні технології комплексного лікування впливають на якість життя у довгостроковій перспективі.

Метою даного дослідження є оцінка впливу на показники якості життя гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії і циторедуктивної хірургії в лікуванні хворих на РЯ.

Матеріал і методи дослідження

На протязі 2015-18 рр. на базах кафедри хірургії №4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету виконано 37 оперативних втручань з використанням гіпертерміч-

ної інтраперитонеальної хіміотерапії (HIPEC). У всіх хворих була діагностована серозна аденокарцинома яєчників стадії IIIA-IIIС. Вік пацієнок коливався від 21 до 59 років, об'єм оперативного втручання був оцінений як субоптимальна циторедуктивна операція. Порівняльний аналіз проводився з 25 пацієнтками (група контролю) з РЯ аналогічних стадій після оперативного втручання без використання методики HIPEC. В подальшому пацієнтки обох груп отримували 4-6 курсів ад'ювантної ПХТ. Процедура HIPEC виконувалась за допомогою апарату Perfomer LRT.

Якість життя хворих оцінювали за допомогою методики оцінки якості життя Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Статистична обробка одержаних результатів проведена методами дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США) [2].

Результати дослідження

З огляду на рандомізований відбір пацієнок у досліджувані групи, слід зазначити, що з 37 пацієнок основної групи 29 хворих були з IIIС-стадією захворювання, 5 жінок мали IIIА-стадію й у 3 пацієнок була виявлена IIIВ-стадія раку яєчників. Розподіл пацієнок контрольної групи по стадіях було наступним. З 25 пацієнок другої групи 13 хворих були з IIIС-стадією захворювання, 12 жінок мали IIIА-стадію й у 2 пацієнок була виявлена IIIВ-стадія раку яєчників. Індекс перитоніального канцероматозу в основній групі був LS-1 (28,0 %) та LS-2 (72,0 %). У групі контролю аналогічний показник вірогідно не відрізнявся та склав 36,0 % (LS-1) та 64,0 % (LS-2). Індекс повноти циторедукції також

не відрізнявся між групами і склав у основній групі СС-1 (28,0 %) та СС-2 (72,0 %), не відрізняючись від аналогічного показника у контрольній групі (СС-1 — 36,0 %, СС-2 — 64,0 %).

Порівняльний аналіз показників якості життя у досліджуваних групах через 12 місяців після закінчення лікування не показав статистично достовірні розходження (рис. 1)

Втім, наприкінці третього року після проведеного лікування у групі, де були застосовані циторедуктивні технології, були одержані кращі результати за шкалами фізичного та емоційного функціонування, а також болю. Так, за субшкалою РФФ в основній групі оцінка в середньому дорівнювала $53,8 \pm 1,8$ балів, РЕФ — $52,4 \pm 1,6$ балів, а за субшкалою Б — $53,4 \pm 1,4$ балів.

Звичайні кінцеві точки, такі як виживання, час до прогресування, і рівень відповіді на лікування вже давно є основою для дослідження ефективності лікування злоякісних новоутворень, в тому числі РЯ. У якості додаткових кінцевих точок в онкології нерідко розглядають показники ЯЖ, в тому числі її фізичні, соціальні, психологічні, фінансові та психологічні аспекти, а також побічні ефекти хіміотерапії.

Хоча функціональний статус і

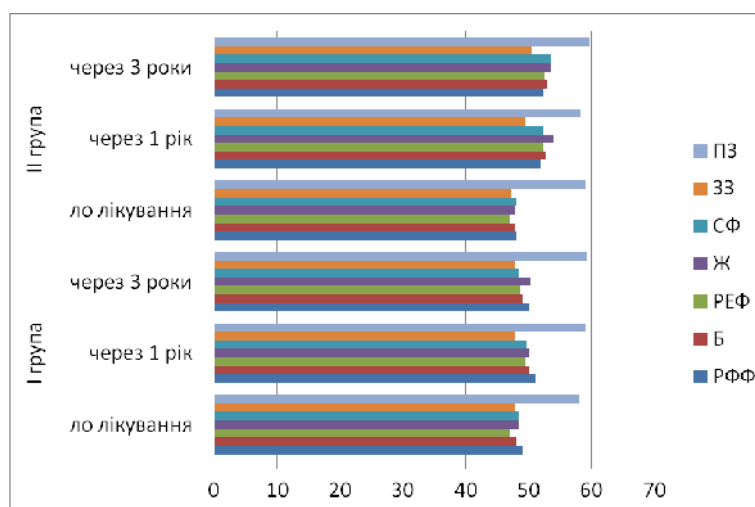


Рис. 1. Динаміка показників якості життя хворих на РЯ

якість життя були квантифіковані в онкологічній практиці з моменту виникнення клінічної шкали, розробленої Карнофським ще у 1949 р, втім, лише з появою стандартизованих, засобів оцінки ЯЖ, як інструментів визначення ефективності та переносимості лікування. Інформація щодо різних аспектів ЯЖ допомагає визначити необхідність зміни схем лікування, які могли ігноруватися в іншому випадку і можуть допомогти вирішити, коли потрібно продовжувати комплексне лікування, а коли вдатися до паліативної допомоги.

Продовження життя, безвідносно до ЯЖ, це не загальноприйнята мета. Оцінка ЯЖ може допомогти пацієнтам з РЯ підтримувати автономію, коли треба приймати складним рішенням між вибором агресивних процедур, які продовжують життя та заходами, які покращують якість життя.

На нашу думку, кращі рівні ЯЖ у групі хворих, де були застосовані циторедуктивні технології, свідчать про переваги цього методу. Водночас, з огляду на невисоку чисельність клінічних груп, доцільне проведення більш широкого обсерваційного проспективного дослідження.

Висновки

1. Застосування циторедуктивних технологій дозволяє покращити рівень ЯЖ хворих на РЯ, найбільш виражені зміни спостерігаються за субшкалами РЕФ, РФФ та Б.
2. Використання NIPES дозволяє досягти кращих функціональних результатів при лікуванні хворих на РЯ

Література/References:

1. Ивченко А.Л. Рак яичников: современные аспекты диагностики. Харківська хірургічна школа. 2015. 4 (73): 147-51; [Ivchenko A.L. Ovarian cancer: modern aspects of diagnosis. Harkivska school of surgery. 2015. 4 (73): 147-51].

2. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян М.: ООО «Бином- Пресс», 2008; — 512 с. [Khalafyan A.A. Statistica 6. Statistical analysis of data / A.A. Khalafyan M.: Binom-Press LLC, 2008; — 512 s.]
3. Lutgendorf SK, Shinn E, Carter J, et al. Quality of life among long-term survivors of advanced stage ovarian cancer: A cross-sectional approach. Gynecol Oncol. 2017; 146 (1): 101-108.
4. The Added Value of Analyzing Pooled Health-Related Quality of Life Data: A Review of the EORTC PROBE Initiative. / Zikos E, Coens C, Quinten C [et al.] // J Natl Cancer Inst. — 2015 — Vol. 108 (5) — P. 39-41.
5. Teng FF, Kalloger SE, Brotto L, McAlpine JN. Determinants of quality of life in ovarian cancer survivors: a pilot study. J Obstet Gynaecol Can. 2014 Aug; 36 (8): 708-715.
6. Son JH, Kong TW, Paek J, Song KH, Chang SJ, Ryu HS. Clinical characteristics and prognostic inflection points among long-term survivors of advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2017 Dec; 139 (3): 352-357.
7. Phippen NT, Secord AA, Wolf S, Samsa G, Davidson B, Abernethy AP, Cella D, Havrilesky LJ, Burger RA, Monk BJ, Leath CA 3rd. Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: An ancillary data analysis of the NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group (GOG-0218) study. Gynecol Oncol. 2017 Oct; 147 (1): 98-103.
8. Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leiserowitz GS. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. Obstet Gynecol. 2015 Sep; 126 (3): 491-7.
9. Greimel E, Daghofer F, Petru E. Prospective assessment of quality of life in long-term ovarian cancer survivors. Int J Cancer. 2011 Jun 15; 128 (12): 3005-11.

Впервые поступила в редакцию 18.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.65

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525768>

ХРОНОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ПРОСТАТИТУ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

**Новіков М. В.¹, Гойдик Н. С.², Гойдик В. С.³, Шухтін В. В.⁴,
Гоженко А. І.⁴**

¹ Міська поліклініка № 20, м. Одеса, ² КНП «Одеський обласний центр боротьби з соціально значущими хворобами», м. Одеса, ³ Кафедра клінічної імунології, генетики та медичної біології ОНМедУ, ⁴ ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРОСТАТИТА ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Новиков М. В.¹, Гойдик Н. С.², Гойдик В. С.³, Шухтин В. В.⁴,
Гоженко А. И.⁴**

¹ Городская поликлиника № 20 м. Одеса, ² КНС «Одесский областной центр по борьбе с социально значимыми болезнями», г. Одесса, ³ Кафедра клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии ОНМедУ, ⁴ ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса

CHRONOBIOLOGICAL FEATURES OF MANIFESTATIONS OF VIRUS PROSTATITIS

Novikov M.V.¹, Goydyk N. S.², Goidyk V.S.³, Shukhtin V. B.⁴, Gozhenko A. I.⁴

¹ City Polyclinic № 20, Odessa, ² KNP "Odessa Regional Center for Combating Socially Significant Diseases", Odessa, ³ Department of Clinical Immunology, Genetics and Medical Biology, ONMedU, ⁴ State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine", Odessa

Резюме (Summary)

Урогенітальні інфекції є важливою медичною проблемою сучасного світу. Поєднання загального «постаріння» населення і покращення діагностичних можливостей призвели до сплеску виявлення захворювань урогенітальної сфери, значна частина яких має вірусну етіологію. Збільшення навантаження на лікарів урологічного профілю, особливо поліклінічної ланки, диктує необхідність підвищення ефективності їх роботи. Використання методів математичного моделювання при дослідженні медичної документації 600 чоловіків із урогенітальними захворюваннями дозволило з'ясувати сезонність звернень по медичну допомогу, а також створити прогностичну модель, використання якої дозволяє передбачати вірогідну кількість звертань пацієнтів, хворих на простатит, протягом будь-якого місяця наступного року.

Ключові слова. Урогенітальні інфекції, математичне моделювання, гаусівський розподіл, поліном другого ступеня.

Урогенитальные инфекции является важной медицинской проблемой современного мира. Сочетание общего «старения» населения и улучшения диагностических возможностей привели к всплеску выявления заболеваний урогениталь-

ной сферы, значительная часть которых имеет вирусную этиологию. Увеличение нагрузки на врачей урологического профиля, особенно поликлинического звена, диктует необходимость повышения эффективности их работы. Использование методов математического моделирования при исследовании медицинской документации 600 мужчин с урогенитальными заболеваниями позволило выявить сезонность обращений за медицинской помощью, а также создать прогностическую модель, использование которой позволяет предполагать возможную количество обращений пациентов с простатитом в течение любого месяца следующего года.

Ключевые слова. Урогенитальные инфекции, математическое моделирование, гауссовское распределение, полином второй степени.

Urogenital infections are an important medical problem in the modern world. The combination of general “aging” of the population and improvement of diagnostic capabilities led to a surge in the detection of diseases of the urogenital sphere, much of which have a viral etiology. An increase in the load on doctors of the urological profile, especially outpatients, dictates the need to improve the efficiency of their work. The use of mathematical modeling methods in the study of medical records of 600 men with urogenital diseases made it possible to ascertain the seasonality of requests for medical help, as well as to create a prognostic model, the use of which suggests the possible number of referrals for patients with prostatitis during any month of the next year.

Keywords. Urogenital infections, mathematical modeling, Gaussian distribution, second degree polynomial.

Актуальність

Проблема формалізації медичних задач урологічного профілю на сьогоднішній день залишається однією з найбільш актуальних. Значення її особливо зростає в умовах застосування принципів і методів доказової медицини (evidens — based medicine) не тільки для своєчасної ідентифікації стану хворого а й, відповідно, для достовірної і точної постановки діагнозу в урологічній практиці.

У сучасній медицині спостерігаються дві важливі тенденції. Завдяки подовженню тривалості життя збільшується масова частка хвороб, притаманних особам старшого віку. Водночас, спостерігається зростання частки цих захворювань, виявлених, через покращення діагностичних можливостей, у більш молодому віці [1]. Вказані тенденції стосуються і такої

значної за спектром захворювань га-лузі, як урологія. Захворювання сечостатевої системи стають все більш поширеними, і враховуючи їх вплив на якість життя пацієнта, формують нові виклики для лікарів усіх ланок. Відтак, нові дані, що дозволяють прискорити діагностичний і лікувальний процес, є вельми актуальними.

Серед інфекційних захворювань сечостатевої системи важливу роль за поширеністю і частотою звернень до лікаря відіграють ураження її нижніх відділів, так звані урогенітальні інфекції (УГІ). Діапазон збудників УГІ надзвичайно широкий, включає бактерії, гриби, найпростіші, віруси [2, 3]. Проте саме вірусні ураження виходять на перший план, у тому числі, завдяки поширенню сучасних методів досліджень. Вони можуть бути як самостійним етіологічним чинником, так і тригерним механі-

змом для розвитку захворювання, викликаного умовно-патогенною флорою [4]. Як результат, в першу чергу страждають найбільш уразливі відділи сечостатевої системи, виникають уретрити і простатити — найпоширеніші форми уrogenітальних захворювань [5]. З усього різноманіття вірусів, відомих як етіологічний чинник при ураженні сечостатевої системи, важливе місце посідають герпесвіруси [6, 7].

Загалом, герпесвірусні ураження привертають все більшу увагу наукової спільноти. Доведено їх роль у розвитку хвороб багатьох органів і систем. Різноманітність проявів захворювання, схильність до тривалого перебігу та постійного рецидивування визначають необхідність удосконалення знань про родину Herpesviridae представників практично всіх спеціальностей [8, 9, 10].

У загальній структурі урологічних захворювань хронічний простатит (ХП), згідно з даними різних авторів, займає 2 — 3 місце за частотою проявів. Серед дорослих чоловіків віком 20 — 50 років на нього страждає майже половина, а у чоловіків, старших 50 років, близько 30 % захворювань припадає на ХП чи його поєднання із доброякісними або злоякісними новоутвореннями простати [11, 12]. При цьому постійне рецидивування захворювання, мікросимптоматика, яка зберігається тривалий час, значно погіршують якість життя, аж до розвитку психосоматичних розладів, неврозів і депресій [13, 14].

Враховуючи складність етіології уrogenітальних інфекцій (УГІ), а також надзвичайне різноманіття перебігу патогенезу, для подальшого вивчення і формалізації отриманих даних необхідне більш широке використання різних вірогіднісно-статистичних методів, які ефективно застосовуються для коректного і достовірного опису масових явищ [15, 16].

Разом із вдосконаленням методів діагностики і лікування урологічних захворювань, в загальній проблемі оцінки і прогнозування захворюваності на УГІ більш чітко вимальовується системна задача швидкого, надійного і точного встановлення діагнозу, що вимагає не лише спеціального лікарського, але й загальносистемного опрацювання [17].

Специфіка подібних завдань полягає у взаємному зв'язку безлічі умовних і безумовних факторів, що ускладнює їх формалізацію і знаходження адекватної моделі діагностичного обстеження, а також істотно діє на результати формування керуючих впливів на пацієнта у вигляді відповідних лікарських дій [18].

З метою кількісної оцінки впливу і виявлення якісно значущих етіологічних чинників проявів урологічних захворювань нами було проведено експертне опитування серед фахівців-урологів. В результаті одним з найбільш інформативних факторів суттєвого впливу, що отримав високий коефіцієнт конкордації в даній групі експертів (рівний 0,85), був названо хронобіологічний, а саме — сезонність захворювання.

Задля вивчення, встановлення і кількісної оцінки найбільш значущих факторів, що впливали на прояви УГІ герпесвірусної етіології, нами раніше було проведено дослідження, яке показало, що важливим діючим чинником є сезонність, що представляє тенденцію, в динаміці якої чітко проглядається виражена і певна періодичність проявів загострення урологічних захворювань [19]. Незважаючи на окремі наявні в літературі публікації, ця тема, на наш погляд, ще недостатньо глибоко досліджена стосовно урологічної тематики.

Метою даного дослідження було вивчення хронобіологічних особливостей (сезонної повторюваності) проявів і загострень простатитів вірусної етіології

при зверненні пацієнтів до уролога амбулаторної ланки.

Матеріали та методи

Дане дослідження проводилося протягом 2011 — 2015 і 2017 рр. на базі поліклініки № 20 м. Одеса за результатами роботи уролога амбулаторної ланки. В ході дослідження було проаналізовано результати обстеження й лікування 600 пацієнтів. Враховуючи представлені дані про супутні захворювання і результати обстеження, із початкової кількості пацієнтів частину було виключено.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність уrogenітальної патології з домінуючими проявами іншого етіологічного чинника;
- важкі соматичні захворювання;
- печінково-клітинна недостатність;
- значущі відхилення лабораторних показників: трансаміназ, рівня креатиніну, порушення електролітного балансу та ін.;
- гіперчутливість до будь-якого препарату.

Таким чином, було відібрано 178 пацієнтів-чоловіків, у яких було діагностовано простатит вірусної етіології (герпесвірусної, цитомегаловірусної або їх поєднання). Досліджувана група складалася із 150 осіб, віком від 18 до 65 років (середній вік $33,0 \pm 2,7$), які в плановому режимі завершили амбулаторний курс лікування (2011 — 2015 рр.). Не було виявлено переважання певного соціального прошарку. Контрольна група пацієнтів, співставна з основною за віком ($p > 0,05$) становила 28 осіб (2017 р.).

Всі пацієнти пройшли загальне клініко-лабораторне обстеження: збір скарг та анамнезу, фізикальні дані, загальний аналіз крові та сечі, визначення біохімічних показників сироватки

крові (рівнів загального білку, білірубіну, креатиніну, сечовини, глюкози), дослідження для підтвердження герпесвірусної етіології захворювання (ІФА, ПЦР), УЗД органів черевної порожнини та сечостатевої системи.

Основним підходом при оцінці матеріалів була умова, згідно якої проводився відбір даних з повністю заповнених форм, встановлених відповідно до керівних документів. Так, первинний аналіз даних починався з вивчення інформації, представленій у формі № 074/0 (затвердженої наказом МОЗ України №110 від 14.04.2012 г.). - Повний масив даних мав мінімальну кількість пропущених записів і становив 80 — 100 % свого заповнення.

Ця обставина дозволяє вважати обстежувану вибірку репрезентативною та придатною для подальшого статистичного аналізу. Визначення критеріальних значень та основні обчислення проводилися за допомогою статистичного пакету демо-версії програми Statistica-12 [1, 2, 13, 14].

Результати дослідження і їх обговорення

Було проаналізовано дані, отримані в результаті клінічного обстеження, що характеризували масив пацієнтів, а саме вік хворих та середню тривалість захворювання ($p < 0,05$).

Розподіл досліджуваної групи пацієнтів за віком наведений у таблиці 1. Вивчення представленої таблиці показує, що найбільша група пацієнтів, яка становить майже половину хворих, що звернулася за допомогою до уролога, була у віці від 20 до 29 років. Це найбільш мобільна і соціально активна група населення. Наступна за частотою звертань вікова група, від 30 до 39 років, склала майже чверть хворих.

Досить високий відсоток хворих старшої вікової групи (50 — 65 років) може пояснюватись звертанням за до-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком (n = 150)

Вікова група	Чисельність, ос.	%
до 20	8	5,3
20 — 29	69	46,0
30 — 39	32	21,3
40 — 49	24	16,0
50 — 59	10	6,7
> 60	7	4,7
Всього	150	100

Таблиця 2

Усереднена тривалість захворювання (років) у різних вікових групах

Вікова група, роки	Мінімальне значення	Максимальне значення
до 20	0,5	1,5
20 — 29	0,5	3
30 — 39	1,5	5
40 — 49	1,5	7
50 — 59	2	10 — 12
> 60	2	9 — 12

помогою через рецидивування за давнених, недостатньо пролікованих захворювань.

Наступна таблиця (табл. 2) дозволяє оцінити тривалість захворювання до моменту звертання за медичною допомогою окремо за кожною віковою групою. За даними анамнезу, ці значення варіюються від 0,5 до 10 — 12 років.

Одразу видно, що із зростанням вікової категорії збільшується і максимальна тривалість захворювання ($p < 0,05$). Це пов'язане з переважним інфікуванням герпесвірусами у молодому віці, тривалим перебігом захворювання, що супроводжується рецидивами. Пацієнти, тривалість захворювань яких становить 1,5 і більше років, вказують на те, що раніше вже проходили обстеження і отримували лікування, але без позитивного результату. Рецидиви захворювання, які не супроводжуються виразними клінічними проявами, в багатьох випадках не

бралися хворими до уваги, що також стало однією із причин переходу хвороби в хронічну форму.

Враховуючи, що нами отримано значний об'єм вимірювань у практично однакових умовах і вони не залежні один від одного, водночас характеризуються впливом багатьох факторів порівняно невеликої інтенсивності, то,

згідно до закону великих чисел, вони мають гаусів або наближений до нього, розподіл. Тому наступним кроком дослідження параметрів вибірки була перевірка на нормальність розподілу числа пацієнтів (рис. 1).

Перевірка вибірки за критерієм Шапіро-Уїлка показала, що значення критерію становить 0,9, $p = 0,21 > 0,05$, тобто вірною є нульова гіпотеза H_0 (розподіл отриманих значень не супе-

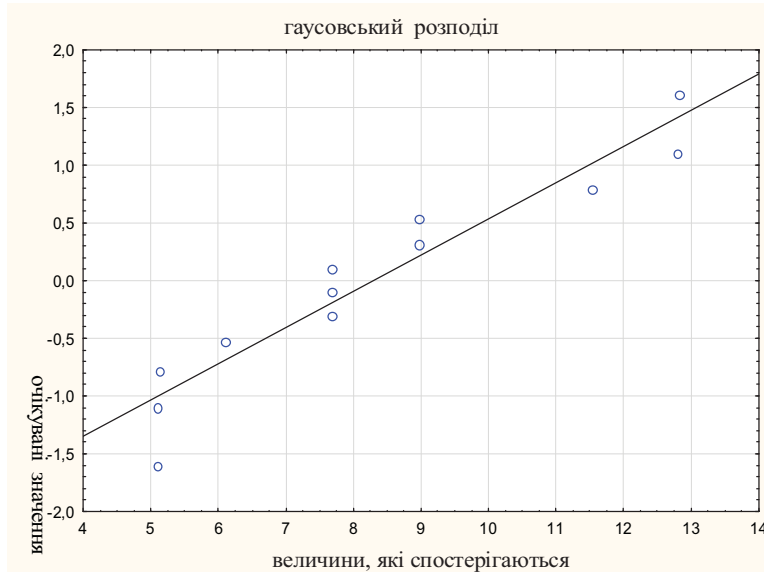


Рис. 1. Графік перевірки нормального розподілу числа пацієнтів (довірча вірогідність 0,1).

речить гаусівсько-му).

Таблиця 3

Розподіл у відсотках по місяцях пацієнтів з простатитом, що звернулися за допомогою до уролога протягом 2011 — 2013 рр.

Місяць \ Рік	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2011	6,9	5,5	5,5	8,3	11,2	12,5	12,8	8,3	8,3	6,9	8,3	5,5
2012	5,1	6,1	5,1	7,7	9,1	11,5	12,8	12,8	9,2	7,8	7,7	5,1
2013	5,5	5,3	5,8	7,9	11,9	12,1	12,8	9,1	8,4	8,2	7,4	5,6

Оскільки розподіл пацієнтів за кількісною (віковою) ознакою не є в точності гаусівським, але достатньо задовільно апроксимується ним, то застосувати стандартні методи математичної статистики для подальшого опису тенденцій, які спостерігаються, необхідно з деякою обережністю. Проте, є дані, що відхилення на 20 — 25 % не є фатальним, що відповідає нашим результатам (відхилення у межах 10 %). Таким чином, ми можемо, не здійснюючи методичної помилки, скористатися методами параметричної статистики.

В цілому, якщо не враховувати першу групу пацієнтів у віці 18 — 20 років і з урахуванням перевірки на нормальність, спостерігається стійка вікова тенденція зниження числа хворих, яка за отриманими експериментальними даними з використанням стандартних статистичних програм може бути апроксимована експонентою виду $Y = Ae^{-kt}$, де t — час.

За нашими спостереженнями, частка звернень до уролога амбулаторної ланки з приводу простатиту становить від 46,2 % до 58,0 % щомісяця від загальної кількості, причому це досить стійка тенденція, що повторюється з місяця у місяць і рік у рік, що характеризується високим значенням коефіцієнта кореляції, що коливається у межах від 0,78 до 0,94 (середній коефіцієнт кореляції за весь досліджуваний період 0,85). Розподіл загальної кількості звер-

тань пацієнтів з простатитом протягом року, виражений у відсотках, представлено у таблиці 3.

З даних таблиці випливає, що ці показники протягом року розподілені нерівномірно. Так, найбільша кількість звернень припадає на літні місяці ($p < 0,05$). Візуалізація результату процесу ідентифікації даних, представлених в табл. 3, показана на рис. 2. На осі абсцис відкладені часові інтервали спостереження (в місяцях), а на осі ординат — відсоток відвідувань уролога).

Звертання пацієнтів до уролога протягом року з довірчою ймовірністю, що дорівнює рівню 0,95, ми апроксимували статистичною моделлю у вигляді полінома другого ступеня (показник відвідувань лікаря у відсотковому відношенні).

Показник відвідуваності (%) = 1,6

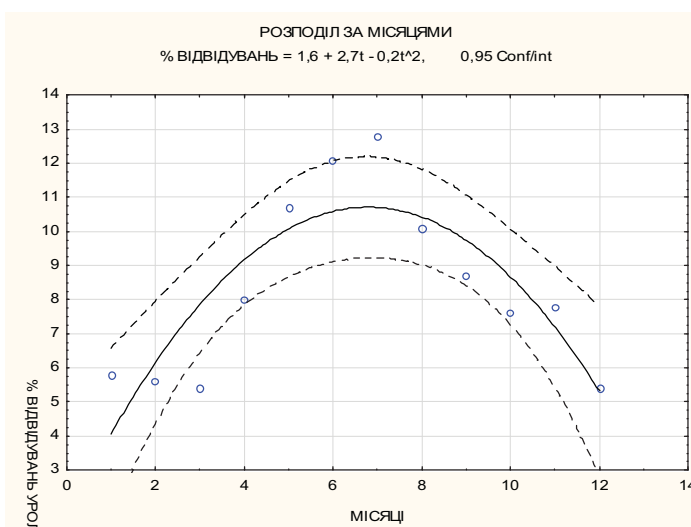


Рис. 2 Залежність відсотка відвідувань уролога хворих на простатит від місяця у річному обрахуванні (довірчий інтервал 0,95).

+ 2,7*t — 0,2*t² (1), де t — номер місяця у році.

З метою побудови прогнозуючої моделі ми провели структурну та параметричну ідентифікацію моделі звертань до уролога. За даними перших трьох років, включених у дослідження, ми побудували наближену модель (з довірчим інтервалом 0,95) звернень до уролога (за формулою 1), а на даних 2017 року ми її перевіряємо. Коефіцієнти моделі були отримані у демо-версії пакету Statistica-12 за стандартним методом найменших квадратів за вибіркою 2011 — 2015 рр.

Попередній статистичний аналіз показав, що отримана модель адекватна, позаяк реальні дані знаходяться у межах довірчого інтервалу отриманої моделі. Це свідчить про те що загальна тенденція звернень пацієнтів з простатитом за допомогою до уролога суттєво не змінюється з року в рік. Для порівняння, прогнозовані значення, розраховані на 2017 р., і реальні дані представлені у таблиці 4.

Досліджувана модель була отримана на основі проведення структурної і параметричної ідентифікації моделі зміни числа захворювань у залежності від календарного місяця. Її перевірку було проведено на контрольній вибірці (на даних про захворюваність 28 пацієнтів) за критерієм Уїлка і доведено адекватність. Максимальна помилка прогнозу склала 12 %.

Внаслідок цього, отримана модель, у припущенні справедливості гіпотези К. Шеннона, може бути використана для попереднього прогнозування при плануванні роботи урологічного кабінету за даним типом захворювання, на довільний період часу, оскільки виз-

начена загальна тенденція захворюваності на хронічний простатит протягом року.

Як видно з рис. 2, залежність числа захворювань носить коливальний характер, з яскраво вираженим макси-

Таблиця 4

Порівняння розрахованих і реальних показників звернень пацієнтів у 2017 р. (у відсотках)

Місяць Показник	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Прогнозовані значення	4,1	6,2	7,9	9,2	10,1	10,6	10,7	10,4	9,7	7,6	7,1	5,2
Реальні дані	5,4	5,3	5,9	7,4	11,2	12,9	13,3	9,2	8,1	7,6	7,2	6,5

мумом, що припадає на літній період. - Цей факт підтверджує справедливість висунутої гіпотези — про наявність періодичності і сезонності для даного виду урологічних захворювань.

Оскільки було з'ясовано, що існує певна закономірність у зверненні пацієнтів за медичною допомогою протягом року, надалі, з метою знаходження періоду в досліджуваному масиві даних, ми, з урахуванням перевірки на нормальність, застосували спектральний метод (Фур'є-аналіз) і отримали періодограму, представлену на рис. 3. По суті, вказаний графік є інтегральним узагальненням всієї сукупності даних, отриманих за три роки, так би мовити, «згортокою». Завдяки тому, що він не розтягнутий на весь період дослідження, а тричі «складений», ми можемо чітко вирізнити головні закономірності процесу. Зсув максимумів періодів відбувається у межах «шуму» вимірювань.

Вигляд змін на рис. 3 свідчить про повторюваний характер процесу за місяцями (у річному періоді порівняння). Аналізуючи отриману залежність - за часовою віссю (абсцис), слід зазначити два характерних, явно виражених піки, що відповідають 6-ти і 12-ти місячним періодам. Найбільше значення має пік, що відповідає періоду 12 місяців. -

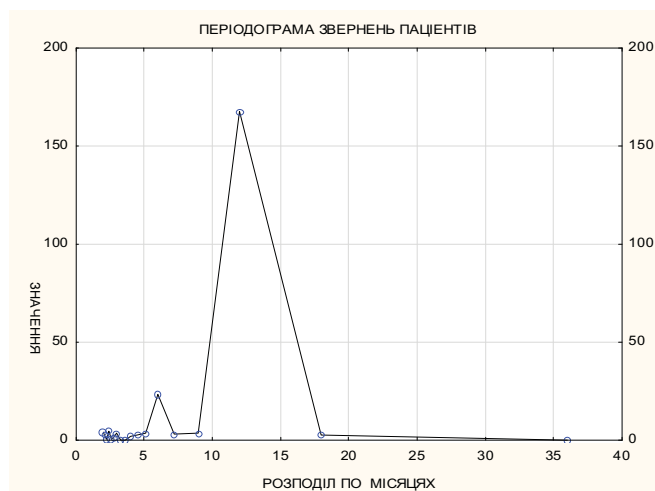


Рис. 3 Періодограма звернень пацієнтів до уролога (у місяцях)

Наявність головного максимуму, відповідного періоду 12 місяців, свідчить про те, що дані, отримані в результаті обробки звернень пацієнтів, мають річну періодичність і явно виражену сезонну складову, а сам часовий ряд є нестационарним.

Висновки

1. Найбільша частка хворих з простатитами вірусної етіології, які звернулися по медичну допомогу, знаходиться у віці від 20 до 29 років, середня тривалість захворювання збільшується із зростанням вікової категорії.
2. Перевірка на нормальність розподілу довела, що до представленої вибірки можна застосовувати методи математичної статистики. Аналіз і візуалізація отриманих даних показує, що захворюваність зростає з травня по серпень, знижується у зимові місяці та на початку осіннього періоду.
3. Звернення пацієнтів до уролога були апроксимовані статистичною моделлю у вигляді полінома другого ступеня. Результати перевірки отриманої моделі довели її дієвість і можливість застосування у якості

прогностичної. Екстраполяційний функціонал — поліном 2 ступеня, обраний за умовами параметричної статистики в якості прогнозуючої моделі, забезпечив досить хороше наближення моделі до емпіричних даних в обраному довірчому інтервалі з рівнем значущості, що дорівнює 0,1.

4. Задля підтвердження сезонності коливань звернень за медичною допомогою хворих на простатит за допомогою спектрального методу було побудовано періодограму, яка підтвердила наявність річної періодичності.

5. Відзначена тенденція повторюється щорічно з високою кореляцією (0,85). Зсув максимумів періодів відбувається у межах «шуму» вимірювань.

Література.

1. The 2013 EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain: Is Management of Chronic Pelvic Pain a Habit, a Philosophy, or a Science? 10 Years of Development / D. S. Engeler, A. P. Baranowski, P. Dinis-Oliveira [et al.] // Eur. Urol. — 2013. — Vol. 64 (3). — P. 431 — 439.
2. Нагорный А. Е. Патоморфоз клинических проявлений при генитальном герпесе, хламидиозе и трихомонозе / А. Е. Нагорный // Дерматология та венерология. — 2011. — № 3 (53). — С. 34 — 43.
3. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep. — 2015. — № 64. — P. 1 — 137.
4. Sexually Transmitted Infections: A Medical Update / P. R. Jennings, R. W. Flenner // Physician Assistant Clinics. — 2017. — Vol. 2, Issue 2. — P. 207 — 218.
5. Смирнов В. А. Лекарственная терапия хронического простатита / В. А. Смирнов // ФАРМиндекс-Практик. — 2006. — № 10. — С. 46 — 55.
6. Казмирчук В. Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека: монография / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев / Национальный

- медицинский ун-т им. А. А. Богомольца; Институт иммунологии и алергологии. — К.: Феникс, 2009. — 248 с.
7. Дуда О. К. Герпетична та герпесвірусна інфекція. Навчальний посібник для лікарів / О. К. Дуда, М. І. Краснов, В. М. Козько. — Київ: НМАПО, 2015. — 96 с.
 8. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борак, Л. Б. Романюк, В. Т. Борак [та ін.] // Актуальна інфектологія. — 2016. — № 2 (11). — С. 53 — 58.
 9. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия): учеб. пособие / Малый В. П., Полукчи А. К., Швайченко А. А. [и др.] / Харьковская медицинская академия последипломного образования [В. П. Малый (общ. ред.), А. К. Полукчи (общ. ред.)]. — Х.: Прапор, 2008. — 208 с.
 10. Мавров Г. И. Влияние вирусов группы герпеса на развитие патологии нервной системы у дерматологических больных: обзор литературы и собственные наблюдения / Г. И. Мавров, М. Э. Запольский // Международный неврологический журнал. — 2013. — № 5 (59). — режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36755>.
 11. Простатит / [Под ред. П. А. Щеплева]. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 224 с.
 12. Первинна, загальна захворюваність, смертність від основних хвороб органів сечостатевої системи в аспекті діяльності ДУ «Інститут урології НАМН України» / С. О. Возіанов, Н. О. Сайдакова, В. М. Григоренко [та ін.] // Урологія. — 2015. — Т. 19, № 3. — С. 15 — 28.
 13. Гориловский Л. М. Хронический простатит / Л. М. Гориловский, М. Б. Зингеренко // Лечащий врач. — 2003. — № 7. — С. 4 — 8.
 14. Wagenlehner F. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) Symptom Evaluation in Multinational Cohorts of Patients with Chronic Prostatitis / Chronic Pelvic Pain Syndrome / F. Wagenlehner, O. van Tillb, V. Magric [et al.] // Eur. Urol. — 2013. — V. 63 (5). — P. 953 — 959.
 15. Боровиков В. П. STATISTICA Мистецтво аналізу даних на комп'ютері: для професіоналов. 2-ге видання СД. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
 16. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
 17. Герасевич В. А. Компьютер для лікаря: Самовчитель. Вид. 2-е, испр. і доп. / В. А. Герасевич. — СПб.: БХВ-Петербург, 2004. — 488 с.
 18. Топольник В. Г. Математико-статистичні методи досліджень [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл.] / В. Г. Топольник / Донецький національний університет економіки і торгівлі ім. Михайла Туган-Барановського. Кафедра організації та управління якістю ресторанного господарства. — Донецьк: ДонНУЕТ, 2009. — 176 с.
 19. Новіков М. В. Оцінка сезонності захворюваності на герпесвірусні інфекції урогенітальної сфери у м. Одесі / М. В. Новіков, Ф. І. Костев, В. С. Гойдик // Вісник морської медицини. — 2016. — № 1 (70). — С. 27 — 33.

References

1. The 2013 EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain: Is Management of Chronic Pelvic Pain a Habit, a Philosophy, or a Science? 10 Years of Development / D. S. Engeler, A. P. Baranowski, P. Dinis-Oliveira [et al.] // Eur. Urol. — 2013. — Vol. 64 (3). — P. 431 — 439.
2. Nagorny AE. Pathomorphosis of clinical manifestations in genital herpes, chlamydia and trichomoniasis / AE. Nagorny // Dermatology and venereology. - 2011. - № 3 (53). - p. 34 - 43. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep. — 2015. — № 64. — P. 1 — 137.
3. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep. — 2015. — № 64. — P. 1 — 137.
4. Sexually Transmitted Infections: A Medical Update / P. R. Jennings, R. W. Flenner // Physician Assistant Clinics. — 2017. — Vol. 2, Issue 2. — P. 207 — 218.
5. Smirnov V. A. Drug therapy of chronic prostatitis / V. A. Smirnov // PHARM-Index-Praktik. - 2006. - № 10. - p. 46 - 55.

6. Kazmirchuk V.E. Clinic, diagnosis and treatment of human herpes virus infections: monograph / V.E. Kazmirchuk, D.V. Maltsev / National Medical University. A A Bogomolets; Institute of Immunology and Allergology. - K .: Phoenix, 2009. - 248 p. Дуда О. К.
7. Herpetic and herpesvirus infection. Training Manual for Doctors / O. K. Dud, M. I. Krasnov, V. M. Kozko. - Kyiv: NMAPE, 2015. - 96 p.
8. On the issue of herpetic infection as an actual problem of the present / VPP Borak, L. B. Romanyuk, V.T. Borak [and others] // Actual infectology. - 2016 - No. 2 (11). - P. 53 - 58.
9. Herpes virus infections (clinic, diagnosis and therapy): proc. allowance / Small V.P., Polukchi A.K., Shvaychenko AA [and others] / Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education [V. P. Maliy (commonly ed.), A.K. Polukchi (obshch. Ed.)]. - H .: Prapor, 2008. - 208 p.
10. Mavrov GI. Influence of viruses of the herpes group on the development of the pathology of the nervous system in dermatological patients: a review of the literature and our own observations / GI Mavrov, ME Zapolsky // International Neurological Journal. - 2013. - № 5 (59). - access mode: <http://www.mifua.com/archive/article/36755>.
11. Prostatitis / [Ed. P. A. Shcheleva]. - M .: MEDpress-inform, 2007. - 224 p
12. Primary, general morbidity, mortality from major diseases of the organs of the genitourinary system in the aspect of the activity of the DU "Institute of Urology of NAMS of Ukraine" / S.O. Vozianov, N.O.Saydakov, V.M. Grigorenko [and others] // Urology . - 2015. - T. 19, No. 3. - P. 15 - 28.
13. Gorilovskiy L.M. Chronic prostatitis / L.M. Gorilovskiy, M. B. Zingerenko // Leading doctor. - 2003. - № 7. - p. 4 - 8.
14. Wagenlehner F. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) Symptom Evaluation in Multi-national Cohorts of Patients with Chronic Prostatitis / Chronic Pelvic Pain Syndrome / F. Wagenlehner, O. van Tillb, V. Magric [et al.] // Eur. Urol. — 2013. — V. 63 (5). — P. 953 — 959.
15. Borovikov V.P. STATISTICA Art analysis danih on computers: for professionals. 2nd view SD. - SPb .: Peter, 2003. - 688 p.
16. Lapach S. N. Statistical methods in biomedical research using Excel / S. N. Lapach, A. V. Chubenko, P. N. Babich. - K .: MORION, 2000. - 320 p.
17. Gerasyevich VA Computer for a doctor: Samovichitel. Kind. 2nd, correct And add / V.A. Herasevich. - SPb .: BHV-Petersburg, 2004. - 488 p.
17. Topolnik VG Mathematical-statistical methods of research [taught. manual for studio higher tutor Z.] / V.G. Topolnik / Donetsk National University of Economics and Trade them. Michael Tugan-Baranovsky. Department of organization and quality management of restaurant economy. -Donetsk: DonNUET, 2009. - 176 p.
18. Novikov MV Estimation of the seasonal morbidity of herpesvirus infection of the urogenital sphere in Odessa / MV Novikov, F. I. Kostev, V. S. Goydyk // Bulletin of Marine Medicine. - 2016 - No. 1 (70). - P. 27 - 33.

*Впервые поступила в редакцию 27.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

ЗВ'ЯЗОК ГИПОТИРЕОЗУ З ПЕРЕБІГОМ ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ

Мацегора Н. А., Шпота О. Є

Одеський національний медичний університет

СВЯЗЬ ГИПОТИРЕОЗА С ТЕЧЕНИЕМ ОБОСТРЕНИЯ ХОЗЛ

Мацегора Н. А., Шпота Е. Е

Одесский национальный медицинский университет

THE CONNECTION OF HYPOTHYROIDISM WITH THE EXACERBATION OF COPD

Matsegora N. A., Shpota E. E.

Odessa national medical university

Резюме (Summary)

Ми вивчали вплив тироксину на функціональну тималіновий активність Т-клітинної імунітету. Встановлено, що попередня інкубація Т-лімфоцитів з фізіологічною концентрацією тироксину призводить до вираженої тималінової залежності відміни рецепторного поля модифікації Т-лімфоцитів.

Синдром низького трийодтироніну у пацієнтів з ХОЗЛ є свого роду "фактором обтяження" перебігу захворювання. Це пов'язано з формуванням більш глибокого порушення репаративної регенерації бронхіального епітелію (включаючи прокоагулянтну та фібринолітичну активність епітеліальних клітин) та загострення імунного дисбалансу.

Ключові слова: тироксин, трийодтиронін, тималін, хронічна обструктивна легенева хвороба (ХОЗЛ)

Мы изучали влияние тироксина на функциональную активность тималин-зависимой иммунитета, связанного с Т-клеткой. Установлено, что преинкубация Т-лимфоцитов с физиологической концентрацией тироксина привела к выраженной тималино-зависимой отмене рецепторного поля модификации Т-лимфоцитов.

Синдром низкого трийодтиронина у пациентов с ХОЗЛ является своего рода «фактором отягощения» в ходе заболевания. Это связано с образованием более глубокого разрушения репаративной регенерации бронхиального эпителия (включая прокоагулянтную и фибринолитическую активность эпителиальных клеток) и обострение иммунного дисбаланса.

Ключевые слова: тироксин, трийодтиронин, тималин, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

We has been studied influence of thyroxine on functional thymalinum-dependence activity of T-cell-bound immunity. It was established that preincubation of T-lympocytes with physiological concentration of thyroxine led to pronounced thymalinum-dependence abolition of receptor field of T-lympocytes modification.

The syndrome of low triiodothyronine in patients with COPD is a kind of “factor of complication” of the course of the disease. It is due to the formation of a deeper disruption of reparative regeneration of the bronchial epithelium (including procoagulant and fibrinolytic activity of epithelial cells) and aggravation of immune disbalance.

Key words: *thyroxine, triiodothyronin, thymalinum, chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) –характеризується персистуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів (зазвичай прогресуючим) та асоціюється з підвищеною хронічною запальною відповіддю в них на дію шкідливих частинок або газів [3, 5, 8].

За даними Європейського респіраторного товариства тільки 25 % випадків ХОЗЛ діагностується вчасно. За останнє десятиліття відзначено світову тенденцію до збільшення захворюваності на ХОЗЛ на 25 % у чоловіків і 69 % у жінок. Смертність при ХОЗЛ в 3,2 рази вище, ніж при пневмонії і становить 1,1 % і 1,18 % відповідно.[7,9]

У «Європейської білій книзі легень» Україна представлена як одна з країн з найбільш високою смертністю від ХОЗЛ [3]. В останнє десятиліття в північних країнах Європи ця патологія склала 4-6 %. [2, 8] При аналізі особливостей вікової популяції хворих на ХОЗЛ в програмі Глобальної ініціативи (GOLD, 2016) використані наступні діагностичні функціональні критерії: у осіб від 18 років до 71 року співвідношення ОФВ1 / ФЖЄЛ менш 0,7 визначається в 9,8 %, а в популяції 60-74-річних — в 23 % випадків, що дозволило зробити висновок про більш значне поширення ХОЗЛ в старших вікових групах. Старіння організму сприяє гіпофункції щитоподібної залози за рахунок зниження функціональної активності тиреоцитів. Крім того, у осіб певної групи похилого віку підвищується аутоимунна активність, що супроводжується спочатку гіперфункцією, яка переходить в

гіпофункцію щитоподібної залози у зв'язку із виснаженням її активності. Аналіз літературних джерел свідчить про неухильне зростання саме у старших вікових групах не тільки бронхолегеневої патології, а й частоти дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ). [1, 3, 4,]

ХОЗЛ супроводжується прогресуючим і практично незворотним зниженням функції зовнішнього дихання (ФЗД), що призводить до гіпоксемії та гіпоксії життєво важливих органів і систем, у т.ч. серцево-судинної, травної, ендокринної. Захворювання приймає характер коморбідної патології з явищами поліорганної недостатності. Поряд із тим, в літературі зустрічаються лише поодинокі роботи, присвячені вивченню впливу гормонів ЩЗ на перебіг ХОЗЛ.

Мета дослідження: провести аналіз літературних публікацій, присвячених вивченню наявності та характеру зв'язку між секрецією тиреоїдних гормонів із перебігом загострення ХОЗЛ.

Результати дослідження та їх обговорення

Звісно, що патологічний процес при ХОЗЛ починається в слизовій оболонці бронхів: у відповідь на вплив зовнішніх патогенних факторів відбувається зміна функції секреторного апарату (гіперсекреція слизу, зміни бронхіального секрету), приєднується інфекція, розвивається каскад реакцій, що призводять до пошкодження бронхів, бронхіол і прилеглих альвеол [1, 2].

Експіраторне обмеження повітря-

ного потоку є основним патофізіологічним порушенням у хворих на ХОЗЛ. В його основі лежать як оборотні, так і необоротні компоненти. До необоротних відносяться: фіброз і звуження просвіту дихальних шляхів; втрата еластичної тяги легень внаслідок альвеолярної деструкції; зниження альвеолярної підтримки просвіту малих дихальних шляхів. До оборотних причин відносяться: накопичення запальних клітин, слизу і ексудату плазми в бронхах; скорочення гладкої мускулатури бронхів; динамічна гіпервентиляція (тобто підвищена легкість легких) при фізичному навантаженні [6].

Наявність частих загострень і супутніх захворювань робить істотний негативний вплив на тяжкість ХОЗЛ і його прогноз. Важливу роль на обтяжливий перебіг бронхолегеневої патології запального генезу грають зміни імунної реактивності [5]. Зрушення в ній поділяються на: імунологічні реакції, які мають закономірний, часто тимчасовий характер, та свідчать про здатність імунної системи до відповіді на стимул, який виник (антигенні, хімічні або фізичні дії, стрес), зі зміною функціонального стану імунокомпетентних клітин, активацією неспецифічних факторів захисту та / або перемиканням їх на специфічні (синтез антитіл, клітинна сенсibilізація); імунодефіцитні стани (ІДС), та які обумовлені пошкодженням імунокомпетентних клітин, або виснаженням їх функціональних резервів і мають зазвичай стійкий характер і супроводжуються клінічними проявами ІДС [9]. Роботами [5, 6, 7, 9] визначено зниження функціональної активності Т-лімфоцитів і їх проліферативної відповіді на неспецифічні Т-клітинні мітогени — фітогемаглютинин і конканавалін А, що спостерігається при бронхообструктивних захворюваннях.

Депресія проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на неспецифічні

мітогени у хворих на ХОЗЛ поєднується з підвищенням сенсibilізації лімфоцитів до тканинних і бактеріальних антигенів. Морфологічним відображенням сенсibilізації лейкоцитів до тканин бронхів є інфільтрація еозинофілами, лімфоцитами і нейтрофілами всіх шарів бронхіальної стінки — це закономірно зустрічається в різних кількісних співвідношеннях при ХОЗЛ, а також при бронхіальній астмі (БА) [4].

Відповідно до сучасних тенденцій розвитку науки (Програма GOLD 2016), ХОЗЛ розглядається не тільки як бронхолегенева патологія, а й як системне захворювання [9]. У літературі широко обговорюється вплив ХОЗЛ на органи травлення, серцево-судинну патологію, кістково-м'язову, нервову, ендокринну, імунну та ін. системи [1, 3, 5]. Особливої уваги, як менш вивчений науковий напрямок, заслуговує поєднана патологія щитоподібної залози і ХОЗЛ, яка має загальну аутоімунно-ендокринну природу.

Встановлено [1, 2, 9], що під впливом хронічних запальних процесів в бронхолегеневій системі, а також тривалої антибактеріальної терапії, знижується синтез і функціональна активність гормонів щитоподібної залози. Формується складова поєднана бронхолегенева та тиреоїдна патологія, яка стає толерантною до антибактеріальної та бронхолітичної терапії загострення ХОЗЛ. Дослідження механізму виникнення тиреопатій у пацієнтів пульмонологічного профілю, зокрема при ХОЗЛ, у вітчизняній літературі практично одиначні.

Розробка сучасних лікувальних програм пов'язана з вивченням нових аспектів патогенезу бронхіальної обструкції, патогенетичної ролі інфекційних асоціацій, переглядом проблеми вторинних аутоімунних станів, до яких відносяться захворювання ЩЗ. Так, в останні роки доведено, що дефіцит ти-

реоїдних гормонів сприяє як розвитку, так і підтримці хронічного запалення в бронхах [4, 7]. Непряму протизапальну дію в різних органах і тканинах надають функціональні розлади щитоподібної залози. В останні роки доведено, що дефіцит тиреоїдних гормонів сприяє як розвитку, так і підтримці хронічного запалення в бронхах [3, 8].

Вплив гормонів тиреоїдної лінії на перебіг запального процесу пов'язаний з їх імуноактивною дією. Так, в експериментах на тваринах виявлено стимулюючий дозозалежний вплив Т4 і Т3 на гуморальний імунітет. Цей вплив реалізується, перш за все, на антигенозалежній посттимічній стадії диференціювання Т-клітин [2]. Т4 і Т3 надають інгібуючий вплив на функціональну активність Т-супресорів, стимулюють диференціювання В-лімфоцитів. Низькі дози Т4 і Т3 стимулюють синтез білка і ростові процеси в тканинах і клітинах, а високі дози уповільнюють цю дію. У культуральних експериментальних моделях трийодтиронін активує цитотоксичні функції лімфоцитів і фагоцитарну активність моноцитів.

Крім того, встановлено, що розвиток тиреотоксикозу сприяє формуванню імунопатологічних реакцій гіперчутливості за рахунок порушення метаболізму кортикостероїдів, простагландинів і гістаміну. Навпаки, тиреоїдектомія призводить до уповільнення зростання всіх лімфоїдних органів, зниження гуморальної імунної відповіді при зниженні клітинних реакцій [2, 5, 7]. Тобто, встановлено, що існує взаємозалежність між рівнем секреції гормонів тиреоїдної лінії і розвитком та прогресуванням хронічного неспецифічного запального процесу різної локалізації.

Таким чином, ХОЗЛ — це комплексна та актуальна проблема сучасної пульмонології, що вимагає продовження пошуку нових ефективних шляхів диференційованої терапії, регламен-

тації показань до своєчасного хірургічного лікування, дієвих профілактичних заходів.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ має місце виражений дисбаланс функціональної активності бронхіального епітелію. При цьому вираженість депресії репаративної регенерації бронхіального епітелію визначаються формою (нозологічної приналежністю) хронічного бронхолегеневого захворювання. Прогресування вторинного хронічного бронхіту у хворих на ХОЗЛ характеризується формуванням ендокринного дисбалансу, окремо, синтезу гормонів тиреоїдної лінії.
2. У хворих на ХОЗЛ встановлена залежність морфогенетичної активності лімфоцитів від ендокринного потенціалу крові (рівня тиреоїдних гормонів).
3. Встановлено, що синдром низького трийодтироніну у хворих на ХОЗЛ є своєрідним "чинником обтяження" перебігу захворювання за рахунок формування більш глибокого порушення репаративної регенерації бронхіального епітелію (включаючи прокоагулянтну і фібринолітичну активність клітин епітелію) і посилення імунного дисбалансу.

Література

1. Фещенко Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди): матеріали з'їзду. Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. Я. Дзюблик [та інші] // Український пульмонологічний журнал. — 2013. — № 3. — Додаток. — с. 7-12.
2. Baty F. Comorbidities and Burden of COPD: A Population Based Case-Control Study / Baty F., Putora P.M., Isenring B. [et al.] // Plos one. — 2013. — Vol.8
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global

Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Updated 2016.

4. Divo M. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Divo, C. Cote, J.P. de Torres, C. Casanova, J.M. Marin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186. — p. 155–161.
5. Miravittles M. Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, D. Price, K.F. Rabe [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2015. — Vol. 10. — p. 549-564.
6. Овчаренко С.И. Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии / С.И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте // Лечащий врач. — 2014. — №1.
7. Ждан В. М. Використання статинів при коморбідній патології у практиці сімейного лікаря / В. М. Ждан, М. М. Потяженко, Н. Л. Соколюк, Г. С. Хайменова // Сімейна медицина. — 2015. — №3 (59). — С. 145-147.
8. Тодоріко Л. Д. Функціональні зміни щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофізу та дія кортизолу при хронічному обструктивному захворюванні легень у хворих старшого віку. Буковинський державний медичний університет / Тодоріко Л. Д. // Український пульмонологічний журнал. — 2008 — № 2. — С.113-116.
9. Brashier B.B. Risk Factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / B.B. Brashier, R. Kodgule // JAPI. — 2012. — Vol.60 — Suppl. — p.17-21.

References

1. Feshchenko Yu. I. Chronicheskiy obstruktivniy zbolevaniya legkikh: etiologiya, patogenez, klassifikaciya, diagnostika i terapiya [Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy: materials of the congress.] / Yu. I. Feshchenko, L. A. Yashina, O. Ya. Dzyublik [and others] //. — 2013. — No. 3. — Dodatok. — S. 7-12. (in Ukrainian).
2. Baty F. Comorbidities and Burden of COPD:

A Population Based Case-Control Study / Baty F., Putora P.M., Isenring B. [et al.] / Plos one. — 2013. — Vol.8

3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Updated 2016.
4. Divo M. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Divo, C. Cote, J.P. de Torres, C. Casanova, J.M. Marin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186. — p. 155–161.
5. Miravittles M. Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, D. Price, K.F. Rabe [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2015. — Vol. 10. — p. 549-564.
6. Ovcharenko S.I. Evoluziya po globalnoj iniciative k chronicheskim obstruktivnim zbolevaniyam legkikh i niviy podhod k protivovospalitelnoy terapii [Evolution of the Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease and a New Approach to Anti-Inflammatory Therapy] / C.I. Ovcharenko, Ya. K. Galetskayte // Lechashiy vrach.. — 2014. — №1. — S. 46 — 48. (in Russian).
7. Jdan V.M. Vicoristannya statiniv pri comorbidnoyi patologii u praktici simeynogo lykarya [The use of statins in comorbid pathology in the practice of a family doctor] / Jdan V.M., Potyajenko M.M., Sokoyaymenova G.S. // Simeyna medicina — 2015. — №3 (59). — S. 145-147. (in Ukrainian).
8. Todorko L.D. Diferentsiyne zastosuvannya bronchodilatorov y litnich ludey [Differential application of bronchodilators in the treatment of COPD in older people] / Todorko L.D/ // Clinichna immunologia, allergologia, infectologia — 2011.-No. 3. -S. 83-86. (in Ukrainian).
9. Brashier B.B. Risk Factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / B.B. Brashier, R. Kodgule // JAPI. — 2012. — Vol.60 — Suppl. — p.17-21.

*Впервые поступила в редакцию 12.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.831-005.8-008.61-053.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525808>

**ВПЛИВ СТУПЕНЮ ПОРУШЕННЯ КОРТИКОСПІНАЛЬНОЇ
ІННЕРВАЦІЇ НА ЗМІНУ ПОКАЗНИКІВ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЇ
ГЕМІСФЕРИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ПІВКУЛЬНОГО
ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

Черкасов С.Є.

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ» Україна, Київ,
s.e.cherkasov@gmail.com*

**ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ КОРТИКОСПИНАЛЬНОЙ
ИННЕРВАЦИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
КОТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ ГЕМИСФЕРЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ
ПЕРЕНЕСЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Черкасов С.Е.

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева» НАМН Украины, Киев

**INFLUENCE OF DEGREE OF IMPAIRMENT OF CORTICOSPINAL
INNERVATION ON THE CHANGE OF PARAMETERS OF
CONTRALATERAL HEMISPHERE IN PATIENTS AFTER
HEMISPHERIC ISCHEMIC STROKE**

Cherkasov S.Y.

*State Enterprise "Institute of Gerontology named after D.F.Chebotaev" NAMS
Ukraine, Kiev*

Резюме (Summary)

В статті представлені дані порівняльного аналізу 63 пацієнтів з півкульним ішемічним інсультом та 21 пацієнта з ДЕ I-II ст. без неврологічного дефіциту, обстежених методом ТМС. Показан різний тип патофізіологічної реакції в залежності від ступеню порушення кортикоспінальної іннервації, у вигляді зміни показників активності неуразеної гемісфери. Так серед пацієнтів першої групи дослідження, з помірним порушенням кортикоспінальної іннервації, зареєстровано зниження основних показників контралатеральної півкулі, як серед пацієнтів із право- так й з лівопівкульною локалізацією інсульту. Серед пацієнтів другої групи, з грубим порушенням кортикоспінальної іннервації, встановлено зниження активності неуразеної півкулі. Серед пацієнтів третьої групи, з повним порушенням кортикоспінальної іннервації, показано що активність контралатеральної гемісфери підвищується серед пацієнтів із лівопівкульним інсультом. У пацієнтів із правопівкульною локалізацією інсульту статистично значимих змін встановлено не було.

Ключові слова: *інсульт, контралатеральна півкуля, ТМС, кортико-спінальна іннервація*

В статье представлены данные сравнительного анализа 63 пациентов с полушарным ишемическим инсультом и 21 пациента с ДЭ I-II ст. без неврологического дефицита, обследованных методом ТМС. Показан различный тип патофизиологической реакции в зависимости от степени нарушения кортикоспинальной иннервации, в виде изменения показателей активности неуразенной гемисферы. Так среди пациентов первой группы исследования, с умеренным нарушением кортикоспинальной иннервации, зарегистрировано снижение основных показателей контралатеральной полушария, как среди пациентов с право- так и с левополушарной локализацией инсульта. Среди пациентов второй группы, с грубым нарушением кортикоспинальной иннервации, установлено снижение активности неуразенной полушария. Среди пациентов третьей группы, с полным нарушением кортикоспинальной иннервации, показано что активность контралатеральной гемисферы повышается среди пациентов с левополушарным инсультом. У пациентов с правополушарной локализацией инсульта статистически значимых изменений установлено не было.

ческого дефицита, обследованных методом ТМС. Показан разный тип патофизиологической реакции в зависимости от степени нарушения кортикоспинальной иннервации, в виде изменения показателей активности непоражённой гемисферы. Так среди пациентов первой группы исследования, с умеренными нарушениями кортикоспинальной иннервации, зарегистрировано снижение основных показателей контралатерального полушария, как среди пациентов с правотак и левополушарной локализацией. Среди пациентов второй группы, с грубым нарушением кортикоспинальной иннервации, установлено снижение активности непораженного полушария. Пациенты третьей группы характеризовались отсутствием кортикального вызванного моторного потенциала, статистически значимые отличия среди этой группы пациентов были зарегистрированы только при левополушарной локализации инсульта, что по всей видимости связано с малым размером выборки. Показано повышение активности контралатерального полушария.

Ключевые слова: инсульт, контралатеральное полушарие, ТМС, кортикоспинальная иннервация

Stroke is the leading cause of longterm disability of the people in the world. Up to 80 % percent of patients have movement disorders. The modern question remains the role of the contralateral hemisphere in recovery after a stroke.

Aim: to study the change of parameters of contralateral, to the affected, hemisphere among patients after a suffered hemisphere ischemic stroke with varying degrees of impairment of corticospinal innervation

In the study we described the results of a examination of 21 patients diagnosed with chronic ischemia I-II stages without a neurological deficiency and 63 patients with the consequences of ischemic stroke with cortical localization and varying degrees of neurological deficiency. As a result of the research carried out by the method of transcranial magnetic stimulation, three type of pathophysiological reaction is shown depending on the degree of corticospinal innervation impairment, in the form of a change in the indices of activity of the unaffected hemisphere.

So among the patients of the first group of the study, was record moderate corticospinal innervation disorders, a decrease in the main indicators of the contralateral hemisphere was recorded both around with right and left hemisphere damage. Among the patients of the second group was record a gross violation of corticospinal innervation, a decrease in the activity of the unaffected hemisphere was established both around with right and left hemisphere damage. Among patients in the third group with complete violation of corticospinal innervation, showed that the activity of the contralateral hemisphere increases around patients with left hemisphere damage. Around patients with right damaged hemisphere we didn't found statistically significant result for indicators of activity of contralateral hemisphere.

Key words: stroke, contralateral hemisphere, TMS, corticospinal innervation

Вступ

Інсульт залишається провідною причиною довготривалої неповносправності [17] та розвивається у 100-110 тис. чоловік щорічно в Україні. До 80 %

пацієнтів, що вижили мають в різному ступені порушення рухових функцій [4, 5].

Відновлення після інсульту починається із завершенням некрозу, апоп-

тозу, набряку та запалення [15, 21, 27], в той час як подальше відновлення головним чином пов'язане із пригніченням патологічних нейронних мереж, залученням функціонально гомологічних шляхів та створенням нових нейронних мереж для відновлення функцій уражених нейронів [6, 22, 25]. В залежності від ступеню ураження первинної моторної кори, процеси нейрональної реорганізації можуть розвиватись у інтактній частині, у навколоінфарктному регіоні, серед представництв іпсилатеральної та контралатеральної гемісфер [9, 16].

Під час виконання руху активність контралатерального представництва первинної моторної кори в нормі пригнічує іпсилатеральне [19]. У пацієнтів після інсульту зареєстровані зміни у паттернах активації асоційованих із рухом, як іпсилатеральної так й контралатеральної гемісфер [25, 29]. Водночас роль контралатеральної до ураження гемісфери, у відновленні рухових функцій неоднозначна [11, 23]. На думку авторів активація контралатеральної до ураженої гемісфери вище при вищій тяжкості порушень [12, 24] та знижується при відновленні [11, 23, 30]. У дослідженні продемонстровано, що при пригніченні моторного представництва контралатерального до ураженої гемісфери, методом транскраніальної електростимуляції у пацієнтів із легким та середнім ступенем парезу рухові функції покращувались, а при грубому та тяжкому парезі — погіршувались [8]. На думку авторів, причиною є порушення міжгемісферного балансу активації та пригнічення [20]. Аномальне міжгемісферне гальмування негативно корелює із відновленням рухового контролю у хворих після інсульту. Цей механізм роглядається, як малоадаптивна пластичність [28].

Міжгемісферна реорганізація функцій представництв первинної мо-

торної кори після захворювань головного мозку є об'єктом сучасних наукових досліджень [7, 17]. У лонгітудінальних дослідженнях показано, що краще функціональне відновлення пов'язано з підвищеною активністю на фМРТ (функціональна магнітно-резонансна томографія) в представництвах навколоінфарктного регіону іпсилатеральної гемісфери [10, 30, 31], також цей факт узгоджується з результатами досліджень методом транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) [14, 18, 29]. Підвищена активація після інсульту дуже розповсюджена, включаючи премоторну кору. У дослідженнях продемонстровано, що підвищена активація ДМК (додаткова моторна кора) та латеральна ПМК (премоторна кора) корелює із вищим ступенем відновлення. У хворих після інсульту у басейні СМА (середня мозкова артерія) із ураженням іпсилатеральної ПМК був гірший рівень відновлення, на відміну пацієнти з підвищеною активацією іпсилатеральної ПМК мали вищий рівень функціонального відновлення [13, 26].

Таким чином, враховуючи недостатню вивченість впливу контралатеральної, до ураженої, гемісфери на відновлення рухових функцій, вважаємо актуальним вивчення питання зміни показників кортикоспінальної іннервації контралатеральної до ураженої гемісфери головного мозку, серед груп пацієнтів із різним ступенем порушення кортикоспінальної іннервації внаслідок перенесеного півкульного ішемічного інсульту.

Мета: вивчити зміну показників контралатеральної, до ураженої, гемісфери головного мозку, серед хворих після перенесеного півкульного ішемічного інсульту із різним ступенем порушення кортикоспінальної іннервації

Матеріал та методи дослідження

На базі відділення «Реабілітації хворих з порушенням мозкового крово-

обігу» клініки ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ» було обстежено 63 хворих після півкульного ішемічного інсульту, що знаходились у відновному періоді захворювання, які склали основну групу дослідження. У групу контролю були включені результати обстеження методом ТМС (транскраніальної магнітної стимуляції) 21 пацієнт, із встановленим діагнозом ДЕ I-II ст.

Всі пацієнти пройшли клініко-неврологічне обстеження, лабораторні дослідження, УЗДС (ультразвукове дуплексне сканування) екстра- та інтракраніальних судин голови та шиї, та ЕЕГ (електроенцефалографія) на предмет виключення епілептичної активності. У дослідженні прийняло участь 45 чоловіків та 18 жінок, середній вік склав $62,5 \pm 5,7$ років.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження було: підтверджений діагноз ДЕ I-II стадії чи ішемічний інсульт півкульної локалізації, атеротромботичного підтипу, у відновному періоді захворювання. Від усіх пацієнтів отримано письмове інформоване погодження на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження: наявність імплантованих пристроїв, що намагнічуються (пластин, шурупів, стентів, шунтів та ін.), наявність водія ритму серця та будь-яких інших пристроїв, що керують функціями організму, тяжка загальносоматична патологія, епілепсія чи ознаки судомної готовності на енцефалограмі.

Для оцінювання стану кортикоспінальної іннервації нами проводилось: одноімпульсна ТМС із одночасною електронейроміографічною реєстрацією, на чотирьохканальному комп'ютерному електронейроміографі НейроМВП («Нейрософт», Росія). Досліджували показники кортикального (кВМП) та сегментарного викликаного моторного

потенціалу (сВМП), а саме: латентність м/с, амплітуду мВ, тривалість м/с, площу мВ x м/с, час центрального моторного проведення (ЧЦМП м/с). Тестовим м'язом верхньої кінцівки був *m. abductor digiti minimi* [1, 2].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010 та пакету програм Statistica 6.1 із використанням одновибіркового критерію Колмогорова-Смирнова, визначення медіани та інтерквартильного розмаху, непараметричного U-критерію Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок. Результат вважався статистично значимим, якщо $p < 0,05$ [3].

Результати дослідження та їх обговорення

До контрольної групи нами включено результати дослідження методом танскраніальної магнітної стимуляції 21 пацієнта із встановленим діагнозом ДЕ I-II ст. без неврологічного дефіциту. При співставленні усереднених показників ТМС правої та лівої півкуль, сегментарної іннервації лівої та правої сторін на рівні шийних сегментів серед пацієнтів КГ, статистично значимі відмінності були відсутні. Для подальшого аналізу ми співставляли показники ураженої та неуразеної півкуль із результатами групи контролю відповідно до латералізації [1, 2]. (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

Для виявлення впливу ступеню ураження кортикоспінального тракту на зміну показників контралатеральної, до ураженої, півкулі нами було розподілено пацієнтів на три групи дослідження відповідно до тяжкості за даними ТМС. (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

В процесі порівняльного аналізу результатів дослідження пацієнтів із лівопівкульною локалізацією, першої групи дослідження із показниками лівої півкулі групи контролю, встановлено статистично значиме зниження наступних показників: амплітуди кВМП до

Таблиця 1

Результати дослідження кортикоспінальної іннервації ураженої гемісфери (верхня кінцівка т. Abductor digiti minimi)

Показник	КГ		1 група ГД		2 група ГД		3 група ГД		Порівняння груп U; р					
	ліва n = 21	права n = 21	ліва n = 17	права n = 4	ліва n = 17	права n = 4	ліва n = 8	права n = 13	КГ- 1 ГД		КГ- 2 ГД		КГ-3 ГД	
	Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		ліва	права	ліва	права	ліва	права
Латентність, мс	21,3; 20,1-22,15	21,14; 19,8-21,95	23,85; 22,2-25,4	21,77; 20,9-22,92	25,75; 22,55-27,75	25,31; 24,2-26,35	—	—	53; 0,002	0; 0,002	39; 0,001	0; 0	—	—
Амплітуда, мВ	3,08; 2,21-3,89	2,98; 2,29-3,56	1,96; 1,43-2,45	1,92; 1,46-2,39	0,32; 0,09-0,56	0,22; 0,1-0,35	—	—	54,5; 0,002	0; 0,002	0; 0	0; 0	—	—
Тривалість, мс	9,5; 8,35-10,3	9,63; 8,31-10,95	9,63; 8,74-10,85	9,29; 8,74-10,81	11,74; 6,21-16,55	15,21; 6,69-21,2	—	—	155; 0,49	34; 0,55	135; 0,95	58; 0,2	—	—
Площа, мВ*мс	13,7; 9,25-16,15	12,6; 9,1-16,2	8,16; 4,35-12,4	7,37; 5,07-10,15	2,31; 0,75-3,6	1,4; 0,55-2,47	—	—	85; 0,006	17; 0,06	3; 0	2; 0	—	—
Неактивний поріг, %	50; 50-55	52,38; 45-57,5	60; 55-60	58,75; 52,5-63,75	79,62; 60-97,5	85,63; 76,25-93,75	—	—	56; 0	21; 0,11	21; 0	0; 0	—	—
A/K %	39; 28,15-45	38,22; 27-48,8	26,34; 14,5-36	30,15; 22,6-37,1	3,1; 1,55-6,8	3,22; 1,4-5,27	—	—	89; 0,009	25; 0,2	0; 0	0; 0	—	—
ЧЦМП, мс	6,81; 6,1-7,15	6,97; 6,32-7,51	7,42; 6,62-7,75	8,04; 7,03-9,86	9,71; 7,04-11	9,88; 9-11	—	—	115; 0,06	32; 0,45	54; 0,003	1; 0	—	—

36,37 %, збільшення часу проходження імпульсу до 11,97 % — до 2,55 м/с (за даними латентності) та підвищення порогу збудливості первинної моторної кори (за даними неактивного порогу), що вказує на помірне порушення кортикоспінальної іннервації. Водночас на фоні зниження показників ураженої гемісфери, зареєстровано зниження показників кВМП й неуразеної гемісфери

— амплітуди до 12,02 % (за даними амплітуди), підвищення часу центрального моторного проведення до 10,13 % (за даними ЧЦМП), та підвищення порогу збудливості первинної моторної кори до 15,3 % (за даними неактивного порогу).

Вивчення ж показників сегментарного викликаного моторного потенціалу (сВМП) досліджених контралате-

Таблиця 2

Результати дослідження кортикоспінальної іннервації неуразеної гемісфери (верхня кінцівка т. Abductor digiti minimi)

Показник	КГ		1 група ГД		2 група ГД		3 група ГД		Порівняння груп U; р					
	ліва n = 21	права n = 21	ліва n = 17	права n = 4	ліва n = 17	права n = 4	ліва n = 13	права n = 8	КГ- 1 ГД		КГ- 2 ГД		КГ-3 ГД	
	Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		ліва	права	ліва	права	ліва	права
Латентність, мс	21,3; 20,1-22,15	21,3; 20,1-22,15	22,9; 21,87-22,12	23,41; 22,3-24,2	21,98; 20,32-23,57	22,62; 21,45-23,45	20,4; 19,2-22	21,15; 20,8-21,7	53; 0,002	146; 0,34	39; 0,001	123,5; 0,64	0; 0	124; 0,65
Амплітуда, мВ	3,08; 2,21-3,89	3,08; 2,21-3,89	2,71; 1,6-4,15	2,71; 1,89-3,49	2,68; 1,15-4,15	2,71; 1,27-4,37	3,88; 3,25-4,45	3,54; 2,66-4,7	54,5; 0,002	48; 0	0; 0	69,5; 0,01	0; 0	95; 0,14
Тривалість, мс	9,5; 8,35-10,3	9,5; 8,35-10,3	9,36; 8,57-10,09	10,12; 9,25-11,3	9,23; 8,59-10,25	9,88; 9,23-11,05	10,25; 9,32-11,45	10,6; 9,68-11,45	155; 0,49	145,5; 0,33	135; 0,95	124,5; 0,67	56,5; 0,17	84,5; 0,65
Площа, мВ*мс	13,7; 9,25-16,15	13,7; 9,25-16,15	6,32; 3,27-8,6	12,58; 7,15-17,3	10,86; 4,55-16,87	12,73; 5,6-20,75	17,75; 15,97-20,75	17,49; 14,9-24,2	85; 0,006	175; 0,91	3; 0	136; 0,98	35,5; ,018	70,5; 0,19
Неактивний поріг, %	50; 50-55	50; 50-55	57,5; 55-62,5	57,65; 52,50-60	61,25; 56,25-65	55,77; 50-62,5	55,00; 50-62,5	51,15; 47,5-55	56; 0	107; 0,03	21; 0	111,5; 0,36	59; 0,2	123; 0,62
A/K %	39; 28,15-45	39; 28,15-45	31,8; 10,77-50,17	33,74; 27,5-41,75	33,43; 17,27-49,65	34,67; 16,6-55,3	39,38; 29,07-45,22	45,33; 29,55-64,7	89; 0,009	141; 0,27	0; 0	116; 0,46	82; 0,92	98,5; 0,17
ЧЦМП, мс	6,81; 6,1-7,15	6,81; 6,1-7,15	7,93; 7,72-8,25	7,5; 7,19-7,88	7,55; 7,09-8,36	7,3; 6,35-7,98	7,18; 6,66-8,01	7,15; 6,46-7,88	115; 0,06	111,5; 0,04	54; 0,003	98; 0,17	63; 0,3	123; 0,63

Таблиця 3

Результати дослідження сегментарної іннервації, контралатерально до ураженої гемісфери (верхня кінцівка m. Abductor digiti minimi)

Показник	КГ		1 група ГД		2 група ГД		3 група ГД		Порівняння груп U; p					
	ліві n = 21	праві n = 21	ліві n = 4	праві n = 17	ліві N = 4	праві N = 17	ліві N = 13	праві N = 8	КГ- 1 ГД		КГ- 2 ГД		КГ-3 ГД	
	Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		ліві	праві	ліві	праві	ліві	праві
Латентність, мс	14,16; 13,1- 14,9	14,13; 12,9- 15,15	14,9; 14- 16,2	15,51; 14,2- 16,5	14,96; 14,27- 15,67	15,71; 14,85- 16,75	14,18; 13,02- 14,9	14,65; 13,3- 15,65	27; 0,26	87,5; 0,007	53,5; 0,13	63; 0,009	104; 0,24	40,5; 0,34
Амплітуда, мВ	3,37; 1,09- 5,33	2,4; 1,51- 3,18	4,085; 2,51- 5,43	3,502; 1,59- 5,17	1,85; 1,02- 2,84	2,214; 1,2- 3,68	3,81; 3,3- 4,67	4,7; 3,57- 5,9	32; 0,45	129,5; 0,15	54; 0,14	124; 0,65	103; 0,23	26; 0,005
Тривалість, мс	6,81; 6,46- 7,43	6,561; 6,37- 7,11	8,65; 8,29- 9,15	8,23; 7,5-9,1	8,25; 6,45- 10,94	7,87; 6,41- 9,75	9,91; 8,33- 10,95	9,81; 8,26- 11,2	0; 0,002	58; 0	62,5; 0,29	81,5; 0,05	122; 0,6	75; 0,66
Площа, мВ*мс	11,03; 3,35- 17,8	8,34; 5,05- 11,8	15,35; 11- 18,9	13,27; 9,2- 18,55	6,91; 3,65- 12,2	8,77; 3,05- 13,3	16,78; 15,02- 18,85	19,7; 14,8- 24,2	27; 0,26	96; 0,01	67; 0,4	136; 1	97; 0,16	20; 0,02
A/K %	41,7; 13,8- 70,1	43,03; 17,45- 68,35	38,67; 18,32- 57	36,17; 16,2- 56,2	27,6; 11,85- 46,2	39,52; 15,55- 59,25	50,9; 28,02- 75,4	58,6; 35,25- 79,5	39; 0,82	157; 0,52	59; 0,22	122; 0,6	97; 0,16	73; 0,59

рально до ураженої гемісфери продемонструвало підвищення активності у вигляді збільшення часу проходження імпульсу до 10,04 % (за даними латентності), підвищення тривалості імпульсу до 26,67 % (за даними тривалості) та збільшення площі імпульсу до 59,9 % (за даними площі). Аналіз показників сВМП досліджених іпсилатерально до ураженої гемісфери дозволив встановити підвищення тривалості імпульсу до 27,2 % (за даними тривалості).

Пацієнти із правопівкульною локалізацією інсульту першої групи дослідження характеризувались зниженням

наступних показників кортикоспінальної іннервації: амплітуди кВМП до 33,8 % та підвищення тривалості проходження імпульсу до 4 % (за даними латентності). В той же час показники кортикоспінальної іннервації неураженої (лівої) півкулі мали статистично значиме зниження провідникової функції до 16,6 % (за даними ЧЦМП), зниження амплітуди та площі імпульсу до 10 % та 52 % відповідно, та підвищення порогу збудження первинної моторної кори до 15 % у порівнянні із показниками відповідної півкулі пацієнтів КГ. Реакція контралатеральних сегментів спинного мозку, до ураженої півкулі, відобразил-

Таблиця 4

Результати дослідження сегментарної іннервації, іпсилатерально до ураженої гемісфери (верхня кінцівка m. Abductor digiti minimi)

Показник	КГ		1 група ГД		2 група ГД		3 група ГД		Порівняння груп U; p					
	Ліві n = 17	Праві n = 4	Ліві n = 17	Праві n = 4	Ліва n = 17	Права n = 4	Ліва n = 13	Права n = 8	КГ- 1 ГД		КГ- 2 ГД		КГ-3 ГД	
	Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Ліві	Праві	Ліві	Праві	Ліві	Праві
Латентність, мс	14,16; 13,15- 14,9	14,13; 12,9- 15,15	15,65; 14,7- 16,6	15,37; 14,325- 16,2	15,32; 14,4- 15,75	14,43; 13,32- 15,4	13,27; 12,15- 14,15	12,88; 12- 13,32	65; 0,00 1	18,5; 0,08	62,5; 0,00 9	71; ,52	79,5; 0,82	104,5; 0,25
Амплітуда, мВ	3,37; 1,09- 5,33	2,4; 1,51- 3,18	3,51; 2,54- 4,19	5,4; 3,4-7,53	7,25; 1,17- 3,73	2,05; ,718- 3,48	4,44; 2,44- 5,67	4,89; 3-6,49	156; 0,52	12; 0,02	124; 0,65	65; 0,35	69; 0,46	22; 0
Тривалість, мс	6,81; 6,46- 7,43	6,56; 6,375- 7,11	8,06; 7,62- 8,33	7,9; 7,69- 8,22	7,25; 6,28- 7,92	6,52; 5,85- 7,15	7,19; 6,08- 8,04	7,07; 6,1- 8,03	29; 0	42; 1	114; 0,42	76,5; 0,71	69; 0,46	0; 0
Площа, мВ*мс	11,03; 3,35- 17,85	8,34; 5,05- 11,8	12,72; 10,4- 14,25	23,85; 21,7- 27,75	9,76; 3,75- 15,1	6,86; 2,25- 11,8	14,7; 10,2- 16,75	16,6; 11,62- 21,82	154, 5; 0,48	10; 0,01	133; 0,9	65; 0,35	4; 0	2; 0
A/K %	41,77; 13,8- 70,15	43,03; 17,45- 68,35	42,12; 33,2- 49,5	64,97; 64,97- 93,3	37,43; 15,85- 52,35	27,1; 9,87- 45,02	55,09; 37,65- 72,6	47,93; 33,22- 58,3	159; 0,56	36,5; 0,68	131; 0,84	55; 0,15	42,5; 0,04	90,5; 0,1

лась у збільшення часу проходження імпульсу до 10,8 %, збільшенні площі до 60 % та тривалості до 26,15 % сВМП.

За результатами вивчення показників кортикоспінальної іннервації ураженої та неураженої гемісфер та їх сегментарних проекцій, серед пацієнтів із право- та лівопівкульною локалізацією першої групи дослідження показано, що часткове порушення функції іпсілатеральної, до ураження, первинної моторної кори викликає процес активної реорганізації більше іпсілатеральних кортикальних мереж, та призводить до активного пригнічення контралатеральної гемісфери. (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

Серед пацієнтів другої групи за результатами дослідження показників кВМП ураженої, лівої гемісфери встановлено грубе порушення кортикоспінальної іннервації до залишку мінімальної остаточної функції. Зареєстровано зниження провідникової функції до 42,8 % (за даними ЧЦМП), зниження амплітуди кВМП до 89,62 % (за даними амплітуди), підвищення порогу збудження первинної моторної кори до 59,24 % (за даними неактивного порогу), збільшення часу проходження імпульсу до 20,89 % — до 4,17 м/с (за даними латентності), зменшення площі імпульсу до 83,14 % (за даними площі). При вивченні показників неураженої (правої) гемісфери встановлено статистично значиме зниження амплітуди до 36,37 % (за даними амплітуди).

Функціональний стан кортикоспінальної іннервації правої ураженої гемісфери серед пацієнтів другої дослідження характеризувався грубими порушеннями, у вигляді статистично значимого зниження амплітуди кВМП до 92,5 %, підвищення порогу збудження первинної моторної кори до 64,6 %, підвищення тривалості проходження імпульсу до 43,2 % (за даними ВЦМП), зменшення площі електроміограми до 83,14 % та підвищення часу проходження

імпульсу до 20 % та 4,45 м/с (за даними латентності). При вивченні показників неураженої (лівої) гемісфери встановлено статистично значиме зниження амплітуди до 19,6 % (за даними амплітуди), підвищення часу проходження імпульсу до 11,2 % (за даними ЧЦМП). Статистично значимих змін серед показників сегментарної іннервації не отримано. (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

Пацієнти третьої групи дослідження характеризувались повною відсутністю кВМП в тому числі у пробі із фасілітацією. Показники правих (контралатеральних до ураженої гемісфери) сегментів спинного мозку характеризувались статистично значимим підвищенням амплітуди сВМП та площі електроміограми до 94 % та 246 % відповідно.

Показники функціонального стану правої неураженої гемісфери характеризувались зменшенням часу проходження імпульсу до 4 % (за даними латентності), підвищенням амплітуди до 26 % (за даними амплітуди), та підвищенням площі електроміограми до 29,5 %. Контралатеральні, до правої неураженої гемісфери, сегменти спинного мозку характеризувались підвищенням амплітуди та площі електроміограми до 98 % та 207,5 % відповідно, та тривалості імпульсу до 8,8 % (за даними тривалості) та значимим підвищенням тривалості сВМП іпсілатеральних сегментів до 33,6 % (за даними тривалості). (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

Висновки

- 1) Серед пацієнтів першої групи продемонстровано, що помірне порушення кортикоспінальної іннервації супроводжується реорганізацією у структурі ураженої первинної моторної кори та іпсілатеральних моторних мереж, що відображається у пригніченні активності контралатеральної півкулі у вигляді зниження показників кВМП.

- 2) Серед пацієнтів другої групи дослідження, із грубим порушенням кортикоспінальної іннервації, показано зниження показників амплітуди контралатеральної півкулі, водночас зміни у збудливості сегментарного апарату спинного мозку зареєстровані не були, що можливо пов'язано із збереженням інтеркалозального гальмування з боку збережених регіонів ураженої гемісфери, що в свою чергу може бути фактором обмеженого відновлення.
- 3) При повному порушенні кортикоспінальної іннервації встановлено статистично значиме підвищення активації контралатеральної півкулі лише при лівопівкульній локалізації інсульту, що скоріше за все пов'язано із розміром вибірки та потребує подальшого дослідження.

Література

- Кузнецов В. В., Скачкова Н. А. Неинвазивная стимуляция головного мозга: монография. — Киев: Феникс, 2016. — 246 с.
- Никитин С. С. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. — М.: САШКО, 2003. — 378 с.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
- Судинні захворювання головного мозку / спеціальний випуск «всеукраїнський форум нейрореабілітації». К.: УАБІ, 2013. — 32 с.
- Український вісник медико-соціальної експертизи / спец. вип. «3-й Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи». Д: Роял-принт, 2015. — 115 с.
- Ackerley S. J., Stinear C. M., Byblow W. D. Promoting use-dependent plasticity with externally-paced training // *Clin. Neurophysiol.* — 2011. — Vol. 122. — P. 2462–2468.
- Baron J. C., Cohen L. G., Cramer S. C., Dobkin B. H. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and stroke recovery // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 18. — P. 260–227.
- Bradnam, L.V., Stinear, C.M., Barber, P.A., Byblow, W.D. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke // *Cereb. Cortex.* — 2012. — Vol. 22. — P. 2662–2671.
- Buetefisch C. M. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function // *Front. Neurol.* — 2015. Vol. 6. — P. 210-214.
- Calautti C., Naccarato M., Jones P. S., Sharma N et al. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study // *Neuroimage.* — 2014. — Vol. 34. — P. 322-331.
- Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke // *Brain.* — 2002. — Vol. 125. — P. 773–788.
- Chollet F., DiPiero V., Wise R. J. et al. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography// *Ann. Neurol.* — 1992. — Vol. 29. — P. 63–71.
- Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2012. — Vol. 91. — P. 254–270.
- Feydy A, Carlier R., Roby-Brami A et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation // *Stroke.* — 2004. — Vol. 33. — Vol. 1610–1617.
- Furlan M., Marchal G., Viader F. et al. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol. 40. — P. 216–226.
- Hoyer E. H., Celnik P. A Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 2011. — Vol. 29. — P. 395–409.
- Hummel F. C., Celnik P., Pascual-Leone A et al. Controversy: noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients // *Brain Stimul.*

- 2008. — Vol. 1. — P. 370–382.
18. Johansen-Berg H., Rushworth M. F., Bogdanovic M. D. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2002. — P. 14518–14523.
 19. Ocklenburg S., Ball A, Wolf C. C., Genc E., Gunturkun O. Functional cerebral lateralization and interhemispheric interaction in patients with callosal agenesis // *Neuropsychology.* — 2015. — Vol. 29. — P. 806–815.
 20. Kaji R. Direct central action of intramuscularly injected botulinum toxin: is it harmful or beneficial // *J. Physiol.* — 2013. — Vol. 591. — P. 749–749.
 21. Murase N., Duque J., Mazzocchio R., Cohen L. G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke // *Ann. Neurol.* — 2004. — Vol. 55. — P. 400–449.
 22. Murphy T. H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behavior // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2009. — Vol. 10. — P. 861–872.
 23. Nelles, G., Spiekramann, G., Jueptner, et al. Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: A serial positron emission tomographic activation study // *Ann. Neurol.* — 1999. Vol. 46. — P. 901–909
 24. Netz J, Lammers T, Homberg V. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke // *Brain.* — 1997. — Vol. 120. — P. 1579–1586.
 25. Rossini P. M., Altamura C., Ferreri F. et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. // *Eura Medicophys.* — 2007. — Vol. 43. — P. 241–254
 26. Seitz RJ, Kleiser R, Вьтефисч CM. Reorganization of cerebral circuits in human brain lesion // *Acta Neurochir. Suppl.* — 2005. — Vol. 93. — P. 65-70.
 27. Shimizu T., Hosaki A, Hino T. et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke // *Brain.* — 2002. — Vol. 125. — P. 1896–1907.
 28. Takeuchi N, Izumi SI. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches // *Neural Plast.* — 2012. — Vol. 2012. — 359728.
 29. Turton A, Wroe S., Trepte N., Fraser C., Lemon R. N. Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1996. — Vol. 101. — P. 316–328.
 30. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study // *Brain.* — 2003. — Vol. 126. — P. 2476–2496.
 31. Ward N. S., Cohen L. G. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke // *Arch. Neurol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 1844–1848.

References

1. Kuznetsov V.V., Skachkova N.A. Non-invasive stimulation of the brain: monography. — K.: Phoenix, 2016. — 246 p.
2. Nikitin S.S., Kuren'kov A.L. Magnetic stimulation in diagnosis and treatment of the nervous system disease. — M.: Sashko, 2003. — 378 p.
3. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data: application of package of applied programs statistica — M.: Mediasphera — 2006. — 312 p.
4. Vascular disease of the brain. Special issue: Ukrainian forum of neurorehabilitation // *UABI.* — 2013. — P. 1-32.
5. Ukrainian springers of medico-social expertise. Special issue: Third Ukrainian forum of neurorehabilitation and medico-social expertise // *Royal-print.* — 2015. — P. 1-48.

*Впервые поступила в редакцию 17.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

О СОСТОЯНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДЕСКВАМАЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Лукьянчук¹ О.В., Москаленко¹ А.М., Бокал¹ И.И., Гоженко² А.И.

1 Одесский областной онкологический диспансер

2 ГП Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

ПРО СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДЕСКВАМАЦІЇ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Лукьянчук О.В., Москаленко О.М., Бокал І.І., Гоженко А.І.

1 Одеський обласний онкологічний диспансер

2 ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м Одеса

ON THE STATE OF ENDOTHELIAL DESQUAMATION IN CANCER PATIENTS

Lukyanchuk¹ O.V., Moskalenko¹ A.M., Bokal¹ I.I., Gozhenko² A.I.

1. Odessa Regional Oncology Center

2. SE "Research Institute for Medicine of Transport of the Ministry of Health Care of Ukraine", Odessa.

Резюме (Summary)

Введение. Гиперкоагуляция — одно из важных общих изменений в организме онкологических больных, наличие которого учитывается как при хирургическом, так и при консервативном лечении данной группы пациентов и требует адекватной коррекции в связи с возможностью возникновения тромботических осложнений. **Цель исследования.** Изучить количество циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ) и оценить степени повреждения эндотелия у онкобольных до и после лечения дакарбазином. **Материал и методы исследования.** Изучали содержание ЦЭ у 20 онкобольных до и после лечения дакарбазином. Дакарбазин вводился внутривенно однократно в дозировке 60-75 мг/м² поверхности тела. На 1-3 день после его введения у пациентов исследовали общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму. **Результаты.** Установлено повышенное содержание ЦЭ у ОБ. Химиотерапия сопровождается увеличением последних более, чем в два раза. **Выводы.** Опухолевый процесс увеличивает десквамацию эндотелия, которая возрастает еще больше после сеанса химиотерапии.

Ключевые слова: эндотелиальная десквамация, гиперкоагуляция, циркулирующие эндотелиоциты, онкологические больные, дакарбазин.

Вступ. Гіперкоагуляція — одне з важливих загальних змін в організмі онкологічних хворих, наявність якого враховується як при хірургічному, так і при консервативному лікуванні даної групи пацієнтів і вимагає адекватної корекції в зв'язку з можливістю виникнення тромботичних ускладнень. **Мета дослідження.** Вивчити кількість циркулюючих ендотеліоцитів (ЦЕ) і оцінити ступінь пошкодження ендотелію у онкохворих до і після лікування дакарбазином. **Матеріал і методи**

дослідження. Вивчали вміст ЦЕ у 20 онкохворих до і після лікування дакарбазіном. Дакарбазін вводився внутрішньовенно одноразово в дозі 60-75 мг/м² поверхні тіла. На 1-3 день після його введення у пацієнтів досліджували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограму. *Результати.* Встановлено підвищений вміст ЦЕ у ОХ. Хіміотерапія супроводжується збільшенням останніх більш, ніж в два рази. *Висновки.* Пухлинний процес збільшує десквамацію ендотелію, яка зростає ще більше після сеансу хіміотерапії.

Ключові слова: ендотеліальна десквамація, гіперкоагуляція, циркулюючі ендотеліоцити, онкологічні хворі, дакарбазін.

Introduction. Hypercoagulation is one of the most important general changes in the body of cancer patients, the presence of which is taken into account both in the surgical and conservative treatment of cancer patients and requires adequate correction due to the possibility of thrombotic complications. *The objective.* To study the number of circulating endotheliocytes (CE) and assess the extent of endothelial damage in cancer patients before and after treatment with dacarbazine. *Materials and research methods.* The content of CE in 20 cancer patients before and after treatment with dacarbazine was studied. Dacarbazine was administered intravenously once at a dosage of 60-75 mg / m² of a body surface. At 1-3 days after its introduction, a complete blood count, urinalysis, coagulogram were examined in the patients under observation. *Results.* A high content of CE at all the patients under observation was established. Chemotherapy is accompanied by an increase in CE content for more than twice. *Conclusion.* The tumor process increases desquamation of endothelium, which increases even more after chemotherapy.

Key words: endothelial desquamation, hypercoagulation, circulating endotheliocytes, cancer patients, dacarbazine.

Вступление

Известно, что одним из важных общих изменений в организме онкологических больных является гиперкоагуляция [1, 2, 3]. При этом, как правило, выявляются следующие изменения в показателях гемостаза: повышение содержания растворимого фибрина в плазме (как показателя повышенного содержания тромбина), повышение уровня D-димера, снижение уровня антитромбина III, плазминогена и тромбоцитоз, возрастающие по интенсивности по мере прогрессирования ракового процесса [4, 5].

Наличие феномена гиперкоагуляции учитывается как при хирургическом, так и при консервативном лечении онкобольных и требует адекватной коррекции в связи с возможностью возникновения тромботических осложне-

ний [6, 7, 8, 9]. Вместе с тем известно, что формирование тромба, как правило, наблюдается на матрице поврежденной сосудистой стенки [10]. Одним из способов определения состояния эндотелия, повреждение которого и есть инициацией формирования изменения сосуда, является определение количества десквамированных эндотелиоцитов, циркулирующих в плазме крови. В этой связи представляет интерес изучение функционального состояния эндотелия у онкологических больных, одним из показателей которого является определение содержания циркулирующих в крови эндотелиоцитов (ЦЭК).

Цель исследования

Изучение количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов и оценка степени повреждения эндотелия у он-

кобольных до и после лечения дакарбазином.

Материал и методы исследования

При исследовании изучалось содержание ЦЭК у 20 больных (3 мужчин и 17 женщин), а также выполнялся ретроспективный анализ историй болезни, проходивших лечение дакарбазином в июне-июле 2018 года в Одесском областном онкологическом диспансере. Возраст пациенток от 35 до 69 лет, в среднем 58,8 лет. Лечились пациентки со следующей патологией: рак молочной железы (14), рак яичников (1), рак тела матки (1), неходжкинская лимфома (1). Гистологически опухоли были представлены: в 14 случаях инвазивным протоковым раком, цистаденокарцинома — 1 случай, железисто-солидная аденокарцинома — 1, диффузная В-клеточная лимфома — 1 случай. С I стадией опухолевого процесса лечение получили 2 женщины, со II — 7, с III — 6, с IV — 2 женщины. За 3 — 18 месяцев до проведения лечения дакарбазином хирургическое лечение в радикальном или циторедуктивном объёме было выполнено 9 пациенткам. Курсы химиотерапии, количеством от 1 до 6, предшествовавшие контрольному за 2 — 12 месяцев, были проведены 14 пациенткам.

Возраст пациентов от 28 до 69 лет, в среднем составил 44,3 года. По поводу лимфомы Ходжкина проводилось лечение 2 пациентам, по поводу неходжкинской лимфомы лечился 1 пациент. Гистологически — у 2 пациентов была лимфома Ходжкина, у 1 — В-клеточная неходжкинская лимфома. Со II стадией опухолевого процесса проходил лечение 1 пациент, с IV стадией — 2 пациента. Курсы химиотерапии, количеством от 2 до 12, предшествовавшие контрольному за 3 — 18 месяцев, были проведены 3 больным.

Также было исследовано содержание ЦЭК у 5 пациентов с впервые уста-

новленным диагнозом онкологического заболевания до начала проведения специального лечения (контрольная группа).

Дакарбазин вводился всем больным внутривенно однократно в дозировке 60-75 мг/м² поверхности тела. На 1-3 день после его введения, пациентам выполнялись следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма.

Содержание эндотелиоцитов в крови определялось по методике морфологической идентификации ЦЭК (по Hladovec J., 1978; Петрищев Н.Н., 2001 с модификацией авторов). Метод основан на изоляции десквамированных эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов адреналином, подсчёт ЦЭК осуществляется с помощью светового микроскопа после предварительной окраски клеток красителем.

Забор крови производится утром натощак путём пункции локтевой вены. В пластиковую пробирку берём 5 мл крови, стабилизируем её 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Для приготовления плазмы, содержащей ЦЭК, сразу после взятия кровь центрифугировалась 5 мин при 1500 об/мин. 2 мл полученной плазмы смешивали с 0,1 мл 0,1 % раствора адреналина. Для удаления агрегатов тромбоцитов полученную смесь механически перемешивали 10 мин путём аккуратного встряхивания пробирок и центрифугировали 10 мин при 1000 об/мин. Переносили 1,6 мл супернатанта, свободного от тромбоцитов, в другую пробирку. Для концентрирования эндотелиоцитов супернатант центрифугировали 15 мин при 1000 об/мин. Удаляли надосадочную жидкость, получая 0,1 мл концентрированной (в 16 раз) суспензии ЦЭК. Для лучшей визуализации ЦЭК проводили их окрашивание. Для этого полученную суспензию ЦЭК в

объёме 0,1 мл переносили в другую пробирку, куда при перемешивании стеклянной палочкой добавляли метиленовый синий (1 капля 0,1 % раствора) или аналогичное количество реактива Самсона. Подсчёт ЦЭК производили в камере Горяева.

Результаты и их обсуждение

У онкобольных контрольной группы количество ЦЭК было повышено в сравнении со здоровыми лицами от $83,28 \pm 10,3$ до $165,26 \pm 11,73$ в 100 мкл крови ($p < 0,05$).

Повышение уровня эндотелиоци-

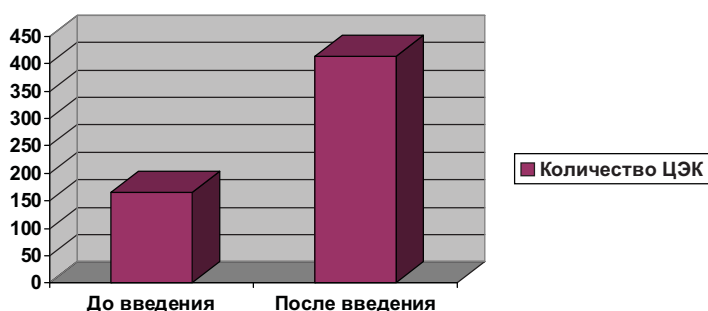


Рис. 1. Содержание ЦЭК в крови онкобольных до и после введения дакарбазина.

тов отмечено у всех 15 пациенток с раком молочной железы. Отмечена некоторая зависимость повышения количества ЦЭК (у 11 из 15 пациенток с раком молочной железы) от морфологии опухоли — у всех пациенток гистологически установлен умеренно- и низкодифференцированный инвазивный протоковый рак

Вместе с тем, в нашем исследовании не отмечено прямой зависимости степени выраженности десквамации эндотелия от стадии опухолевого процесса. Кроме того, отмечено отсутствие прямой

связи десквамации эндотелия с количеством лейкоцитов в крови и СОЭ — таким образом, вероятно, нет зависимости от генерализованной реакции воспаления.

После проведения курса химиотерапии доксорубицином у пациентов было отмечено повышение уровня ЦЭК до 708 в 100 мкл крови (в среднем $413,7 \pm 1,73$), причём отмечена тенденция к большему повышению количества ЦЭК с возрастанием количества курсов химиотерапии дакарбазином у пациента, что свидетельствует о возможном нарастании степени выраженности повреждения эндотелия и возрастании эндотелиальной десквамации.

На фоне проведения химиотерапии дакарбазином наряду с повышением содержания ЦЭК, отмечена тенденция к повышению уровня лейкоцитов и достоверное увеличение тромбо-

цитов, а также к некоторому уменьшению содержания эритроцитов и гемоглобина. Некоторое повышение количества тромбоцитов вкупе с отмеченным нами повышением уровня ЦЭК в ответ на проведение химиотерапии дакарбазином подтверждает известный тезис о расстройстве гемостаза у пациентов с онкологическими заболеваниями в виде гиперкоагуляции, возрастающей

Таблица 1

Содержание форменных элементов и гемоглобина в крови у пациентов

Содержание	До введения дакарбазина	После введения дакарбазина
Эритроциты, Т/л	$4,09 \pm 1,73$	$3,74 \pm 0,73$
Гемоглобин, г/л	$120 \pm 1,73$	$101,3 \pm 1,83$ $p < 0,05$
Лейкоциты, Г/л	$5,58 \pm 1,73$	$7,64 \pm 1,83$
Тромбоциты, Г/л	$269,27 \pm 1,73$	$301,4 \pm 1,83$ $p < 0,05$

при проведении системной лекарственной терапии.

Выводы

1. Онкологическое заболевание у пациента в подавляющем большинстве случаев ассоциируется с повышением степени десквамации эндотелия и проявляется повышением количества ЦЭК.
2. Степень выраженности десквамации эндотелия в большинстве случаев усугубляется после проведении больным химиотерапии.
3. Возможна зависимость выраженности десквамации эндотелия от морфологии опухоли, что требует дополнительных исследований.

Литература

1. Макацария А. Д. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных /А.Д. Макацария, А.В.Воробьев// Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. — 2008. — № 1. — С 10-21.
2. Falanga A echanisms and risk factors of thrombosis in cancer /Anna Falanga, Laura Russo, Viola Milesi, Alfonso Vignoli// Critical Reviews in Oncology. Hematology. — 2017. — № 118. — p.79-83.
3. Falanga A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects /Falanga A, Marchetti M., Vignoli A// J. Thromb. Haemost. — 2013. — № 11 (2). — p. 223 — 233.
4. Falanga A The coagulopathy of cancer / Falanga A, Russo L., Milesi V.// Curr. Opin. Hematol. — 2014. — № 21 (5). — p. 423–429.
5. Khorana, AA Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update /Khorana, AA, McCrae, K.R.// Thromb. Res. — 2014. — № 133 (Suppl. 2). — p.35–38.
6. Тарабрин О.А. Нарушение системы гемостаза у онкологических больных / О.А. Тарабрин, А.И. Мазуренко// Онкогинекология. — 2015. — № 3. — с. 48-56.
7. Шилова А.Н. Показатели коагуляционного гемостаза у онкологических больных /А.Н Шилова с соавт.// Сибирский

онкологический журнал. — 2011. — Приложение № 1. — с. 124-125.

8. Сомонова О. В. Тромбозы и тромбоемболии в онкологии. Современный взгляд на проблему /Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л.// Журнал «Злокачественные опухоли». — 2014. — № 3. — с. 172-176.
9. Тарабрін О.О. Питання тромбоембологічних ускладнень у хворих на рак ендометрію: що нового? /Тарабрін О.О, Бобирь А.Л, Босенко К.В., Дузенко О.О.// Медицина неотложных состояний. — 2018. — № 4 (91). — с. 57-60.
10. Патологічна фізіологія: Підручник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів і фармац. факультетів вищ. мед. навч. закладів. — Видання друге доп. та перероб. /за ред. М.С. Регада, А.І. Березнякова// Львів, 2010. — с. 139-140.

Reference

1. Makatsaria AD. Problems of thrombophilia and thrombosis in oncological patients / AD. Makatsaria, AV. Vorobiev // Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology. — 2008. — № 1. — С 10-21.
2. Falanga A echanisms and risk factors of thrombosis in cancer /Anna Falanga, Laura Russo, Viola Milesi, Alfonso Vignoli// Critical Reviews in Oncology. Hematology. — 2017. — № 118. — p.79-83.
3. Falanga A Coagulation and cancer: biological and clinical aspects /Falanga A, Marchetti M., Vignoli A// J. Thromb. Haemost. — 2013. — № 11 (2). — p. 223 — 233.
4. Falanga A The coagulopathy of cancer / Falanga A, Russo L., Milesi V.// Curr. Opin. Hematol. — 2014. — № 21 (5). — p. 423–429.
5. Khorana, AA Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update /Khorana, AA, McCrae, K.R.// Thromb. Res. — 2014. — № 133 (Suppl. 2). — p.35–38.
6. Tarabrin O.A Disruption of the hemostatic system in cancer patients /O.A Tarabrin, A.I. Mazurenko // Oncogynecology. — 2015. — № 3. — p. 48-56.
7. Shilova AN. Indicators of coagulation hemostasis in cancer patients / AN Shilova

- et al. // Siberian Oncological Journal. — 2011. — Appendix No. 1. — p. 124-125.
8. Somonova O.V. Thrombosis and thromboembolism in oncology. A modern view on the problem / Somonova O.V., Majuga A.V., Elizarova A.L. // Journal "Malignant Tumors". — 2014. — № 3. — p. 172-176.
9. Tarabrin O.O. Nutrition trombohemorrhagic accelerated at the ailments of the cancer endometrium: what is new? / Tarabrin O.O., Bobir A.L., Bosenko K.V., Duzenko O.O. // Medicine of emergency conditions. — 2018. — № 4 (91). — with. 57-60.
10. Pathological physiology: A textbook for students of higher pharmaceutical schools and pharmacies. faculties of higher medical schools. — Second edition edition. and processing. / ed. Ms Regeada, Al Berezniakova // Lviv, 2010. — p. 139-140.
- Впервые поступила в редакцию 04.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.24-008.64: 616.8-009.836: 574.2 (477.64-21)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525372>

ПОРУШЕННЯ ДИХАННЯ УВІ СНІ У МЕШКАНЦІВ КРУПНОГО ПРОМИСЛОВОГО МІСТА НА ПРИКЛАДІ МІСТА ЗАПОРІЖЖЯ

Андреєва Я.О.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

E-mail: andryana08@gmail.com

НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ЖИТЕЛЕЙ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА НА ПРИМЕРЕ ГОРОДА ЗАПОРОЖЬЕ

Андреева Я.А.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: andryana08@gmail.com

SLEEP-BREATHING DISORDERS IN CITIZENS OF A BIG INDUSTRIAL CITY ON THE EXAMPLE OF THE CITY ZAPOROZHIE

Andreieva Ya.A.

SI "Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", E-mail: andryana08@gmail.com

Резюме (Summary)

Мета нашого дослідження - оцінка особливості перебігу і фенотипічний розподіл синдрому обструктивного апное сну (СОАС) у мешканців крупного промислового міста на прикладі міста Запоріжжя; дослідження особливості перебігу СОАС у осіб, що працюють у шкідливих виробничих умовах.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 382 пацієнти. Усім пацієнтам проводився клінічний огляд, оцінка рівня денної сонливості за шкалою Епворт, оцінка якості сну за Пітсбургським індексом якості сну, тест з 6-хвилинною ходьбою, кардіо-респіраторний моніторинг, визначення рівня NT-proBNP.

Результати. У 274 пацієнтів було діагностовано СОАС різного ступеня тяж-

кості (основна група), серед них: 98 осіб мали СОАС легкого ступеня тяжкості, 112 осіб — СОАС середньої тяжкості та 64 пацієнти — тяжкий СОАС. У 108 пацієнтів ознак СОАС не встановлено (контрольна група). Серед пацієнтів з діагностованим СОАС переважали чоловіки і розповсюдженість СОАС збільшувалась зі збільшенням віку хворих. Серед осіб, що працюють у шкідливих умовах, 76 % мали СОАС. Розповсюдженість СОАС серед жінок збільшувалась із віком більш виразно ніж серед чоловіків, особливо у пері та постменопаузальні періоди. У осіб, які працюють на шкідливому виробництві, частіше за все фіксувався фенотип безсимптомний та СОАС, асоційований з серцево-судинним захворюваннями. Ожиріння у даної категорії хворих спостерігалось рідко (у 23 % випадків).

Висновки. У 71,7 % обстежених осіб, які мали характерні для СОАС скарги, діагностовано СОАС. Переважна більшість осіб мала СОАС середнього ступеня тяжкості, а розповсюдженість збільшувалась зі збільшенням віку та ІМТ. У осіб, які працюють на шкідливому виробництві, частіше за все фіксувався фенотип безсимптомний та СОАС, асоційований з серцево-судинним захворюваннями. ІАГ корелював з віком ($r = 0,44$, $p = 0,003$), ІМТ ($r = 0,38$, $p = 0,011$) та тривалістю роботи на шкідливому виробництві у роках ($r = 0,37$, $p = 0,042$).

Ключові слова: обструктивне апное сну, виробництво, шкідливі умови, порушення дихання уві сні, розповсюдженість.

Цель нашего исследования - оценка особенности течения и фенотипического распределения у жителей крупного промышленного города на примере города Запорожье; исследование особенности синдрома обструктивного апноэ сна СОАС у лиц, работающих во вредных производственных условиях.

Материалы и методы. В исследование было включено 382 пациента. Всем пациентам проводился клинический осмотр, оценка уровня дневной сонливости по шкале Эпворт, оценка качества сна с помощью Питтсбургского индекса качества сна, тест с 6-минутной ходьбой, кардио-респираторный мониторинг, определение уровня NT-proBNP.

Результаты. В 274 пациентов был диагностирован СОАС различной степени тяжести (основная группа), среди них 98 человек имели СОАС лёгкой степени тяжести, 112 человек — СОАС средней тяжести и 64 пациента — тяжёлый СОАС. У 108 пациентов диагноз СОАС не подтверждён (контрольная группа). Среди пациентов с СОАС преобладали мужчины, а распространённость СОАС в основной группе увеличивалась с увеличением возраста больных. Среди пациентов, работающих во вредных условиях, у 76 % был СОАС. Распространённость СОАС среди женщин увеличивалась с возрастом более выражено, чем среди мужчин, особенно в пері и постменопаузальный периоды. У лиц, работающих на вредном производстве, чаще всего фиксировался бессимптомный фенотип и СОАС, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение в данной категории больных наблюдалось редко (в 23 % случаев).

Выводы. В 71,7 % обследованных лиц, имеющих характерные для СОАС жалобы, был диагностирован СОАС. У подавляющего большинства пациентов был СОАС средней степени тяжести, а распространённость увеличивалась с увеличением возраста и ИМТ. У лиц, работающих на вредном производстве, чаще всего фиксировался бессимптомный фенотип и СОАС, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями. ИАГ коррелировал с возрастом ($r = 0,44$, $p = 0,003$),

ИМТ ($r = 0,38$, $p = 0,011$) и длительностью работы на вредном производстве в годах ($r = 0,37$, $p = 0,042$).

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, производство, вредные условия, нарушения дыхания во сне, распространённость.

The aims of our study were: to estimate the features of the obstructive sleep apnea (OSA) and phenotypic distribution of OSA in the citizens of a large industrial city on the example of the Zaporozhzhie; to investigate of features of OSA in persons working in hazardous industrial conditions.

Materials and methods. The study included 382 patients. All patients underwent a clinical examination, an assessment of the level of daytime sleepiness on the Epworth scale, an assessment of sleep quality by the Pittsburgh Sleep Quality Index, a 6-minute walking test, cardio-respiratory monitoring, and a determination of the level of NT-proBNP.

Results. OSA was diagnosed in 274 patients (the main group), among them: 98 people had mild OSA, 112 people had moderate OSAS and 64 patients had severe OSAS. 108 patients didn't have OSA at all (control group). Among patients with diagnosed OSA, men predominated, and the prevalence of OSA increased with the increase of age and BMI of the patients. Among patients working in hazardous industrial conditions, 76 % had OSA. The prevalence of OSA among women increased with age, more significant than among men, especially in the menopausal and post-menopausal periods. In subjects working in hazardous conditions, the asymptomatic phenotype and OSA associated with cardiovascular diseases were most often recorded. Obesity in this category of the patients was rare (in 23 % of cases).

Conclusions. OSA was diagnosed in 71,7 % of the surveyed individuals with specific OSA complaints. The majority of the patients had moderate OSA, and the prevalence of OSA increased with age and BMI. The asymptomatic phenotype and OSA associated with cardiovascular diseases were most often recorded in persons working in hazardous industrial conditions. The AHI correlated with age ($r = 0,44$, $p = 0,003$), BMI ($r = 0,38$, $p = 0,011$) and the duration of work in harmful production in years ($r = 0,37$, $p = 0,042$).

Key words: obstructive sleep apnea, production, hazardous conditions, sleep breathing disorders, prevalence.

Вступ

Синдром обструктивного апноэ сну (СОАС) дуже поширений розлад дихання уві сні, що характеризується періодичними епізодами обструкції верхніх відділів дихальних шляхів під час сну [1]. Поширеність СОАС істотно змінюється залежно від контингенту, який обстежується і методу, яким визначається СОАС [1, 2]. На теперішній час поширеність СОАС у загальній світовій популяції досягає 14 % серед чоловіків і 5 % жінок, але може збільшуватися у деяких випадках, наприклад,

серед осіб з ожирінням (досягати 50 %), осіб похилого віку (до 43 %), пацієнтів з кардіологічною патологією (до 60 %), у пацієнтів з цукровим діабетом (до 55 %) т.п. [2]. Різницю у розповсюдженості СОАС у різних етнічних групах досі не доведено, але деякі автори вказують, що патогенетичні фактори, які призводять до розвитку СОАС, різноманітні і широко варіюються при різних фенотипах СОАС та в різних етнічних групах [3, 4]. Так, наприклад, повідомляється про більшу розповсюдженість СОАС у представників азійської

раси, особливо тих, що мешкають у великих промислових містах [5, 6].

Фактори ризику для СОАС добре описані як на клінічному, так і на популяційному рівнях. Вік, стать та ожиріння відіграють певну роль, як і анатомія/фізіологія верхніх дихальних шляхів [1, 5] та зміни дихальних регуляторних механізмів [2, 4], але ці традиційні фактори ризику вимірюються на індивідуальному рівні, а не на виробництвах чи міському рівні. В пульмонології дуже важливе значення надається факторам навколишнього середовища, які можуть існувати на побутовому рівні (вплив тютюнового диму або нагрівання твердого палива), на виробничому рівні (наприклад, рівень шуму [7]) або рівні населеного пункту/міста (наприклад, рівень забруднення повітря). За результатами деяких досліджень встановлено, що фактори навколишнього середовища можуть впливати на прихильність та ефективність СИПАП терапії та неінвазивної вентиляції легень [4], але дуже мало дослідників розглянули, які саме компоненти навколишнього середовища можуть збільшити ризик СОАС. Зовсім не досліджено розповсюдженість порушень дихання уві сні серед населення України, і, особливо, у мешканців великих промислових міст, які мають вищий рівень забруднення повітря, що впливає на розвиток та перебіг патології органів дихання.

Тому **метою нашого дослідження** стало: оцінити особливості перебігу і фенотипічний розподіл у мешканців крупного промислового міста на прикладі міста Запоріжжя; дослідити фактори ризику СОАС у осіб, що працюють у шкідливих виробничих умовах.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 382 пацієнти, яким було проведено кардіо-респіраторного моніторингу в період з листопада 2011 року по жовтень 2017

року. Дослідження проводилось у пульмонологічному відділенні КУ «Центральна лікарня Комунарського району м. Запоріжжя».

Протокол дослідження затверджено етичним комітетом ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000, з поправками 2008). Письмова інформована згода була отримана від усіх учасників.

Критерії виключення з дослідження: наявність центрального апное сну, патологій розвитку лицьової частини черепа, хронічної пульмонологічної патології, кардіоміопатій, запальних захворювань міокарда, вад серця, серцевої недостатності більше III ФК за класифікацією NYHA, супутньої нефрологічної патології, тяжких інтелектуально-мнестичних порушень, алкогольної та наркотичної залежності, відмова від участі у дослідженні.

Усім пацієнтам проводився клінічний огляд з обов'язковим вимірюванням офісного АТ, окружності шиї, талії, стегон, визначенням ІМТ. Потім проводилась оцінка рівня денної сонливості за шкалою Епворт, оцінка якості сну за Пітсбургським індексом якості сну, проводився тест з 6-хвилинною ходьбою, кардіо-респіраторний моніторинг, визначення рівня N-термінального фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP).

Діагностика СОАС проводився відповідно до рекомендацій Американської асоціації сну (2007), а саме: позитивна оцінка рівня денної сонливості (за шкалою Епворт більше 9 балів) та ІАГ е" 5.

Визначення рівня денної сонливості проводилось за шкалою Епворт відповідно до рекомендацій розроб-

ників шкали (Johns, 1993) [8] та рекомендацій Американської асоціації сну (Mansukhani M. et al., 2014) [1]: 0-8 балів — нормальне значення, 9-12 балів — легка сонливість, 13-16 — середній рівень сонливості, 16 і більше — тяжкий рівень сонливості.

Якість сну визначалась за Пітсбургським індексом якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index) (1987), відповідно до рекомендацій розробників [9]. Окрім загальної якості сну оцінювались наступні компоненти: C1 — суб'єктивні якості сну; C2 — латентність сну; C3 — тривалість сну; C4 — ефективність сну; C5 порушення сну; C6 — прийом снодійних; C7 — денна дисфункція.

Кардіо-респіраторний моніторинг проводився на апараті Somnocheck 2.0 (Weinmann, Німеччина) відповідно до рекомендацій Американської асоціації сну (2007) [1]. Індекс апное-гіпопное (ІАГ) визначався як кількість епізодів апное та гіпопное за годину сну. Індекс десатурації (ІД) визначався як кількість періодів десатурації протягом всього періоду поліграфії без артефактів. Також визначався середній рівень сатурації (mean SaO₂) протягом діагностичної ночі та мінімальну сатурацію (min SaO₂) протягом діагностичної ночі.

Статистична обробка даних. На початку дослідження перевірялась нормальність розподілу даних. У випадку нормального розподілу переходили до подальшого аналізу. Якщо розподіл даних був відмінний від нормального, то спочатку виконувалась процедура перетворення Бокса-Кокса з переходом до подальшого аналізу. Кількісні змінні представлено як середнє значення ± стандартна похибка середнього (M ± SD). Категоріальні змінні представлені у відсотках. Відмінності кожної змінної оцінювали за допомогою t-тесту Student's для безперервних змінних та тесту χ² для категоріальних змінних. Співвідношення між параметрами оці-

нювалось за допомогою кореляційного аналізу Пірсона. Результати вважались достовірно значущими при $P < 0,05$. Розрахунки проводились за допомогою SPSS-програмного забезпечення (версія 22.0; SPSS, Chicago, IL).

Результати та їх обговорення

Відповідно до критеріїв Американської асоціації сну (2007) у 274 пацієнтів було діагностовано СОАС різного ступеня тяжкості, серед них: 98 осіб мали СОАС легкого ступеня тяжкості, 112 осіб — СОАС середньої тяжкості та 64 пацієнти — тяжкий СОАС. Пацієнтів з СОАС було включено до основної групи. У 108 пацієнтів ознак СОАС не встановлено. Ці пацієнти склали контрольну групу.

Більшість пацієнтів (78 %) пред'являли скарги на хропіння (88 % обстежених осіб), надмірну денну сонливість (45 % обстежених осіб), незадоволення якістю сну (52 % обстежених осіб), наявність зупинок дихання уві сні за свідченнями сусідів по кімнаті (37 % обстежених осіб); 12 % пацієнтів були направлені на кардіо-респіраторний моніторинг у зв'язку з наявністю нічний порушень ритму, 8 % пацієнтів — у зв'язку з наявністю резистентної артеріальної гіпертензії.

При аналізі факторів ризику розвитку СОАС встановлено, що 47 % курить на теперішній час (26,7 ± 5,7 пачко/років), 21 % обстежених осіб кинуло курити (8,2 ± 3,6 пачко/років).

При аналізі характеру професійної діяльності у осіб з СОАС було встановлено, що 23 % пацієнтів з СОАС працюють водіями, тобто мають високий ризик потрапляння у ДТП і потребують обов'язкового лікування СОАС. 42 % пацієнтів працюють на різних виробництвах, при цьому більшість з них мають несприятливі умови праці, в тому числі високий рівень забруднення повітря. 12 % вказали, що роботу виконують у рес-

піраторах, у зв'язку з високим рівнем запилення повітря. 14 % обстежених осіб з СОАС працюють на хімічному виробництві і 11 % з точними механізмами. Серед усіх обстежених осіб 28 % мають шкідливі умови праці, а саме: працюють у доменному, прокатному і плавильному цехах, виробництві феросплавів та коксопродуктів, виробництві алюмінію. Серед пацієнтів, що працюють у шкідливих умовах, 76 % мали СОАС.

При аналізі клінічних особливостей обстежених осіб встановлено, що пацієнти з СОАС були переважно чоловіки, були достовірно старші та мали більший ІМТ (таблиця 1).

Слід відзначити, що 64 % пацієнтів з СОАС та лише 28 % пацієнтів з контрольною групою мали ожиріння різного ступеня тяжкості. При цьому, ожиріння середньої тяжкості та тяжке ожиріння мали тільки пацієнти основної групи. При зіставленні ступеня ожиріння із ступенем СОАС було встановлено, що 22 пацієнти мали тяжке ожиріння і у всіх був тяжкий СОАС. Серед пацієнтів з ожирінням середнього ступеня тяжкості у 77 % було встановлено СОАС тяжко-

го ступеня, а у 33 % — СОАС середньої тяжкості. Переважна більшість пацієнтів з ожирінням легкого ступеня мали СОАС середньої тяжкості. Таким чином, розповсюдженість фенотипу СОАС, що асоційований з ожирінням, була достатньо високою у досліджуваній популяції.

Серед іншої коморбідної патології достовірно частіше спостерігались артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет. У пацієнтів з СОАС діагноз серцева недостатність було встановлено у 59,1 % хворих, при цьому серед них 42,6 % пацієнтів мали серцеву недостатність зі зниженою ФВ, а 57,4 % хворих — серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду. Таким чином, переважна більшість пацієнтів з СОАС мали фенотип СОАС, асоційований з серцево-судинною патологією.

Встановлено, що серед усіх обстежених хворих, що мали ознаки надмірної денної сонливості, у 71,9 % пацієнтів діагностовано СОАС різного ступеня тяжкості. При цьому, 77 пацієнтів з СОАС за результатами оцінки за шкалою Епворт не мали ознак денної сонливості, що вказує на наявність у даних осіб безсимптомного фенотипу СОАС.

Переважає більшість (61 %) пацієнтів з безсимптомним фенотипом працювали у шкідливих умовах. У осіб, що працюють у запиленому приміщенні достовірно вище був рівень денної сонливості у порівнянні з іншими особами (24,8 ± 2,6 проти 15,7 ± 3,3, $p = 0,014$). При цьому

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених осіб (M ± SD)

Параметри	Основна група (n = 274)	Контрольна група (n = 108)
Чоловіки/жінки, n	197/77	67/41
Середній вік, роки	55,2 ± 4,3	48,2 ± 3,5
ІМТ, кг/м ²	31,7 ± 5,2*	26,2 ± 4,9
Окружність талії, см	109,2 ± 3,8	102,7 ± 4,2
Окружність стегон, см	118,1 ± 6,2	103,4 ± 3,3
Окружність шиї, см	44,5 ± 4,1	38,9 ± 3,6
Оцінка рівня денної сонливості за Епворт, бали	18,3 ± 4,7 [†]	6,4 ± 1,1
PSQI, бали	8,2 ± 2,4	3,7 ± 0,5
ФВ, %	57,7 ± 2,4*	61,3 ± 3,8
Артеріальна гіпертензія, %	65	34
ІХС, %	33	7
Цукровий діабет, %	28	4
Гіпотиреоз, %	11	2
Тест з 6-хвилинною ходьбою, м	482,9 ± 55,1	692,4 ± 48,7
NT-proBNP, пг/мл	297,4 ± 24,8	87,4 ± 11,7
Індекс апное-гіпноное, еп./год	22,4 ± 2,8 [†]	6,3 ± 4,7
Індекс десатурації, у.о.	29,3 (19,7; 38,2)	5,4 (3,9; 8,7)
MinSaO ₂ , %	73,1 (69,2; 86,1)	87,6 (82,4; 94,1)
MeanSaO ₂ , %	86,5 (80,3; 91,6)	95,6 (88,4; 97,7)

Примітки: * — достовірна різниця з контрольною групою ($P < 0,05$).

69 % осіб, які працюють в умовах запилення, мали СОАС, серед них 33 % — тяжкий СОАС.

За результатами кореляційного аналізу, оцінка рівня денної сонливості за шкалою Епворт корелювала з ІАГ ($r = 0,42, p = 0,004$), MeanSaO₂ ($r = -0,37, p = 0,011$), віком ($r = 0,29, p = 0,172$), показником пачко/рік ($r = 0,32, p = 0,046$), ІМТ ($r = -0,35, p = 0,028$). ІАГ корелював з віком ($r = 0,44, p = 0,003$), ІМТ ($r = 0,38, p = 0,011$) та тривалістю роботи на шкідливому виробництві у роках ($r = 0,37, p = 0,042$).

Як указано в таблиці 1, середня оцінка за PSQI склала 8,2 бали. У 33 (82 %) пацієнтів показник був нижчий 5, тобто спостерігалось зниження якості сну. При розгляді окремих компонент, найбільшого значення досягали компоненти «латентність сну», «порушення сну» та «денна дисфункція», що свідчить про порушення відповідних аспектів якості сну. Жінки мали більший PSQI в обох групах ($p = 0,022$ та $p = 0,013$), а також найбільше значення компоненту «денна дисфункція» ($p = 0,026$).

За результатами кореляційного аналізу було встановлено кореляційний зв'язок у пацієнтів з СОАС між віком та компонентою «порушення сну» ($r = 0,38, p = 0,023$), ІМТ та компонентою «латентність сну» ($r = -0,47, p = 0,34$), округністю шиї та компонентою «порушення сну» ($r = 0,43, p = 0,01$).

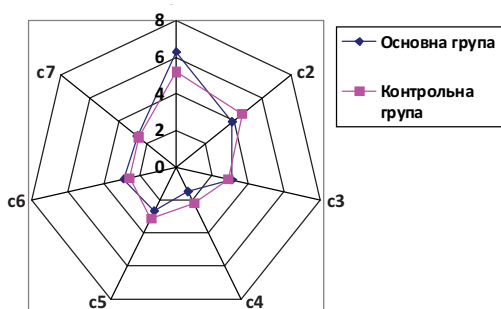


Рис. 1. Розподіл балів за PSQI для різних компонентів порушення сну

У дослідженні проведено аналіз особливостей перебігу та розповсюдження СОАС у мешканців великого промислового міста. Це перший аналіз у даному регіоні. Крім цього, статистичних даних щодо порушень дихання увісні в українській популяції нам знайти не вдалось. Тому, для порівняння було обрано світові дані, зокрема звіти Європейської, Американської, Китайської та Індійської асоціацій сну [1, 3, 6, 7, 10, 12]. За результатами нашого дослідження, у 71,7 % обстежених осіб, які мали характерні для СОАС скарги, діагностовано СОАС. Переважна більшість осіб мала СОАС середнього ступеня тяжкості. Відповідно до звіту Американської асоціації сну найчастіше у загальній популяції зустрічається саме СОАС середньої тяжкості [1, 11]. При цьому є поодинокі повідомлення про переважання важкого СОАС у представників азійської та африканської популяції [6, 10, 11]. Серед пацієнтів з СОАС переважали чоловіки і розповсюдженість СОАС збільшувалась зі збільшенням віку хворих. Отримані данні відповідають загально світовій статистиці щодо збільшення розповсюдженості СОАС у чоловіків та осіб похилого та літнього віку [1, 3, 7, 10, 12]. Слід відзначити, що розповсюдженість СОАС серед жінок у нашому дослідженні збільшувалась із віком більш виразно ніж серед чоловіків, особливо у пері- та постменопаузальний періоди.

Серед фенотипічних варіантів у загальній популяції переважав СОАС, асоційований з ожирінням, що відповідає даним світової статистики [1, 3, 7, 10, 12]. У осіб, які працюють на шкідливому виробництві, частіше фіксувався фенотип безсимптомний та СОАС, асоційований з серцево-судинним захворюваннями. Ожиріння у даної категорії хворих спостерігалось рідко (у 23 % випадків). Висока частота СОАС при

відсутності одного з провідних факторів ризику — ожиріння, є характерною для азійської популяції [6, 10]. Так, описано високу частоту СОАС (в тому числі, безсимптомного фенотипу) у мешканців великих промислових міст Китаю, але автори досліджень пов'язують ці зміни, перш за все, з генетичними особливостями будови лицьової частини черепа та не досліджували окремо вплив рівня забруднення навколишнього середовища на розповсюдженість порушень дихання уві сні [8]. За результатами оцінки якості сну встановлено, що у осіб, які працюють на шкідливому виробництві переважали порушення компоненти «якість сну», що не є характерним для європейської популяції і можливо вказує на необхідність подальшого виділення окремого патогенетичного механізму розвитку СОАС саме у осіб цієї категорії.

Наше дослідження має ряд обмежень. Перш за все, не проводилась оцінка порушень дихання уві сні у населення в залежності від рівня забруднення району їх проживання, а також диференційованої оцінки в залежності від шкідливого чинника, рівня його експозиції та концентрації. Ще одним обмеженням можна вважати відсутність порівняльного аналізу результатів цього дослідження з результатами обстеження мешканців інших регіонів та сільської місцевості, що дозволило би виділити конкретні фактори несприятливого середовища як фактори ризику розвитку СОАС.

Висновки

У 71,7 % обстежених осіб, які мали характерні для СОАС скарги, діагностовано СОАС. Переважна більшість осіб мала СОАС середнього ступеня тяжкості, а розповсюдженість збільшувалась зі збільшенням віку та ІМТ. У осіб, які працюють на шкідливому виробництві, частіше за все фіксувався фенотип безсимптомний та СОАС, асоц-

ійований з серцево-судинним захворюваннями. ІАГ корелював з віком ($r = 0,44, p = 0,003$), ІМТ ($r = 0,38, p = 0,011$) та тривалістю роботи на шкідливому виробництві у роках ($r = 0,37, p = 0,042$).

References

1. Relationship of sleep pattern and snoring with chronic disease: findings from a nationwide population-based survey / [F. Yunus, S. Khan, D. Mitra та ін.]. // *Sleep Health*. — 2018. — №4. — С. 40–48.
2. Mirrakhimov A Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature / A. Mirrakhimov, T. Sooronbaev, E. Mirrakhimov. // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2013. — №13.
3. Jun J. Sleep apnoea / J. Jun, S. Chopra, A. Schwartz. // *European Respiratory Review*. — 2016. — №25. — С. 12–18.
4. Johns M. Daytime Sleepiness, Snoring, and Obstructive Sleep Apnea / Johns. // *Chest*. — 1993. — №103. — С. 30–36.
5. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. // *Annals Of Internal Medicine*. — 2014. — №161. — С. 1–28.
6. Prevalence of signs and symptoms suggestive of obstructive sleep apnea syndrome in Guangxi, China / [J. Liu, C. Wei, L. Huang та ін.]. // *Sleep And Breathing*. — 2013. — №18. — С. 375–382.
7. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms / [E. Arnardottir, E. Bjornsdottir, K. Olafsdottir та ін.]. // *European Respiratory Journal*. — 2015. — №47. — С. 194–202.
8. The association of annual air pollution exposure with blood pressure among patients with sleep-disordered breathing / [W. Liu, K. Lee, H. Lee та ін.]. // *Science Of The Total Environment*. — 2016. — №543. — С. 61–66.
9. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research / [D. Buysse, C. Reynolds, T. Monk та ін.]. // *Psychiatry Research*. — 1989. — №28. — С. 193–213.
10. Sleep in America: Role of racial/ethnic differences / [B. Adenekan, A. Pandey, S.

- McKenzie та ін.]. // Sleep Medicine Reviews. — 2013. — №17. — С. 255–262.
11. Sleep Duration and Reported Functional Capacity among Black and White US Adults / [P. Brimah, F. Oulds, O. Olafiranye та ін.]. // Journal Of Clinical Sleep Medicine. — 2013. — №9. — С. 605–609.
12. A Community study of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) in middle-aged Bangladeshi population / A.Hossain, K. Ahmed, M. Islam, R. Chakroborty. // Bangladesh Medical Research Council Bulletin. — 2016. — №41. — С. 13.
- Вперше поступила в редакцію 12.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-056.83: 613.816: 159.9: 355.01

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525810>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ У УЧАСНИКІВ ЛОКАЛЬНИХ БОЙОВИХ ДІЙ

Черненко І.О.

*Клініка психіатрії (з палатами для наркологічних хворих) НВМКЦ «ГВКГ»
Міністерства оборони України*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПТСР У УЧАСТНИКОВ ЛОКАЛЬНЫХ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

Черненко И.А.

*Клиника психиатрии (с палатами для наркологических больных) НВМКЦ «ГВКГ»
МО Украины*

MODERN APPROACHES TO COMPLEX TREATMENT PTSD IN PARTICIPANTS OF LOCAL COMBAT ACTIONS

Chernenko I.A.

*Psychiatric Clinic (with rooms for drug-addicted) of NMMCC “MMCH” of the Ministry
of Defense of Ukraine*

Резюме (Summary)

Автором в роботі проаналізовано світові сучасні підходи до комплексного лікування посттравматичного стресового розладу у учасників локальних бойових дій. Надано розвернутий аналіз клінічних протоколів (директив, керівних настанов) розроблених Американською психіатричною асоціацією (APA), Національним інститутом здоров'я і клінічної якості Сполученого Королівства (NICE), Міжнародного суспільства досліджень травматичного стресу (ISTSS), Інституту Медицини (IOM), Австралійської Національної ради з охорони здоров'я і медичних досліджень (ACPMH) і Департаменту по справах ветеранів і Міністерства оборони США (VA DoD). Завдяки застосуванню метода AGREE II [23] для оцінки придатності використання сучасних клінічних протоколів лікування ПТСР, зокрема у військовослужбовців, а також проведеного теоретико-інформаційного аналізу наукових даних мета-аналізів та систематичних оглядів наукових досліджень з питань терапії ПТСР. Автором розроблено та розкрито деякі рекомендації щодо впровадження комплексного лікування ПТСР у учасників локальних бойових дій.

Ключові слова: *посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), психотерапія,*

психофармакотерапія, ефективність, когнітивно-поведінкова терапія.

Автором в роботі проаналізовані всемирні сучасні підходи до комплексного лікування посттравматичного стресового розладу у учасників локальних бойових дій. Представлено розгорнутий аналіз клінічних протоколів (директив, керівних постановлень) розроблених Американської психіатричної асоціацією (APA), Національним інститутом здоров'я та клінічного якості Соединеного Королівства (NICE), Міжнародного товариства досліджень травматичного стресу (ISTSS), Інституту Медицини (IOM), Австралійського Національного ради з охорони здоров'я та медичним дослідженням (ACPMH) та Департаменту по справам ветеранів та Міністерства оборони США (VA, DoD). Завдяки використанню методу AGREE II [23] для оцінки придатності використання сучасних клінічних протоколів лікування ПТСР, зокрема у військовослужбовців, а також проведеного теоретико-інформаційного аналізу наукових даних мета-аналізів та систематичних оглядів наукових досліджень по питаннях терапії ПТСР. Автором розроблені та розкриті деякі рекомендації по впровадженню в Україні комплексного лікування ПТСР у учасників локальних бойових дій.

Ключові слова: *посттравматичне стресове розлад (ПТСР), психотерапія, психофармакотерапія, ефективність, когнітивно-поведінкова терапія.*

The author analyzes global modern approaches to the integrated treatment of post-traumatic stress disorder among participants in local hostilities. A comprehensive analysis of clinical protocols (guidelines, guidelines) developed by the American Psychiatric Association (APA), the United Kingdom National Institute for Health and Clinical Quality (NICE), the International Society for Traumatic Stress Research (ISTSS), the Institute of Medicine (IOM), the Australian Health and Medical Research (ACPMH) and the Department of Veterans Affairs and the US Department of Defense (VA, DoD). Thanks to the use of the AGREE II method [23] to assess the suitability of using modern clinical protocols for the treatment of PTSD, in particular among military personnel, as well as a theoretical information analysis of scientific data from meta-analyses and systematic reviews of research on PTSD therapy. The author has developed and disclosed some recommendations for the introduction in Ukraine of complex treatment of PTSD among participants in local hostilities.

Key words: *post-traumatic stress disorder (PTSD), psychotherapy, psychopharmacotherapy, effectiveness, cognitive-behavioral therapy.*

Актуальність

Сучасний період наукових досліджень стрес-асоційованих психічних порушень характеризується великим інтересом до аналізу ефективності та/або результативності терапії ПТСР — як найбільш виразної «кульмінації розвитку» відповіді на надмірний стрес у людини, яка супроводжується значними біопсихосоціальними наслідками.

Критеріями такої ефективності є

зменшення або редукція симптоматики ПТСР, коморбідних станів, інвалідизації, підвищення якості життя, а також підвищення резистентності до шкідливих, стресогенних умов праці (зокрема бойових дій) або повернення учасників локальних бойових дій (УЛБД) до виконання професійних обов'язків (у повному чи обмеженому обсязі).

У теперішній час у широкому дос-

тупі існує низка протоколів / клінічних рекомендацій / директив щодо лікування пацієнтів з постстресовими психічними розладами (ППР), зокрема ПТСР.

Серед них доцільно виділити клінічні протоколи / guidelines (директиви, керівні настанови) розроблені Американською психіатричною асоціацією (APA) (American Psychiatric Association), Національним інститутом здоров'я і клінічної якості Сполученого Королівства (NICE) (United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence), Міжнародного суспільства досліджень травматичного стресу (ISTSS) (International Society for Traumatic Stress Studies), Інститут Медицини (IOM) (Institute of Medicine), Австралійської Національної ради з охорони здоров'я і медичних досліджень (ACPMH) (Australian National Health and Medical Research Council і Департаменту по справах ветеранів і Міністерства оборони США (VA, DoD) (Department of Veterans Affairs and Department of Defense (VA, DoD) [3, 8, 9, 15, 22].

Однак можливість їх застосування у учасників локальних бойових дій (УЛБД) потребує окремого вивчення, так як і новітніх підходів до лікування ПТСР, викладених в сучасних наукових оглядах досліджень, мета-аналізах, що і лягло в основу даної роботи.

Мета дослідження - проаналізувати та оцінити сучасні підходи до лікування ПТСР і на цій основі визначити напрямки його терапії у учасників локальних бойових дій.

Матеріал та методи дослідження

Застосований метод AGREE II [23] для оцінки придатності використання сучасних клінічних протоколів лікування ПТСР, зокрема у військовослужбовців, а також проведений теоретико-інформаційний аналіз наукових даних мета-аналізів та систематичних оглядів наукових досліджень з питань терапії ПТСР.

Результати дослідження і їх обговорення

Перш за все, виходячи з мети дослідження, до його завдань не входило надання повної експертної оцінки якості існуючих клінічних рекомендацій (КР) з лікування гострої реакції на стрес (ГСР) та ПТСР.

Тому при аналізі прийнятності використання для терапії ПТСР в УЛБД КР, запропонованих NICE, APA, VA, DoD, ACPMH, нами розглянуті лише ті домени інструменту AGREE II і їх складові, які характеризували:

- а) цільову популяцію пацієнтів, фахівців;
- б) застосовність у межах системи закладів охорони здоров'я Міністерства оборони (МО) України;
- в) власне підходи до терапії, ретельність/доказовість їх розробки, чіткість викладення.

У цьому зв'язку, треба відмітити, що загальними рисами перелічених КР виявилися наступні.

Проаналізовані КР базуються на дослідженнях та розроблені для терапії ГСР та ПТСР переважно у цивільного населення (діти, підлітки, дорослі), тобто не враховують повною мірою потреби та особливості нашого цільового контингенту — професійних військовослужбовців.

Вказані КР призначені для використання фахівцями різних ланок надання медичної допомоги США, Британії, Австралії, але державні нормативи, що прийнятні у цих країнах, мають певні розбіжності, як поміж собою, так і порівняно з системою охорони здоров'я України. Крім того, законодавчо врегульовані ресурси та особливості психолого-психіатричної допомоги на рівні лікувальних закладів МО України відрізняються від таких, що застосовуються у закладах МОЗ України.

Розглянуті КР призначені для ліку-

вання населення, що постраждало внаслідок масових надзвичайних (екстремальних) ситуацій, катастроф, аварій тощо. Медико-соціальні наслідки перелічених суспільно небезпечних подій (СНП) (включно особливості ГСР, ПТСР) є відмінними від таких, що виникають при ситуаціях реальних бойових дій, зокрема сполучених з гібридною війною.

Якщо аналізувати провідні підходи до лікування ГСР, ПТСР, то в зазначених КР пропонується використання здебільше психотерапевтичних (ПТ) (або психологічних) втручань, при меншому значенні психофармакологічних (ПФ). А застосування окремих видів ПТ переважно ранньої, травмофокусованої, експозиційної когнітивно-поведінкової ПТ (КПТ) при стрес-асоційованих розладах психіки, у якості монотерапії, взагалі вважається за оптимальне, те що, переключається з даними більшої оглядів наукових досліджень [14, 20].

Інтерпретація причин послідовного підтвердження ефективності ПТ (здебільше КПТ), та відносної резистентності до ПФ постстресових психічних розладів (ППР), зокрема ПТСР, у вищевказаних КР, доступних мета-аналізах, систематичних оглядах наукових досліджень дозволила виділити наступні підстави.

По-перше, це обумовлено місцем ПТ в структурі надання психолого-психіатричної допомоги у світі. Кон'юнктура ринку медичних послуг у розвинутих країнах передбачає її широке застосування, зокрема КПТ при ПТСР, і, відповідно, актуалізує проведення наукових досліджень високого доказового рівня щодо ефективності використання таких методів.

Крім того, висококваліфіковані спеціалісти у сфері КПТ — рідкість у країнах, які розвиваються. Брак адекватних ресурсів, достатніх навичок ПТ лікування, перевищення попиту над пропозицією, особливо при масових небезпечних подіях [12, 13], характеризує су-

часний стан ПТ допомоги і в Україні. Так, при розрахунковій потребі приблизно на 45 тис. населення в країні фактично нараховується близько 480 лікарів-психотерапевтів (сертифікованих згідно чинним законодавством) [5, 13]. Незважаючи на сумні СНП (війна на Сході України), а також зусилля по підготовці таких спеціалістів, які, починаючи з 2009 року, здійснені фахівцями Інституту інтегративної КПТ (Institute IVT, Хессен, Німеччина), Інституту психології ім. Г.С. Костюка, Українського інституту КПТ (УИКПТ), в Україні до теперішнього часу відсутня необхідна кількість сертифікованих на рівні міжнародних стандартів КПТ-психотерапевтів. Зокрема, через таку обставину, як брак підтримки супервізування усіх підготовлених осіб, — тобто вони не є акредитованими тренерами ЕАВСТ [3].

Інша проблема полягає у не повністю встановлених механізмах формування ПТСР, що сприяє штучній дихотомії поглядів на вплив психосоціальних і біологічних чинників, на його розвиток та динаміку. Через безпосередній зв'язок ПТСР з травмою, значна кількість КПТ-фахівців (у розвинених країнах світу) розглядає ППР здебільшого як психологічну проблему.

Слід вказати, що така точка зору має достатньо змістовний сенс та ґрунтується на сучасній концепції нейропластичності ЦНС [1–3, 5, 13, 14, 20, 23] (у т.ч. метанейропластичності [17]), зокрема під впливом стресу [10] і навчання, а сама КПТ — на теоріях класичного (за І.П. Павловим) та інструментального (оперантного) обумовлювання (научіння) (за В.Ф. Скіннера, Е.Л. Торндіке) [6]. В світлі цих ідей, вельми вірогідною є дефініція ПТСР — як «навченої» реакції на надзвичайний стресовий подразник, а у психологічному, соціальному розумінні — як «розлад відновлення» після травми [21].

Сучасні досягнення нейробіології, а саме: припущення (але підтвержене

експериментами над тваринами і, у деяких випадках, сучасними даними нейровізуалізації мозку людини) про перевагу таламо-мигдалевих та таламо-гіпокампальних шляхів над таламо-кортикальними [11] при ПТСР, — призвело до думки про його спорідненість з емоційним навчанням (декларативною пам'яттю). Зазначене ініціювало широкий простір розробок терапевтичних впливів (переважно КПТ) на виникнення, елімінацію і реконсолідацію неадекватних відповідей/інтерпретацій стимулів, у тому числі таких, що віддалено нагадують травму у хворих на ПТСР [8], а також досліджень оцінки їх результативності, доказовості [14, 20].

Ці ж міркування дозволяють пояснити також випадки резистентності до ПФ при ПТСР.

Третьою підставою є доволі складний механізм реагування людини на стрес та його зміни при ППР. За сучасними даними, біологічні та нейробиологічні зсуви при ПТСР, які відмічаються на психофізіологічному рівні (надмірні вегетативні реакції, відсутність згасання нормальної реакції на стрес), знаходять власне відображення на нейротрансмітерному рівні (норадренергічна (підвищення рівню катехоламінів у сечі, МНРГ (метаболіту деградації норадреналіну), йохімбіну у плазмі крові, зниження активності MAO тромбоцитів, регуляції адренергічних рецепторів), серотонінергічна (зниження концентрації серотоніну), допамінергічна, опіоїдна (підвищення рівню ендогенних опіоїдів при стресі) вісі), а також призводять до змін у роботі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі (зниження рівнів глюкокортикоїдів (у спокої та при стресі), регуляції глюкокортикоїдних рецепторів, підвищення чутливості до дексаметозону), погіршують імунологічну відповідь, впливають на експресію генів (наприклад, зміни концентрації АКТ (RAC-альфа серін / треонін-протеїн кіназа) критичного медіатора для росту нейронів)

тощо. При цьому в останні роки саме збільшення рівню кортикостероїдів та, індуковане цим — глутамату (у противагу ГАМК) в пре- та фронтальній корі головного мозку вважають причиною стійкого ремоделювання нейронної архітектури при ПТСР [7, 9].

Враховуючи вказане, обмежений вплив ПФ при ПТСР обумовлений:

- мультимодальністю реагування організму на стрес, і його викривленням при ПТСР;
- невідповідністю таргетних мішеней ПФ впливу. Якщо вважати нормальну реакцію на стрес пристосувальною, а ПТСР — патологічними змінами цієї адаптації при надмірному травматичному стимулі, то традиційне призначення психофармакологічних препаратів афінних до модулюючих систем мозку (серотонін-, допамін-, норадреналін-, ГАМК-ергічна) уявляється суто симптоматичним, так як ці системи не модифікують «навчені» реакції або травматичний досвід (ТД) [8]. На відміну, наприклад, від ефективності ПФ при депресивному розладі, який характеризується порушеннями генетично детермінованого синтезу серотоніну [4].

У цьому сенсі психіатричними метафорами ПТСР можуть постати анорексія або залежність від психоактивних речовин (ПАР). Так, закріплення надмірно посиленіх нормальних реакцій на травматичну подію можна з певною мірою вподобати звичним відмовам від їжі (анорексія) або вживанню ПАР на тлі зростання толерантності (вживання ПАР зі шкідливими наслідками), які, до речі, теж доволі резистентні до лікування.

Четверта підстава полягає у тому, що більшість оглядів ПФ при ПТСР присвячена саме дослідженню ефективності селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС), і без застосування, за рідкісним виключенням, под-

війного-сліпого рандомізованого дослідження [16].

Наш емпіричний клінічний досвід терапії ПТСР у УЛБД в умовах АТО вказує на доцільність використання комплексу ПФ, ПТ і фізіотерапії при їх психосоціальної реабілітації, як з метою створення умов для підвищення результативності ПТ, так і для вибіркового, поточного, симптоматичного лікування проявів ПТСР. Слід сказати, що на теперішній час в доступній літературі відсутні контрольовані дослідження такої комбінації.

Треба додати, що симптоми ПТСР різною мірою редукуються під впливом різних класів психотропних ліків, у тому числі: бензодіазепінів, інгібіторів зворотнього захвату серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСН), трициклічних антидепресантів (ТЦА), інгібіторів MAO, карбонату літія, альфа-адренергічних блокаторів, антиконвульсантів (карбамазепіну), антипсихотичних засобів [12, 19, 24]. Тим не менше, використання інших груп фармакологічних препаратів досліджено не систематично, так як і комбінації лікарських засобів різних груп.

Крім того, треба пам'ятати, що сучасні психофармакологічні засоби, незважаючи на їх недосконалість, все ж таки роблять суттєвий стабілізуючий ефект на загальний рівень якості життя і соціалізації УЛБД з ПТСР. Це є доволі важливим результатом такого лікування.

Висновки

1. Розробка стандартів психолого-психіатричної допомоги та психосоціальної реабілітації для учасників локальних бойових дій в Україні повинна враховувати та ініціювати зміни державного регламенту її надання на основі сучасних наукових знань, технологічних досягнень, новітніх моделей.

2. Втілення міжнародних клінічних рекомендацій (протоколів, директив) щодо лікування постстресових психічних розладів в лікувальних закладах МО Ук-

раїни повинно враховувати: відмінності цільових популяцій (переважно цивільне населення), розбіжності у потребах військовослужбовців і цивільного населення, особливості медико-соціальних наслідків бойових дій в умовах гібридної війни, а також умови і ресурси надання медичної (психолого-психіатричної) допомоги в Україні.

3. Втілення суто психотерапевтичного підходу для лікування ПТСР в нашій країні є недоцільним через можливість виникнення штучної дихотомії психосоціальних та біологічних підходів до терапії стрес-асоційованих психічних розладів, що суперечить біопсихосоціальної концепції, прийнятій більшістю дослідників України. Іншими причинами є широкий емпіричний досвід ефективності застосування різних варіантів психофармакотерапії (а не суто СІЗЗС, ІЗЗСН), результативність сполучення психотерапевтичних та фізіотерапевтичних втручань на етапі психосоціальної реабілітації, а також брак сертифікованих фахівців (когнітивно-повідінкових психотерапевтів).

4. Конкретні клінічні процедури або курс лікування ПТСР в учасників локальних бойових дій повинні базуватися на комплексі психотерапевтичних, психофармакологічних, фізіотерапевтичних втручань (з урахуванням усіх клінічних даних в окремих випадках (індивідуалізація впливів, пацієнтцентрований підхід)) на відміну від рекомендованих суто психотерапевтичних заходів когнітивно-біхевіорального напрямку.

References / Література

1. Avedisova AS. Neuroplasticity and pathogenesis of depression: new data. *Psychiatrist and Psychopharmacology* 2004; 6: 6: 312-314. / Аведисова А.С. Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные. *Психиат и психофармакотер* 2004; 6: 6: 312-314.
2. Zhivolupov, S.A., Samartsev, I.N., Syroezhkin, F.A. The modern concept of neuroplasticity (theoretical aspects and practical sig-

- nificance). *Log Neurology and Psychiatry* 2013; 10: 102–108. / Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость). *Журн. неврологии и психиатрии* 2013; 10: 102–108.
3. Karachevsky AV. About learning cognitive-behavioral psychotherapy in Ukraine. *Bulletin of the Association of Psychiatrists of Ukraine*. 2013; 4: URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/36914 / Карачевский А.Б. Об обучении когнитивно-поведенческой психотерапии в Украине. *Вестник Ассоциации психиатров Украины*. 2013; 4: URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/36914
 4. Levada OA Neurobiology of depression: the serotonin system of the pulp. *Neuronews*. 2008; 1 (6): / Левада О.А. Нейробиология депрессии: серотониновая система мезга. *Neuronews*. 2008; 1 (6): URL: <http://neuronews.com.ua/ru/issue-article-70> / Neyrobiologiya-depressii-serotoninovaya-sistema-mozga#gsc.tab=0
 5. Mikhailov BV, Tabachnikov SI, Maruta N.O., Kryshchal V.V., Serdyuk O.I. Strategic ways of development of psychotherapy and medical psychology in Ukraine. *Ukrainian medical almanac (supplement)*. 2004; 7 (4): P. 99–102 / Михайлов Б.В., Табачников С.И., Марута Н.О., Криштал В.В., Сердюк О.И. Стратегічні шляхи розвитку психотерапії та медичної психології в Україні. *Український медичний альманах (додаток)*. 2004; 7 (4): С. 99–102.
 6. Fedorov AP. *Cognitive-behavioral psychotherapy*. St. Petersburg: Peter 2002: 352. / Федоров А. П. Когнитивно-поведенческая психотерапия. СПб: Питер 2002: 352.
 7. Frankov I.A. Life on the brink: social stress, trauma and psychopathology. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2017; 19 (2): 52–57. / Франкова И.А. Жизнь на грани: социальный стресс, травма и психопатология. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017; 19 (2): 52–57. (29th European college of neuropsychopharmacology congress materials review).
 8. Arieh Y. Shalev, M.D. Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) and Stress Related Disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2009 Sep; 32 (3): 687–704. doi: [10.1016/j.psc.2009.06.001] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746940/>
 9. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2005; 19: 567–596.
 10. Cotman C.V. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25: 295–301.
 11. Fishbane M.D. Wired to Connect: Neuroscience, Relationships, and Therapy Family Process. 2007; 46 (3): 395–412.
 12. Forbes D. et al. Australian guidelines for the treatment of adults with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007; 41 (8): 637–48.
 13. Ginger S. Psychotherapy, an Independent Profession: A European Challenge! Colloquium on the Status of Psychotherapy in Europe. Vienna, February 18th, 2010: URL: http://www.eftacim.org/doc_pdf/psychostatus.pdf.
 14. Hofmann SG, Smits JA Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr; 69 (4): 621–632.
 15. IOM: Committee on Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: An Assessment of the Evidence*. Washington, DC: The National Academies Press; 2008.
 16. Jonas DE, Cusack K, Forneris CA, Wilkins TM, Sonis J, Middleton JC, et al. Psychological and pharmacological treatments for adults with posttraumatic stress disorder (PTSD) Agency Healthcare Res Quality (AHRQ) 2013; 4 (1): 1–760.
 17. Martin S., Grimwood. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 649–711.
 18. NICE National Collaborating Centre for Mental Health. *The management of post traumatic stress disorder in primary and secondary care*. London, UK: National Institute for Clinical Excellence; 2005.
 19. Pae CU, Lim HK, Peindl K, Ajwani N, Ser-

- retti A, Patkar AA, et al. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008; 23 (1): 1–8.
20. Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J, Bisson JI. Systematic review and meta-analysis of multiple-session early interventions following traumatic events. *Am J Psychiatry.* 2009 Mar; 166 (3): 293–301.
21. Shalev AY. PTSD — a disorder of recovery? In: Kirmayer L, Lemelson R, Barad M, editors. *Understanding Trauma: Integrating biological clinical and cultural perspectives.* Cambridge University Press; 2007. pp. 207–223.
22. VA/DoDClinical PracticeGuideline for the Management of Posttraumatic StressDisorder and Acute StressDisorder. Version 3.0. 2017 URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/ptsd/VA-DoDPTSDCPGFinal01241>
23. Wiebke Hoffmann-Eßer, Ulrich Siering, Edmund A. M. Neugebauer, Anne Catharina Brockhaus, Ulrike Lampert, Michaela Eikermann (Hong-Liang Zhang, Editor) Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0174831. Published online 2017 Mar 30. doi: [10.1371/journal.pone.0174831]; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373625/>
24. Xue-Rong Miao, corresponding author Qian-Bo Chen, Kai Wei, Kun-Ming Tao, and Zhi-Jie Lu Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Mil Med Res.* 2018; 5: 32. doi: [10.1186/s40779-018-0179-0].

*Впервые поступила в редакцию 18.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.89-008.441+364.277+364.278.2+316: 332.122.316: 332.122

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525557>

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ НЕЗАВЕРШЕНИХ СУЇЦИДАЛЬНИХ СПРОБ СКОЄНИХ ПСИХІЧНО ЗДОРОВИМИ ОСОБАМИ ТА ОСОБАМИ З РІЗНИМИ ВИДАМИ ПСИХОПАТОЛОГІЇ

Будьонний П. В.

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»,
Лисичанська обласна психіатрична лікарня, м. Лисичанськ*

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ НЕЗАВЕРШЕННЫХ СУИЦИДАЛЬНЫХ ПОПЫТОК, СОВЕРШЕННЫХ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЫМИ ЛИЦАМИ И ЛИЦАМИ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ПСИХОПАТОЛОГИИ

Будённый П.В.

*ДЗ «Луганский государственный медицинский университет»,
Лисичанская областная психиатрическая больница, г. Лисичанск*

GENDER PECULIARITIES OF THE DYNAMICS OF THE UNFINISHED SUICIDAL ATTEMPTS OF PERFECT MENTAL HEALTHY PERSONS AND PERSONS WITH DIFFERENT TYPES OF PSYCHOPATOLOGY

Budonnyi P.V.

*State Institution "Lugansk State Medical University", Rubizhne
Lysychansk regional mental Hospital, Lysychansk,*

Резюме (Summary)

В роботі автором звернено увагу на проблему гендерних особливостей динаміки незавершених суїцидальних спроб скоєних психічно здоровими особами та особами з різними видами психопатологічних захворювань за період з 2006 по 2016 роки на тимчасово окупованій території України (Лисичанська область). Під час проведення дослідження було проаналізовано 15 тис. медичних карт стаціонарних хворих (ф.№003/о), які проходили лікування в довоєнний період 2006-2013 років в стаціонарних відділеннях Лисичанської обласної психіатричної лікарні, і 3,5 тисячі пацієнтів 2014-2016 року які були відібрані та клініко-анамнестично проаналізовані 409 і 208 (відповідно) випадків суїцидальної та аутоагресивної поведінки пацієнтів. Метою дослідження було визначення особливостей динаміки незавершених суїцидальних спроб як серед психічно здорового населення так і серед осіб які страждають від різних психопатологічних розладів особистості. За результатами дослідження встановлено, що і у чоловіків, і у жінок має місце тенденція до збільшення питомої ваги суїцидальних спроб, скоєних хворими на шизофренію. Особливо сильно ця тенденція проявляє себе у жінок протягом 2015-2016 рр.

Ключові слова: суїцидальні спроби, психічні розлади особистості, шизофренія, шизотипічні і маячні розлади, розлади психіки та поведінки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, розлади настрою, невротичні розлади, пов'язані зі стресом, і соматоформні розлади, розлади особистості та поведінки в зрілому віці, розумова відсталість.

В работе автор обращает внимание на проблему гендерных особенностей динамики незавершенных суицидальных попыток, совершенных психически здоровыми лицами и лицами с различными видами психопатологических заболеваний за период с 2006 по 2016 годы на временно оккупированной территории Украины (Лисичанская область). При проведении исследования было проанализировано 15 тыс. медицинских карт стационарных больных (ф. №003 / у), проходивших лечение в довоенный период 2006-2013 годов в стационарных отделениях Лисичанской областной психиатрической больницы, и 3,5 тысячи пациентов, в период 2014-2016 года, которые были отобраны и клинико-анамнестически проанализированы 409 и 208 (соответственно) случаев суицидального и аутоагрессивного поведения пациентов. Целью исследования было определение особенностей динамики незавершенных суицидальных попыток как среди психически здорового населения, так и среди лиц, страдающих от различных психопатологических расстройств личности. По результатам исследования установлено, что и у мужчин, и у женщин имеет место тенденция к увеличению удельного веса суицидальных попыток, совершенных больными шизофренией. Особенно сильно эта тенденция проявляет себя у женщин в течение 2015-2016 гг.

Ключевые слова: суицидальные попытки, психические расстройства личности, шизофрения, шизотипическое и бредовое расстройство, расстройства психики и поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ, расстройства настроения, невротические расстройства, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства, расстройства личности и поведения в зрелом возрасте, умственная отсталость.

In this paper, the author draws attention to the problem of gender-specific dynamics of incomplete suicidal attempts made by mentally healthy individuals and individuals with various types of psychopathological diseases from 2006 to 2016 in the temporarily occupied territory of Ukraine (Lysychansk region). During the study, 15 thousand medical records of inpatients (f. No. 003 / y) who were treated in the pre-war period 2006–2013 in the inpatient units of the Lysychansk Regional Psychiatric Hospital, and 3.5 thousand patients were analyzed in the period 2014–2016 409 and 208 (respectively) cases of suicidal and auto-aggressive behavior of patients were selected and clinico-anamnestic were analyzed. The aim of the study was to determine the peculiarities of the dynamics of incomplete suicidal attempts both among the mentally healthy population and among people suffering from various psychopathological personality disorders. According to the results of the study, it was established that both men and women tend to increase the proportion of suicidal attempts made by schizophrenic patients. Especially strongly this trend manifests itself in women during 2015–2016.

Key words: *suicidal attempts, mental personality disorders, schizophrenia, schizotypal and delusional disorders, mental and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances, mood disorders, neurotic disorders associated with stress, somatoform disorders, personality disorders and behaviors in adulthood, mental retardation.*

Актуальність

Психічне захворювання є одним з найважливіших факторів ризику суїцидальної поведінки [1–3]. Дані окремих досліджень показують, що до 90–95 % від загальної маси суїцидентів в момент скоєння спроби перебували в стані психічного розладу [5–6]. Якщо ці результати можуть бути узагальнені в ході мета-аналізу, то практично всі психічні розлади мають підвищений ризик самогубства, за винятком розумової відсталості і деменції [3–5]. Вивчення суїцидальної поведінки з урахуванням гендерних особливостей в умовах безпосередньої небезпеки для життя, що йде ззовні, дозволить поглянути на проблему під іншим кутом. Порівнюючи дані за ці періоди можна буде виключити ряд невідомих і визначити змінні, що надасть можливість розробити алгоритми профілактики суїцидальної поведінки у осіб які проживають на тимчасово окупованій території.

Матеріали та методи

В ході роботи, з 15000 медичних

карт стаціонарних хворих (ф. №003 / о), які проходили лікування в довоєнний період 2006–2013 років в стаціонарних відділеннях Лисичанської обласної психіатричної лікарні, і 3500 пацієнтів 2014–2016 року були відібрані та клініко-анамнестично проаналізовані 409 і 208 (відповідно) випадків суїцидальної та аутоагресивної поведінки пацієнтів.

При аналізі даних використовувався клініко-психопатологічний, епідеміологічний, соціально-демографічний метод і методи математичної статистики.

В ході роботи було проаналізовано весь спектр суїцидальної поведінки (СП) який включав в себе: суїцидальні думки, задуми, наміри та дії спрямовані на самоушкодження або самознищення, тобто всі внутрішні і зовнішні форми суїцидальної активності.

Мета дослідження

Вивчення гендерних особливостей динаміки незавершених суїцидальних спроб серед психічно здорових осіб та осіб які мають різноманітні психопато-

логічні розлади особистості у період з 2006 по 2016 рік на тимчасово окупованій території України (на прикладі м. - Лисичанськ).

Викладення основного матеріалу

В рамках проведеного дослідження після аналізу 15000 медичних карт стаціонарних хворих (ф. №003/о), які проходили лікування в довоєнний період 2006–2013 років в стаціонарних відділеннях Лисичанської обласної психіатричної лікарні, і 3500 пацієнтів 2014–2016 року було відібрано 379 осіб чоловічої статі (які склали 100 % вибірки) та 240 осіб жіночої статі (які склали 100 % вибірки) у віковій категорії від 18

до 54 років. Результати дослідження надано в таблиці 1.

За результатами дослідження встановлено, що серед умовно здорових чоловіків найбільша кількість незавершених суїцидальних спроб припадає на 2006 р. та 2008 р. по 35,29 % досліджених, дещо менший відсоток припадає на 2013 р. — 27,59 % досліджених та 2009 р. — 17,5 % досліджених. А серед умовно здорових жінок найбільша кількість незавершених суїцидальних спроб припадає на 2016 р. — 15,79 % досліджених, 2009 р. — 14,71 % досліджених, дещо менше однак майже однакова кількість припадає на 2015 р. та 2008 р. –12,9 %

Таблиця 1

Динаміка кількості незавершених суїцидальних спроб, скоєних психічно здоровими особами та особами з різною психопатологією протягом 2006-2016 рр.

Роки	Кількість випадків															
	Абсолютні величини, випадки							Відносні величини, %								
	у зд.*	У хворих з різною психопатологією						у зд.*	Хворі з різною психопатологією							
F0		F1	F2	F3	F4	F6	F7		F0	F1	F2	F3	F4	F6	F7	
Чоловіки																
2006	6	1	6	0	1	0	2	1	35,29	5,88	35,29	0	5,88	0	11,76	5,88
2007	5	4	9	2	2	0	3	1	19,23	15,38	34,62	7,69	7,69	0	11,54	3,85
2008	12	4	8	2	5	0	3	0	35,29	11,76	23,53	5,88	14,71	0	8,82	0
2009	7	1	9	5	8	0	7	3	17,5	2,5	22,5	12,5	20	0	17,5	7,5
2010	12	0	8	6	8	2	11	1	25	0	16,67	12,5	16,67	4,17	22,92	2,08
2011	4	3	6	5	3	0	8	1	13,33	10	20	16,67	10	0	26,67	3,33
2012	5	2	8	8	3	2	6	0	14,71	5,88	23,53	23,53	8,82	5,88	17,65	0
2013	8	5	4	4	2	0	6	0	27,59	17,24	13,79	13,79	6,9	0	20,69	0
2014	4	2	8	10	5	0	4	3	11,11	5,56	22,22	27,78	13,89	0	11,11	8,33
2015	3	7	9	10	1	0	3	0	9,09	21,21	27,27	30,3	3,03	0	9,09	0
2016	8	5	10	16	2	0	10	1	15,38	9,62	19,23	30,77	3,85	0	19,23	1,92
2006-2016	74	34	85	68	40	4	63	11	-	-	-	-	-	-	-	-
Жінки																
2006	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0
2007	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0
2008	1	0	1	2	2	2	0	0	12,5	0	12,5	25	25	25	0	0
2009	5	4	6	9	7	3	0	0	14,71	11,76	17,65	26,47	20,59	8,82	0	0
2010	2	1	3	7	8	3	1	0	8	4	12	28	32	12	4	0
2011	2	1	2	7	14	0	1	0	7,41	3,7	7,41	25,93	51,85	0	3,7	0
2012	3	4	5	8	6	0	4	2	9,38	12,5	15,63	25	18,75	0	12,5	6,25
2013	4	4	3	7	4	1	1	1	16	16	12	28	16	4	4	4
2014	4	5	7	12	5	2	2	0	10,81	13,51	18,92	32,43	13,51	5,41	5,41	0
2015	4	2	4	15	3	1	2	0	12,9	6,45	12,9	48,39	9,68	3,23	6,45	0
2016	3	0	2	9	5	0	0	0	15,79	0	10,53	47,37	26,32	0	0	0
2006-2016	28	21	33	77	55	12	11	3	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка: У зд. — умовно здорові, особи які не мають психопатологічних розладів особистості; F0 — органічні, включаючи симптоматичні, психічні розлади; F1 — розлади психіки та поведінки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин; F2 — шизофренія, шизотипічні і маячні розлади; F3 — розлади настрою (афективні розлади); F4 — невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні розлади; F6 — розлади особистості та поведінки в зрілому віці; F7 — розумова відсталість.

та 12,5 % відповідно. Якщо порівнювати загальну тенденцію можливо зазначити, що у 2006 р незавершених суїцидальних спроб серед умовно здорових чоловіків склала 35,29 %, а серед жінок в цей період не виявлено жодної спроби, так як і у 2007 р. серед чоловік зафіксовано 19,23 %, а у жінок жодної. У 2008 р. різниця між відносними величинами незавершених суїцидальних спроб між чоловіками та жінками склала 22,79 %, а у 2013 р. –11,59 %. Також слід вказати, що у 2015 р. та 2016 р. вектор суїцидальної тенденції з чоловіків пере-

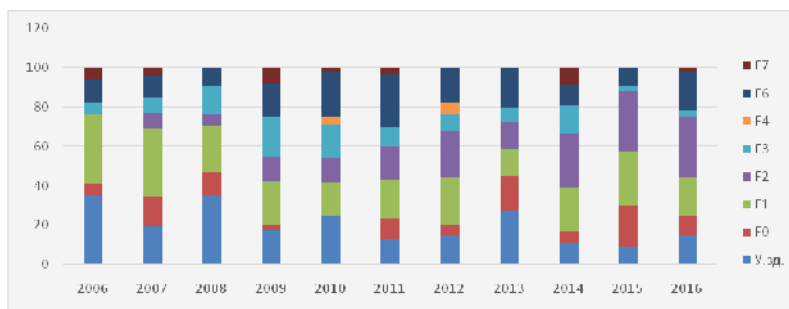


Рис. 1 Динаміка кількості суїцидальних спроб, скоєних чоловіками з різними видами психопатології та умовно здоровими у відносних величинах

Примітка: за 100 % прийнята загальна кількість спроб в поточному році (періоді); У.зд. — умовно здорові, особи які не мають психопатологічних розладів особистості; F0 — органічні, включаючи симптоматичні, психічні розлади; F1 — розлади психіки та поведінки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин; F2 — шизофренія, шизотипічні і маячні розлади; F3 — розлади настрою (афективні розлади); F4 — невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні розлади; F6 — розлади особистості та поведінки в зрілому віці; F7 — розумова відсталість.

міщується на жінок, так у 2015 р. скоєних жінками незавершених суїцидальних спроб було на 3,81 % більше ніж серед чоловіків, а у 2016 р на 0,41 %.

За результатами аналізу отриманих даних серед досліджених чоловіків які мають різноманітні психопатологічні розлади особистості встановлено (рис. 1), що найбільша кількість суїцидальних спроб припадає на 2006 р. та на 2007 р. 35,3 % та 34,6 % відповідно всі вони мають розлади психіки та поведінки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, майже на 5 % менше максимальної кількості суїцидальних спроб припадає на 2015 р. та 2016 р. — 30,3 % та 30,8 % відповідно, але в ці роки дані випадки суїцидальної поведінки зафіксовані серед чоловіків які страждають від шизофренії, шизотипічної маячні.

Слід вказати на те, що у 2015 р. також спостерігаються великі відсотки суїцидальних спроб, серед чоловіків які хворіють на розлади психіки та поведінки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин — 27,3 % досліджених, а також 21,5 % досліджених які скоювали суїцидальну спробу при органічних розладах, що включають симптоматичні, психічні розлади.

У 2010 р. та 2011 р. спостерігається високий відсоток суїцидальної поведінки серед чоловіків які страждають від розладів особистості та поведінки в зрілому віці по 22,9 % та 26,7 % досліджених відповідно.

У 2012 р. максимальні показники серед суїцидальних спроб зафіксовано серед чоловіків, які страждають від роз-

ладів психіки та поведінки, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин та шизофренії й шизотипічної маячні по 23,5 % досліджених.

У 2014 р. максимальні показники зафіксовано, серед чоловіків, які страждають від шизофренії й шизотипічної маячні розладів психіки та поведінки пов'язаної із вживанням психоактивних речовин 27,8 % та 22,2 % досліджених відповідно.

Слід зазначити, що не виявлено жодної суїцидальної спроби серед чоловіків у 2006 р. які б страждали на шизофренію та шизотипічну маячню. Також, не зафіксовано жодної суїцидальної спроби серед чоловіків які страждали б невротичними розладами, пов'язаним зі стресом і соматоформними розладами з 2006 р. по 2009 р., 2011 р. та 2013–2016 рр., отже, можливо констатувати, що даний тип психічного розладу не провокує суїцидальної поведінки та не властив особам чоловічої статі. Також, жодної суїцидальної спроби не було зафіксовано серед чоловіків, які страждають від розумової відсталості у 2008 р., 2012 р., 2013 р., 2015 р.

Проаналізувавши профіль суїцидальних спроб серед осіб чоловічої статі, які мають певні психопатологічні

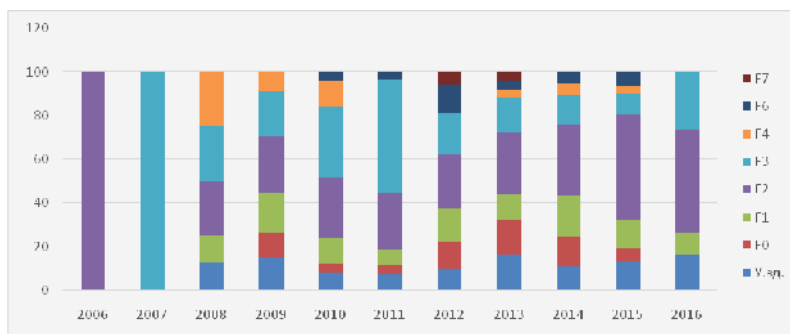


Рис. 2. Динаміка кількості суїцидальних спроб скоєних жінками з різними видами психопатології та умовно здоровими у відносних величинах

Примітка: за 100 % прийнята загальна кількість спроб в поточному році (періоді); У.зд. — умовно здорові, особи які не мають психопатологічних розладів особистості; F0 — органічні, включаючи симптоматичні, психічні розлади; F1 — розлади психіки та поведінки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин; F2 — шизофренія, шизотипічні і маячні розлади; F3 — розлади настрою (афективні розлади); F4 — невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні розлади; F6 — розлади особистості та поведінки в зрілому віці; F7 — розумова відсталість.

розлади особистості, за період з 2006 р. по 2016 р., слід зазначити, що найбільша кількість суїцидальних спроб скоюється при розладах психіки та поведінки, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин та при шизофренії, шизотипічній маячні, а також при розладах особистості та поведінки в зрілому віці.

При порівнянні мирного періоду з 2006 р. по 2013 р. з періодом ведення бойових дій, слід зауважити, що найбільш характерними психопатологічними розладами при яких скоювались суїцидальні спроби були: F1– розлади психіки та поведінки; F2 — шизофренія, шизотипічні і маячні розлади; F6 — розлади особистості та поведінки в зрілому віці. Під час ведення бойових дій на сході України з 2014 р. по 2016 р. найбільш характерними психопатологічними розладами особистості при яких чоловіки роби суїцидальні спроби були: F0– органічні, включаючи симптоматичні, психічні розлади; F1– розлади психіки та поведінки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин; F2 — шизофренія, шизотипічні та маячні розлади. Слід також,вказати на виявлену тенденцію, що в мирний час (2006–2013 рр.) найбільша кількість суїцидаль-

них спроб припадає на умовно здорових чоловіків і чоловіків, які страждають від розладів психіки та поведінки, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин. А під час бойових дій (2014–2016 рр.) вектор суїцидальних спроб змінюється в сторону психопатологічних розладів (F0; F1; F2).

На наступному етапі дослідження, ми проаналізували

профіль суїцидальних спроб серед умовно здорових жінок та жінок які страждають від різноманітних психопатологічних розладів (рис. 2).

За результатами дослідження скоєння суїцидальних спроб серед умовно здорових осіб жіночої статі встановлено, що найбільша кількість спроб припадає на період ведення бойових дій 2015 р. та 2016 р. — 12,9 % та 15,8 % досліджених відповідно. У мирний час з 2006 р. по 2013 р. найбільша кількість суїцидальних спроб скоєних даною категорію жінок припадає на 2008 р. та 2009 р. — 12,5 % та 14,7 % досліджених відповідно. Не зафіксовано жодної суїцидальної спроби серед умовно здорових жінок у 2006 р. та 2007 р.

При аналізі профілю скоєних суїцидальних спроб серед жінок, які страждають на різноманітні психопатологічні розлади в період з 2006 р. по 2016 р. встановлено, що у 2006 р. та 2007 р. було зафіксовано по одній суїцидальній спробі серед жінок, які страждали від шизофренії, шизотипічної маячні та від розладу настрою (афективного розладу).

У 2008 р. зафіксовано по 25 % суїцидальних спроб серед жінок які страж-

дали від шизофренії, розладів настрою та невротичних розладів, пов'язаних зі стресом і соматоформними розладами.

У 2009 р. високі показники суїцидальних спроб зафіксовано, серед жінок, які хворіють на шизофренію — 26,5 % досліджених, розлади настрою — 20,6 % досліджених, а також 17,7 % досліджених, які мали розлади психіки та поведінки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин.

У 2010 р. максимальні показники суїцидальних спроб серед осіб жіночої статі, які страждають від психопатологічних розладів особистості, зафіксовано серед хворих на розлади настрою — 32 % досліджених, 28 % досліджених страждали від шизофренії та 12 % досліджених, які скоювали суїцидальні спроби при невротичному розладі, пов'язаному зі стресом і соматоформними розладами.

У 2011 р. найбільша кількість суїцидальних спроб була зафіксована серед жінок, які мали розлади настрою — 51,9 % досліджених (слід зазначити, що це один із максимальних показників який було виявлено під час аналізу). Друге місце в цей рік посіли суїцидальні спроби серед жінок, які страждали від шизофренії та шизотипічної маячні — 25,9 % досліджених.

У 2012 р. та 2013 р. максимальні показники суїцидальних спроб виявлені серед жінок, які страждають від шизофренії (25 % та 28 % відповідно) та від розладів настрою (18,8 % та 16 % відповідно).

Під час ведення бойових дій (20014-2016 рр.) найбільша кількість суїцидальних спроб була виявлена серед осіб жіночої статі, які страждають від шизофренії та шизотипічної маячні — 32,4 %, 48,4 %, 47,4 % досліджених відповідно, слід вказати, що це є й одними із максимальних показників, взагалі, за період від 2006 р. по 2016 р.

Майже у двічі менше, показники зафіксовані у 2016 р. серед жінок, які страждали від невротичних розладів пов'язаних зі стресом і соматоформними розладами — 26,3 % досліджених. А в 2014 р. значна кількість суїцидальних спроб зафіксована, серед жінок, які мали розлади психіки та поведінки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин — 18,9 % досліджених.

Необхідно зазначити, що було виявлено тенденцію до відсутності суїцидальних спроб, серед осіб жіночої статі, які страждають від розумової відсталості по 0 % у період з 2006 р. по 2011 р. та з 2014 р. по 2016 р.. Також, невиявлено жодної суїцидальної спроби, серед жінок, які хворі на розлади особистості та поведінки в зрілому віці, у період з 2006 р. по 2009 р. та у 2016 р. Не виявлено, суїцидальних спроб серед жінок, які страждають невротичними та пов'язаними зі стресом і соматоформними розладами у періоди: 2006–2007 рр., 2011-2012 рр. та у 2016 р. У 2006–2008 рр. та 2016 р. не виявлено, жодної суїцидальної спроби, серед осіб жіночої статі, які мали органічні, включаючи симптоматичні, психічні розлади.

Висновки

Таким чином, проаналізувавши профілі суїцидальних спроб серед чоловіків та жінок, які проживають на тимчасово окуповані території у подовж періоду з 2006 р по 2016 р., можна зазначити, що має місце тенденція до збільшення питомої ваги суїцидальних спроб, скоєних хворими на шизофренію. Особливо сильно дана тенденція проявляє себе у жінок протягом 2015–2016 рр. У жінок (на відміну від чоловіків) останніми роками серед осіб, що скоюють суїцидальні спроби, зникли особи з розладами: F0, F4, F6 та F7.

Спільним для чоловіків та жінок є неухильне збільшення питомої ваги хворих на шизофренію, і зменшення —

хворих з розладами психіки та поведінки, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин.

Відмінним є все інше. У чоловіків з плином часу зменшувалась питома вага серед суїцидентів, питома вага здорових осіб, в той час як у жінок вона зростає. Окрім того, у чоловіків зростала питома вага розладі особистості, в той час як у жінок вона спочатку трохи зросла, а потім взагалі зникла.

Література

1. Андрейко М. Ф., Шатайло Н. А. Некоторые психологические особенности мотивации суицидального поведения // Медицинские исследования. — 2001. — Т. 1, вып. 1. — С. 108–109.
2. Зеленская Е. А. Современный взгляд на проблему комплексной терапии психогенных депрессий, сопровождающихся суицидальным поведением /Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 2015: тези доповідей. — м. Харків, 2015. — С. 358-359.
3. Юрьева Л. Н. Клиническая суицидология: Монография. — Днепропетровск: Пороги, 2006. — 472 с.
4. Osborn D., Gus L., Nazareth I. Suicide and severe mental illnesses. Cohort study within the UK general practice research database / D. Osborn, L. Gus, I. Nazareth // Schizophrenia research. — 2008. — P. 134–138
5. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. // Br J Psychiatry. — 1997.- P 205 — 228

References:

1. Andreiko M. F, Shatailo N. A. Some psychological characteristics of the motivation of suicidal behavior // Medical studies. — 2001. — V. 1, no. 1. — pp. 108–109.
2. Zelenskaya Ye. A A modern view on the problem of complex therapy of psychogenic depression, accompanied by suicidal behavior / Collection of abstracts of the inter-university conference of young scientists “Medicine of the third millennium”, Kharkiv, 2015: abstracts of reports. — Kharkiv, 2015. — P. 358 — 359.
3. . Yurieva L. N. Clinical suicidology: Monograph. — Dnepropetrovsk: Porogy (Thresholds), 2006. — 472 p.
4. Osborn D., Gus L., Nazareth I. Suicide and severe mental illnesses. Cohort study within the UK general practice research database / D. Osborn, L. Gus, I. Nazareth // Schizophrenia research. — 2008. — P. 134–138
5. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. // Br J Psychiatry. — 1997.- P 205 — 228

*Впервые поступила в редакцию 12.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.12-008.331.1:616.36-003.826:616.151.5

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2526936>

**СТАН П ЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ПОЄДНАНОЮ З
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА
ОЖИРІННЯМ**

Баженова Н.М.

1 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

2 Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2 Філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця», м. Київ, dr.bazhenova@gmail.com

**СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСВУЮЩЕЙ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И
ОЖИРЕНИЕМ**

Баженова Н.М.

1 Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

2 Киевская клиническая больница на железнодорожном транспорте №2 Филиала «Центр здравоохранения» Публичного акционерного общества «Украинская железная дорога», г. Киев, dr.bazhenova@gmail.com

**PLASMA HEMOSTASIS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH
CONCOMITANT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND
OBESITY**

Bazhenova N.M.

1 Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

2 Kyiv Railway Clinical Hospital #2 of branch "Health center" of the Public Joint Stock Company "Ukrainian Railway", Kyiv, dr.bazhenova@gmail.com

Резюме (Summary)

Актуальність. Ожиріння, гіпертонічна хвороба (ГХ), атеросклероз і цукровий діабет сприяють формуванню розвитку несприятливих цереброваскулярних подій. З розповсюдженістю ожиріння тісно пов'язана поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). *Мета.* Визначити стан плазмового гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням. *Матеріали і методи.* Проведено обстеження 150 пацієнтів. Групи пацієнтів: I - 50 хворих на ГХ II стадії, II - 48 пацієнт з НАЖХП без ГХ, III група – 52 пацієнт, у яких виявлена ГХ II стадії з супутньою НАЖХП. *Результати.* При порівнянні груп хворих з контрольною когортою значення ПТЧ виявлені лише в групі пацієнтів з НАЖХП – зниження на 12,2% ($p < 0,01$). АЧТЧ знижується при поєднанні НАЖХП з ГХ на 13,6% ($p < 0,05$). Кількість фібриногену зростає в групі НАЖХП, поєднаній з ГХ – на 39,8% ($p < 0,001$). Рівні РФМК значно зростають

в усіх групах пацієнтів: у пацієнтів з ГХ – в 4,9 рази ($p < 0,001$), з НАЖХП – в 3 рази ($p < 0,001$), в групі НАЖХП+ГХ – в 5,3 рази ($p < 0,001$). Час утворення згустку при проведенні ехітоксового тесту вкорочується при НАЖХП на 13,6% ($p < 0,001$). Час коагуляції при проведенні лебетоксового тесту зменшується в усіх групах хворих: у пацієнтів з ГХ – на 11,9% ($p < 0,001$), у пацієнтів з НАЖХП – на 11,6% ($p < 0,01$), при НАЖХП, поєднаній з ГХ – на 20% ($p < 0,001$). Анцистроновий тест прискорюється при поєднанні НАЖХП та ГХ – на 20,6% ($p < 0,001$). Спостерігається достовірне зниження рівня АТІІІ на 12,5% ($p < 0,05$). Рівень ПС в групі НАЖХП+ГХ знижується на 15,7% ($p < 0,01$). Подовження часу ХЗФ в усіх групах порівняно з контролем: в групі ГХ – на 58% ($p < 0,001$), в групі НАЖХП – на 75% ($p < 0,001$), в групі НАЖХП+ГХ – в 2,3 рази ($p < 0,001$). Рівень ПГ знижується при НАЖХП+ГХ – на 15,5% ($p < 0,001$). Висновки. У пацієнтів з ГХ, поєднаною з НАЖХП виснаження антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу на фоні активації коагулянтної ланки гемостазу, свідчать про наявність протромбогенних змін, тому коморбідний перебіг ГХ та НАЖХП можна вважати фактором тромбофілічних змін гемостазу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП); плазмовий гемостаз; фібриноліз; коагуляційний гемостаз; гіпертонічна хвороба; ожиріння.

Актуальность. Ожирение, гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз и сахарный диабет способствуют формированию развития неблагоприятных цереброваскулярных событий. С распространенностью ожирения тесно связана распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖЮП). Цель. Определить состояние плазменного гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением. *Материалы и методы.* Проведено обследование 150 пациентов. Группы пациентов: I - 50 больных ГБ II стадии, II - 48 пациент с НАЖБП без ГБ, III группа - 52 пациента, у которых обнаружена ГБ II стадии с сопутствующей НАЖХП. *Результаты.* При сравнении групп больных с контрольной когортой значение ПТВ обнаружены только в группе пациентов с НАЖБП - снижение на 12,2% ($p < 0,01$). АЧТВ снижается при сочетании НАЖБП с ГБ на 13,6% ($p < 0,05$). Количество фибриногена растет в группе НАЖБП, сочетанной с ГБ - на 39,8% ($p < 0,001$). Уровни РФМК значительно возрастают во всех группах пациентов: у пациентов с ГБ - в 4,9 раза ($p < 0,001$), с НАЖБП - в 3 раза ($p < 0,001$), в группе НАЖБП + ГБ - в 5,3 раза ($p < 0,001$). Время образования сгустка при проведении эхитоксового теста укорачивается при НАЖБП на 13,6% ($p < 0,001$). Время коагуляции при проведении лебетоксового теста уменьшается во всех группах больных: у пациентов с ГБ - на 11,9% ($p < 0,001$), у пациентов с НАЖБП - на 11,6% ($p < 0,01$), при НАЖБП, сочетанной с ГБ - на 20% ($p < 0,001$). Анцистроновий тест ускоряется при сочетании НАЖБП и ГБ - на 20,6% ($p < 0,001$). Наблюдается достоверное снижение уровня АТ ІІІ на 12,5% ($p < 0,05$). Уровень ПС в группе НАЖХП + ГБ снижается на 15,7% ($p < 0,01$). Удлинение времени ХЗФ во всех группах по сравнению с контролем: в группе ГБ - на 58% ($p < 0,001$), в группе НАЖБП - на 75% ($p < 0,001$), в группе НАЖХП + ГБ - в 2,3 раза ($p < 0,001$). Уровень ПГ снижается при НАЖБП + ГБ - на 15,5% ($p < 0,001$). Выводы. У пациентов с ГБ с сопутствующей НАЖБП истощение антикоагулянтного и фибринолитического потенциала на фоне активации коагулянтного звена гемостаза, свидетельствует о наличии протромбогенных изменений, поэтому коморбидное течение ГБ и НАЖБП можно считать фактором

тромбофилических изменений гемостаза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) плазменный гемостаз; фибринолиз; коагуляционный гемостаз; гипертоническая болезнь; ожирение.

Background. Obesity, hypertension (HT), atherosclerosis, and diabetes mellitus contribute to the development of adverse cerebrovascular events. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease is closely related to the prevalence of obesity. *Aim.* To determine the state of plasma hemostasis in patients with hypertension and concomitant non-alcoholic fatty liver disease and obesity. *Materials and methods.* 150 patients were examined. *Groups of patients:* I - 50 patients with stage II HT, II - 48 patients with NAFLD without HT, group III - 52 patients who have stage II HT and concomitant NAFLD. *Results.* Comparing groups of patients with the control cohort demonstrate decrease of PTT value of 12.2% ($p < 0.01$) in the group of patients with NAFLD. APTT decreases with a combination of NAFLD and HT by 13.6% ($p < 0.05$). The amount of fibrinogen grows in the NAFLD group combined with HT — by 39.8% ($p < 0.001$). SFMC levels significantly increase in all groups of patients: in patients with HT - 4.9 times ($p < 0.001$), with NAFLD - 3 times ($p < 0.001$), in the NAFLD + HT group - 5.3 times ($p < 0.001$). The time of the formation of a clot during the Echitox test is shortened with NAFLD by 13.6% ($p < 0.001$). The coagulation time during the Lebetox test is reduced in all groups of patients: in patients with hypertension - by 11.9% ($p < 0.001$), in patients with NAFLD - by 11.6% ($p < 0.01$), with NAFLD, combined with HT - by 20% ($p < 0.001$). The Ancistronium test is accelerated with a combination of NAFLD and HT - by 20.6% ($p < 0.001$). There is a significant decrease in the level of AT III by 12.5% ($p < 0.05$). The level of PC in the NAFLD + HT group is reduced by 15.7% ($p < 0.01$). The lengthening of the HDF time in all groups compared with the control: in the HT group - by 58% ($p < 0.001$), in the NAFLD group - by 75% ($p < 0.001$), in the NAFLD + HT group - 2.3 times ($p < 0.001$). The plasminogen level decreases with NAFLD + HT - by 15.5% ($p < 0.001$). *Conclusion.* In patients with hypertension with concomitant NAFLD, depletion of anticoagulant and fibrinolytic potential against the background of activation of coagulant hemostasis, indicates the presence of prothrombogenic changes, therefore, comorbid course of hypertension and NAFLD can be considered as a factor of thrombophilic changes of hemostasis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); plasma hemostasis; fibrinolysis; coagulation; hypertension; obesity.

Вступ

Ожиріння, гіпертонічна хвороба (ГХ), атеросклероз і цукровий діабет (ЦД) сприяють формуванню судинної дисфункції з наступним розвитком несприятливих цереброваскулярних подій в подальшому [1], враховуючи, що глобальні показники поширення ожиріння майже потроїлися з 1975 року [2], актуальність даної проблеми не залишає сумнівів. Найбільш поширеними супутніми захворюваннями ожиріння серед

чоловіків є НАЖХП, дисліпідемія і ГХ і, тоді як у жінок – дисліпідемія, НАЖХП і біль в суглобах [3]. Ожиріння асоціюється з більш високим артеріальним тиском та з підвищеним рівнем ангіотензину II. Ожиріння погіршує перебіг ГХ та збільшує ризик серцево-судинних захворювань, одним із механізмів такого впливу є дисбаланс в ренін-ангіотензиновій системі [4].

З розповсюдженістю ожиріння

тісно пов'язана поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), так як дані захворювання мають спільні механізми ініціювання патогенетичних процесів, включаючи неспецифічне запалення, яке призводить до збільшення експресії прозапальних цитокінів, посилення окислювального стресу як за рахунок збільшення виробництва активних форм кисню, так і за рахунок зниження активності поглинаючих ферментів.

На сьогодні НАЖХП є основною причиною захворювань печінки у всьому світі. В 2016 році Younossi Z. з співавт. була оцінена глобальна поширеність НАЖХП у світі, яка становила 25,24% [5]. НАЖХП включає широкий спектр захворювань печінки: від простого стеатозу до безалкогольного стеатогепатиту і розширеного фіброзу печінки. НАЖХП визнана печінковим проявом метаболічного синдрому, пов'язаного з резистентністю до інсуліну [8]. Метаболічні супутні захворювання, пов'язані з НАЖХП, включають ожиріння 51,34%, цукровий діабет 2 типу 22,51%, гіперліпідемію 69,16%, метаболічний синдром 42,54% та гіпертонічну хворобу 39,34% [5]. В 2017 році проводилося порівняльне дослідження алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки, так як вони мають подібні гістологічні особливості [6]. У цьому дослідженні порівнювали зв'язок двох типів жирової хвороби печінки з ГХ, ЦД і дисліпідемією. Виявлено, що старший вік і вищий індекс маси тіла є значущими факторами, пов'язаними з ГХ, тоді як з ЦД та дисліпідемією сильніший зв'язок прослідковується при неалкогольному ураженні печінки, ніж при алкогольному, що підтверджує спільні метаболічні механізми НАЖХП, ЦД та дисліпідемії. У 2018 році Oikonomou D. з співавт. проаналізували зв'язок НАЖХП з ГХ незалежно від інших компонентів метаболічного синдрому, таких як ожиріння і цукровий діабет [7]. Виявлено, що

НАЖХП асоціюється з вперше виявленою ГХ, водночас підвищений АТ пов'язаний з розвитком жирової хвороби печінки і подальшою прогресією фіброзу. Інсулінорезистентність і активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи можуть забезпечувати потенційні патофізіологічні зв'язки між цими клінічними одиницями. Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи було досліджені при НАЖХП, їх використання створювало сприятливий профіль, зменшуючи резистентність інсуліну і прогресію фіброзу [7]. Результати даного дослідження підтверджують наявність кардіометаболічних зв'язків між НАЖХП та ГХ.

Тому НАЖХП слід розглядати не тільки як захворювання печінки, а й як ранній медіатор серцево-судинних захворювань, ЦД 2 типу, ожиріння і дисліпідемії. НАЖХП широко поширена серед населення в цілому і пов'язана зі збільшенням серцево-судинної захворюваності та смертності [8]. Основні механізми і патогенез зростання кардіоваскулярної захворюваності і смертності при НАЖХП ще не до кінця зрозумілі. Тому ми звертаємо нашу увагу на вивчення наявності тромбогенних передумов в крові при поєднанні НАЖХП з одним з найбільш розповсюджених захворювань серцево-судинної системи – ГХ.

Обґрунтування

Ampuero J. з співавт. визначили вплив метаболічного статусу при ожирінні на наслідки, пов'язані з НАЖХП. Метаболічно «нездоровий» статус (несприятливий метаболічний стан) при ожирінні мав більший вплив на розвиток неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу печінки, дисфункцію нирок та на атерогенний профіль ліпідного складу крові, ніж ожиріння без ознак метаболічних порушень. Однак метаболічно «здорове» ожиріння не було повним здоровим станом у таких хворих, що

вимагає зосередження уваги на додаткових обстеженнях пацієнтів з ожирінням [9].

І надмірна вага, і ожиріння пов'язані з високою серцево-судинною захворюваністю та смертністю. Orenes-Pinero E. з співавт. досліджували вплив ожиріння на процеси запалення, фібринолізу та коагуляції, визначаючи рівень фібриногену, D-димеру, фактору Вілебранда, тканинного інгібітору активатора плазміногену та С-реактивного білку. Виявлено, що високий індекс маси тіла (ІМТ) є загальним проявом у групах з високим ризиком серцево-судинних захворювань, а пацієнти з підвищеним показником ІМТ продемонстрували проатерогенний ліпідний профіль, а також прозапальний і протромботичний стан та патологічні фібринолітичні показники [10]. Але безпосередньо вплив поєданого перебігу НАЖХП та ГХ на фоні ожиріння на стан коагуляційної ланки гемостазу не вивчався.

Мета

Визначити стан плазмового гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням

Матеріали і методи

Проведено обстеження 150 пацієнтів (64 чоловіків і 86 жінок) на базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» в період з 2015-2018 рр.. Середній вік пацієнтів $58,7 \pm 8,6$ років. Було виділено три групи пацієнтів: I - 50 хворих на ГХ II стадії, II - 48 пацієнт з НАЖХП без ГХ, III група – 52 пацієнт, у яких виявлена ГХ II стадії з супутньою НАЖХП. Всі пацієнти мали I-III ступінь ожиріння. Групу контролю склали 15 практично здорових осіб співставних за віком і статтю. Хворим проводили загальноклінічні дослідження; для верифікації НАЖХП - ультразвукове дослід-

ження органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію.

Для досягнення поставленої мети проводилося вивчення антикоагулянтної, фібринолітичної та коагуляційної ланок плазмового гемостазу спеціальними лабораторними дослідженнями.

Вивчали коагуляційну активність крові за допомогою визначення протромбінового часу (ПТЧ), міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), фібриногену (ФГ) та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), а також за допомогою високоспецифічних отрут змій – ехітоксовий тест, лебетоксовий тест, анцистроновий тест. Вивчали фібринолітичну активність крові шляхом визначення Хагеман (XII-a)-залежного фібринолізу (ХЗФ) і плазміногену (ПГ), та стан антикоагулянтної ланки гемостазу за допомогою аналізу протеїну С (ПС) та антитромбіну III (АТ III). Статистична обробка даних проводилася з використанням статистичного пакета Portable Statistica 10, StatSoft, Inc., США. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05. Для аналізу показників антикоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу використовувалися непараметричні методи статистики: критерій U-Манна-Уїтні, критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test), так як використовувалися малі обсяги вибірок, а значення в групах не підпорядковувалися закону нормального розподілу.

Результати

При порівнянні груп хворих з контрольною когортою достовірні відмінності значення ПТЧ виявлені лише в групі пацієнтів з НАЖХП – зниження рівня показника на 12,2% ($p < 0,01$). При міжгруповому аналізі встановлено, що в групі НАЖХП, поєднаній з ГХ рівень

ПТЧ нижчий на 10,8% ($p < 0,01$), у разі ізольованої НАЖХП - на 13,1% ($p < 0,001$), порівняно з групою ГХ. Значення стандартизованого показника МНВ має вірогідну різницю порівняно з групою контролю тільки в групі НАЖХП - нижче на 8,4% ($p < 0,01$). Співставленням з показниками пацієнтів групи ГХ виявлено достовірну різницю в групі хворих на НАЖХП – зменшення на 11,6% ($p < 0,001$), та в групі НАЖХП+ГХ – нижче на 9,3% ($p < 0,01$). Рівень ТЧ достовірно знижується в групі пацієнтів з НАЖХП – на 16,2% ($p < 0,001$), порівняно з контролем, та має суттєві відмінності між групою ГХ та НАЖХП – на 12,1% менше у хворих на НАЖХП ($p < 0,001$). На 13,8% ($p < 0,001$) рівень ТЧ менший в групі ізольованої НАЖХП, ніж при поєднаному перебігу з ГХ. АЧТЧ знижується в у пацієнтів з НАЖХП на 13,3% ($p < 0,001$) та при поєднанні НАЖХП з ГХ на 13,6% ($p < 0,05$) при співставленні з контрольним вимірюванням. Від показників групи ГХ достовірно відрізняються значення АЧТЧ групи НАЖХП – на 21,8% ($p < 0,001$) менше, та групи НАЖХП+ГХ – на 22,1% ($p < 0,001$) нижче. Кількість фібриногену при співставленні з контрольними значеннями зростає в групах ГХ на 31,5% ($p < 0,001$), та в групі НАЖХП, поєднаній з ГХ – на 39,8% ($p < 0,001$). Значення ФГ нижчі у пацієнтів з НАЖХП, порівняно з групою ГХ на 14,5% ($p < 0,001$), та на 19,6% ($p < 0,001$), порівняно з значеннями при поєднаній патології. Рівні РФМК значно зростають в усіх групах пацієнтів: у пацієнтів з ГХ – в 4,9 рази ($p < 0,001$), з НАЖХП – в 3 рази ($p < 0,001$), в групі НАЖХП+ГХ – в 5,3 рази ($p < 0,001$). Міжгруповим порівнянням виявлено збільшення РФМК у пацієнтів з ГХ на 62% ($p < 0,001$), у хворих з поєднаним перебігом ГХ та НАЖХП – на 77% ($p < 0,001$) щодо хворих з ізольованою НАЖХП. В групі НАЖХП+ГХ рівень РФМК вищий на 9,6%

($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з ГХ (табл.1).

Час утворення згустку при проведенні ехітоксового тесту зростає у пацієнтів з ГХ на 7,5% ($p < 0,001$), в той час як при НАЖХП вкорочується на 13,6% ($p < 0,001$) щодо групи контролю. Поєднання цих захворювань призводить до подовження часу тесту відносно групи з НАЖХП на 12,6% ($p < 0,001$) та вкорочення при порівнянні з групою ГХ – на 9,5% ($p < 0,001$). Лебетоксовий тест характеризує активність зовнішнього шляху згортання крові, час коагуляції при проведенні лебетоксового тесту зменшується в усіх групах хворих: у пацієнтів з ГХ – на 11,9% ($p < 0,001$), у пацієнтів з НАЖХП – на 11,6% ($p < 0,01$), при НАЖХП, поєднаній з ГХ – на 20% ($p < 0,001$). Міжгруповим аналізом виявлено достовірну різницю між групою ГХ та НАЖХП+ГХ – зменшення часу на 9,2% ($p < 0,001$) при поєднаній патології, та між групою НАЖХП та НАЖХП+ГХ – на 9,5% ($p < 0,01$) швидше утворюється згусток при приєднанні ГХ. Анцистронновий тест демонструє активність кінцевої фази коагуляції. ГХ прискорює процес ретракції згустка на 11,3% ($p < 0,001$), поєднання НАЖХП та ГХ – на 20,6% ($p < 0,001$) при виконанні цього тесу. Коморбідний перебіг має суттєву різницю в часі утворення тромбу як при порівнянні з групою ГХ – швидше на 10% ($p < 0,001$), так і з групою НАЖХП – на 16,8% ($p < 0,001$).

За результатами власних досліджень при порівнянні з групою контролю спостерігається достовірне зниження рівня АТІІІ на 18,2% як в групі ГХ ($p < 0,001$), так і в групі НАЖХП на 14,6% ($p < 0,01$), поєднана патологія призводить до більш значного пригнічення АТІІІ – на 12,5% ($p < 0,05$). Достовірні відмінності рівнів ПС при порівнянні з контрольною когортою знайдено в групі ГХ - значення знижуються на 23,1% ($p < 0,001$), в групі НАЖХП+ГХ – на 15,7% ($p < 0,01$). При співставленні з групою ГХ

Таблиця 1

Показники плазмозового гемостазу в різних групах пацієнтів

Показник	Контроль	ГХ (1)	НАЖХП (2)	НАЖХП+ГХ (3)	P(1-2)	P(1-3)	P(2-3)
ПТЧ, с	19,3 σ=0,67	19,5 σ=1,92	16,95 σ=2,93**	17,4 σ=3,5	p<0,001	p<0,01	p=0,512
МНВ	0,83 σ=0,57	0,86 σ=0,09	0,76 σ=0,12**	0,78 σ=0,14	p<0,001	p<0,01	p=0,468
ТЧ, с	10,6 σ=0,85	10,1 σ=1,58	8,88 σ=1,83***	10,3 σ=1,21	p<0,001	p=0,767	p<0,001
АЧТЧ, с	30,2 σ=3,21	33,5 σ=6,1	26,2 σ=2,83***	26,1 σ=9,29*	p<0,001	p<0,001	p=0,235
Фібриноген, г/л	2,89 σ=0,6	3,8 σ=0,47***	3,25 σ=0,8	4,04 σ=0,8***	p<0,001	p=0,089	p<0,001
РФМК 10 ⁻² г/л	4,1 σ=0,6	19,9 σ=3,75***	12,3 σ=5,2***	21,8 σ=4,16***	p<0,001	p<0,05	p<0,001
Ехітоковий тест, с	71,54 σ=3,3	76,9 σ=10,7***	61,8 σ=10,1***	69,6 σ=9,03	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Лебетоксовий тест, с	38,7 σ=2,32	34,1 σ=2,1***	34,2 σ=5,3**	30,96 σ=7,9***	P=0,845	p<0,001	p<0,01
Анцистроновий тест, с	31,1 σ=2,0	27,6 σ=3,5***	29,7 σ=4,6	24,7 σ=4,4***	p<0,01	p<0,001	p<0,001
АТ III, %	94,4 σ=16,8	77,2 σ=7,96***	80,6 σ=7,61**	82,6 σ=11,6*	p<0,05	p<0,05	p=0,629
ПС, %	100 σ=18,5	76,9 σ=10,7***	90,3 σ=21,3	84,3 σ=17,01**	p<0,01	p<0,05	p=0,126
ХЗФ, хв	8,7 σ=2,35	13,7 σ=3,06***	15,2 σ=4,7***	19,6 σ=6,04***	p=0,163	p<0,001	p<0,001
ПГ, %	90,6 σ=7,2	76,4 σ=4,1***	71,6 σ=16,2***	76,6 σ=12,8***	p=0,055	p=0,445	p=0,075

Примітки: 1. ПТЧ – протромбіновий час; МНВ – міжнародне нормалізаційне відношення; ТЧ – тромбіновий час; АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час; РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси; АТ III – антитромбін III; ПС – протейн С; ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз; ПГ – плазміноген; ГХ – гіпертонічна хвороба; НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; 2. * – достовірність змін за критерієм Mann-Whitney (U Test) порівняно з групою контролю; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

– рівень ПС вищий на 17,4% (p<0,05), а у пацієнтів з НАЖХП та на 9,6% (p<0,05) з НАЖХП+ГХ. Ми спостерігаємо подовження часу ХЗФ в усіх групах порівняно з контролем: в групі ГХ – на 58% (p<0,001), в групі НАЖХП – на 75% (p<0,001), в групі НАЖХП+ГХ – в 2,3 рази (p<0,001). На відміну від пацієнтів з ГХ тривалість ХЗФ на 43% довша при НАЖХП+ГХ (p<0,001). Співставлення груп з ураженням печінки демонструє більш триваліший час лізису згустку у разі поєднаної патології – на 29% (p<0,001).

Згідно проведених нами досліджень, рівень ПГ достовірно знижується при ГХ – на 15,7% (p<0,001), при НАЖХП – на 21% (p<0,001), НАЖХП+ГХ – на 15,5% (p<0,001) щодо групи контролю, та не має суттєвих відмінностей при міжгруповому порівнянні.

Висновки

1. У пацієнтів з ГХ та хворих на НАЖХП та супутнім ожирінням пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу спостерігається за рахунок зниження активності АТ III та ПС. Зменшення фібринолітичної активності крові у пацієнтів з ГХ, НАЖХП та їх поєднанням проявляється у подовженні часу розчинення фібринового згустку та пригніченням плазміногену. При цьому подовження часу Хагеман-залежного

фібринолізу більш значне в групі ГХ, поєднаній з НАЖХП, тоді як рівень плазміногену зменшується однаковою мірою в усіх групах хворих.

2. У пацієнтів з НАЖХП на фоні ожиріння спостерігається пришвидшення коагуляції на всіх етапах тромбоутворення, в той час як поєднання ГХ та НАЖХП супроводжується зростанням тромбогенного потенціалу переважно на кінцевому етапі згортання крові.

3. При ожирінні для хворих на НАЖХП та пацієнтів з ГХ, поєднаною з НАЖХП характерна активація внутрішнього шляху згортання, про що свідчить вкорочення АЧТЧ. Дані зміни відображають наявність тромбофілічних змін, що створює додаткову небезпеку тромботичних ускладнень у цієї категорії

пацієнтів.

4. Для пацієнтів з НАЖХП, ГХ так і їх поєднанням, характерна активація процесу коагуляції на рівні X фактору згортання крові (за зовнішнім механізмом згортання крові), що відображається вкороченням часу лебетоксового тесту, при цьому найбільших змін зазнає коагуляційна здатність крові у пацієнтів при коморбідній патології

5. НАЖХП як самосійна нозологічна одиниця, на відміну від ГХ та поєднання ГХ з НАЖХП, впливає на перетворення протромбіну в тромбін, прискорюючи час утворення згустку, що виявляється у вкороченні як протромбінового часу так і ехітоксового тесту.

6. Ізольована ГХ, як і поєднаний перебіг НАЖХП з ГХ прискорюють утворення тромбу в останній фазі формування згустку, на етапі перетворення молекули фібриногену на фібрин, що опосередковано свідчить про зростання активності I та XIII факторів та відображено в часі анцистронового тесту.

7. У пацієнтів з ГХ, поєднаною з НАЖХП на фоні ожиріння виснаження антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу на фоні активації коагулянтної ланки гемостазу, свідчать про наявність протромбогенних змін, тому коморбідний перебіг ГХ та НАЖХП можна вважати фактором тромбофілічних змін гемостазу.

References

1. Balla Abdalla T. H. Occupational physical activity in young adults and stroke: was it due to my job? / T. H. Balla Abdalla, I. H. Rutkofsky, J. N. Syeda[et al.] // Cureus. — 2018. — Vol. 10, No. 8. — P. e3217.
2. Lubbers E. R. Arrhythmogenic substrates for atrial fibrillation in obesity / E. R. Lubbers, M. V. Price, P. J. Mohler // Frontiers in Physiology. — 2018. — Vol. 9. — P. 1482.
3. Borgeraas H. Association of time of obesity onset with comorbidities in treatment-seeking men and women with

- severe obesity / H. Borgeraas, L. H. Barstad, R. Sturdal Lund[et al.] // Obesity Science & Practice. — 2018. — Vol. 4, No. 5. — P. 427–436.
4. South A. M. Obesity is associated with higher blood pressure and higher levels of angiotensin ii but lower angiotensin-(1-7) in adolescents born preterm / A. M. South, P. A. Nixon, M. C. Chappell[et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2018.
5. Younossi Z. M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif[et al.] // Hepatology. — 2016. — Vol. 64, No. 1. — P. 73–84.
6. Toshikuni N. Associations of fatty liver disease with hypertension, diabetes, and dyslipidemia: comparison between alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. / N. Toshikuni, M. Tsuchishima, A. Fukumura[et al.] // Gastroenterology research and practice. — 2017. — Vol. 2017. — P. 9127847.
7. Oikonomou D. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension / D. Oikonomou, G. Georgiopoulos, V. Katsi[et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. — 2018. — Vol. 30, No. 9. — P. 979–985.
8. Fotbolcu H. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. / H. Fotbolcu, E. Zorlu // World journal of gastroenterology. — 2016. — Vol. 22, No. 16. — P. 4079–90.
9. Ampuero J. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity / J. Ampuero, R. Aller, R. Gallego-Durón[et al.] // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2018.
10. Orenes-Picero E. Effects of body mass index on the lipid profile and biomarkers of inflammation and a fibrinolytic and prothrombotic state / E. Orenes-Picero, J. Pineda, V. Roldán[et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. — 2015. — Vol. 22, No. 6. — P. 610–617.

*Впервые поступила в редакцию 12.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.921.5: 616-079.3

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРАКТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ГРИПІ А

Верещагіна О.І.

Одесский национальный медицинский университет, vereshchaginaa8@gmail.com

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГРИППЕ А

Верещагіна А.И.

*Одесский национальный медицинский университет,
vereshchaginaa8@gmail.com*

DIAGNOSTIC AND PRACTICAL SIGNIFICANCE OF SOME MARKERS OF ENDOTHELISM DYSFUNCTION IN A INFLUENZA

Vereshchagina O.I.

Odessa National Medical University, vereshchaginaa8@gmail.com

Резюме (Summary)

Своечасна оцінка морфо-функціональних властивостей ендотелію допомагає спрогнозувати течію грипу та своєчасно усунути можливі ускладнення завдяки медикаментозній корекції, що особливо важливо в період відсутності функціональних органних порушень.

У статті проаналізовано роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) в патогенезі грипу А. У 158 хворих на грип визначали маркери ЕД — рівень циркулюючих ендотеліальних клітин, вміст метаболітів оксиду азоту та церулоплазмину в сироватці крові хворих на грип А.

Ключові слова: грип, циркулюючі ендотеліальні клітини, дисфункція ендотелію, церулоплазмін, оксид азоту.

Своевременная оценка морфо-функциональных свойств эндотелия помогает спрогнозировать течение гриппа и своевременно устранить возможные осложнения благодаря медикаментозной коррекции, что особенно важно в период отсутствия функциональных органных нарушений.

В статье проанализирована роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе гриппа А. У 158 больных гриппом определяли маркеры ЭД — уровень циркулирующих эндотелиальных клеток, содержание метаболитов оксида азота и церулоплазмину в сыворотке крови больных гриппом А.

Ключевые слова: грипп, циркулирующие эндотелиальные клетки, дисфункция эндотелия, церулоплазмину, оксид азота.

Timely evaluation of the morpho-functional properties of the endothelium can predict the flow of flu and timely eliminate possible complications due to medication correction, which is especially important in the absence of functional organ violations.

The role of endothelial dysfunction (ED) in the pathogenesis of influenza A was analyzed. In 158 patients with influenza, the markers of ED were determined — the level of circulating endothelial cells, the content of nitrogen oxide metabolites and ceruloplasmin in the serum of patients with influenza A.

Key words: *influenza, desquamated endothelial cells, endothelial dysfunction, ceruloplasmin, nitric oxide.*

Вступ

Відкриття впливу ендотелію на регуляцію судинного тону, гемостаз та імунні процеси в організмі людини змінило погляд на поняття патогенезу та методів лікування багатьох захворювань у тому числі інфекційних [1, 3, 6, 8].

Актуальним напрямком досліджень сучасної медицини є пошук нових маркерів, специфічних для ендотелію. Вони можуть мати діагностичне значення як предиктори ЕД ще на доклінічному етапі порушення його функції. Враховуючи щорічні епідемії та спалахи грипу, своєчасна оцінка функціональних властивостей та морфологічні зміни клітин ендотелію судин у хворих на грип, дозволить прогнозувати перебіг та своєчасно запобігати розвитку ускладнень захворювання [4, 5, 10].

Для діагностики порушень функції ендотелію судин при різних патологічних станах досліджують маркери дисфункції ендотелію. Деякі з них можливо застосовувати в практиці з метою скринінгу даної проблеми. Тому, для дослідження порушень функції ендотелію при грипі нами було вибрано найбільш специфічний маркер, що відображає процес гострого пошкодження клітин ендотелію — десквамовані ендотеліальні клітини [6, 12]. Циркулюючі ендотеліальні клітини (ЦЕК) периферичної крові це зрілі диференційовані клітини, які є прямим маркером ЕД. Ураження судин при грипі виникає завдяки токсичній дії вірусу і проявляється підвищенням проникності судин, ламкістю стінок судин, порушенням мікроциркуляції [8]. Для оцінювання функції

онального стану ендотелію також має значення дослідження церулоплазміну (ЦП) — одного з регуляторів ендотеліозалежних процесів та маркеру гострої фази запалення. При гострих ушкодженнях ЦП виявляє властивості протизапального медіатора та антиоксиданту, регулює активність ендотеліоцитів [5]. В комплексі патогенетичних змін при грипі неоднозначна роль відводиться оксиду азоту (NO). За даними наукових робіт відомо, що NO може виступати в ролі окислювача, а також приймати участь у стресорних реакціях в ролі антиоксиданту, який обмежує надмірну активацію АФК [5].

За даними літератури, під впливом токсинів вірусу грипу відбувається активація клітин ендотелію судин. Компенсаторне підвищення концентрації NO у сироватці крові є однією із захисних реакцій у відповідь на інфекційне захворювання, що направлене на елімінацію збудника та зберігання тромборезистентності стінки судин [14].

Але на сьогоднішня у доступній літературі майже немає даних про ступінь ураження ендотелію судин у хворих на грип. Не вивчена залежність цих показників від тяжкості захворювання, також не проводиться медикаментозна корекція ендотеліальної дисфункції при грипі [3, 8, 9, 10, 11].

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 158 пацієнтів хворих на грип А, з них у 32 був легкий перебіг, у 62 — середньо тяжкий та 64 хворих були з тяжким грипом. Вік пацієнтів коливався від 18 до 55 років. Критеріями виключення були

вагітність, тяжка соматична патологія та ожиріння. Дослідження проведене на базі клінічної інфекційної лікарні м. Оdesa. Ступінь тяжкості визначали за клінічними проявами та наявністю ускладнень. Для оцінки означених показників було обстежено 30 здорових осіб молодого та середнього віку, що дали згоду на проведення обстеження.

Діагноз грипу встановлювався на підставі епідеміологічних, клінічних та вірусологічних методів дослідження, у дослідження включали тільки хворих з позитивним результатом змивів з носоглотки методом ПЛР на грип А.

Були проведені традиційні методи обстеження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, рентген органів грудної клітини). Для оцінки маркерів ЕД у сироватці крові хворих визначали вміст сумарного рівня стабільних метаболітів оксиду азоту (NOx) нітратів та нітритів (NO₂+NO₃) за допомогою реактиву Грісу; активність церулоплазміну — методом, заснованим на окисленні п-фенілендіаміну, на спектрофотометрі «Arel PD-303UV» Японія [5]. Визначали інтенсивність десквамації ендотелія за модефікованим методом J. Hladovec з визначенням загальної кількості циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) та їх кількість на різних стадіях апоптозу [12].

Вище означені дослідження проводили під час вступу хворих до стаціонару та на 5 день спостереження.

Пацієнти були розподілені на наступні групи: I група — 31 хворий на легкий грип, II група — 62 хворих на грип середньої тяжкості та III група — 64 хворих на тяжкий грип з нетяжкою пневмонією. З метою контролю отриманих результатів досліджені практично здорові добровольці — 30 осіб, що дали інформовану згоду щодо

обстеження.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакетів STATISTICA 10.0, MedCalc 14.8.1 и MicrosoftExcel 2010 с надстройкою AtteStat 12.5, інтернет-калькуляторів SISA — Simple Interactive Statistical Analysis (<http://www.quantitativeskills.com/sisa/>) и WebPagestat Perform Statistical Calculations (<http://statpages.info>).

Отримані результати та їх обговорення.

При дослідженні морфо-функціонального стану ендотелію нами було встановлено збільшення ЦЕК (рис. 1) в сироватці крові хворих на грип А в діапазоні від (1505 ± 161) кл/мл в I групі, (2276 ± 232) — II групі з максимальними значеннями (3120 ± 287) кл/мл в III групі дослідження порівняно з групою контролю (993 ± 102), що достовірно переважає кількість ЦЕК у практично здорових осіб (P < 0,05).

Морфологічне дослідження ЦЕК виявило переважання вираженої стадії апоптозу у хворих на грип А в I та II групах, що, на наш погляд, свідчить про масивне інфікування вірусом грипу А клітин та гостре ушкодження ендотелію судин у хворих, але в III групі процес

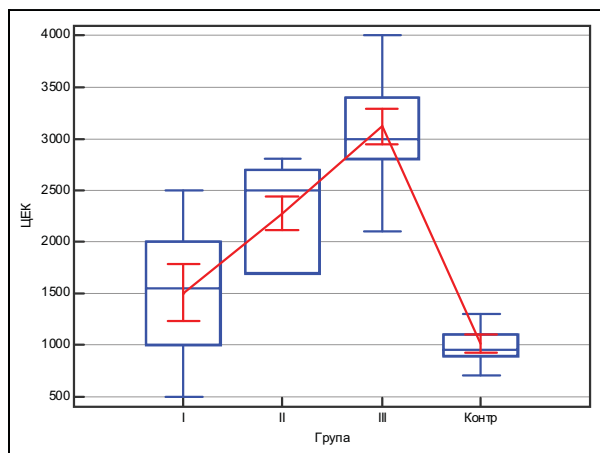


Рис. 1. Динаміка зростання загальної кількості ЦЕКСу хворих на грип залежно від тяжкості захворювання

десквамації ендотелію прогресує, про що свідчить переважання клітин на початковій стадії апоптозу. Виражені морфологічні зміни КЕ співпадали з періодом розпалу захворювання (табл. 1):

Одночасно з визначенням ЦЕК з метою визначення функціонального стану ендотелію у хворих на грип А було проведено дослідження показників церулоплазміну та оксиду азоту у хворих на грип в залежності від тяжкості захворювання (табл. 2):

Дослідження сумарних метаболітів оксиду азоту сироватки крові виявило підвищення рівня концентрації NOx в I (28,7 ± 2,7), II групах (41,2 ± 3,7) та з максимальними показниками у II групі порівняно з контролем (25,97 ± 1,89), що може свідчити про розвиток ендотоксикозу (інтоксикаційного синдрому). За даними літератури, під впливом токсинів вірусу грипу відбувається активація клітин ендотелію та компенсаторне підвищення концентрації оксиду азоту у сироватці крові, якій також має цитопатичні властивості, подібні активним формам кисню АФК. Схильність судин

до вазоспазму та посилення кровотоку у мікроциркуляторному руслі також сприяє ушкодженню ендотеліальних клітин, їх апоптозу та виходу у кров'яне русло [9].

Також виявлено достовірне підвищення концентрації церулоплазміну в групах дослідження I групі — (152,7 ± 12,3) мг/л та II — (151,24 ± 16,4) мг/л порівняно з групою контролю (127,4 ± 9,42) мг/л. Підвищення рівню ЦП в групах дослідження відносно показників контролю, на наш погляд, свідчить про розвиток гострої запальної реакції на перших етапах захворювання, підвищення активності клітин ендотелію та відображає активізацію процесів ліпопероксидації в період розпалення хвороби.

Нами було запропоновано алгоритм раннього прогнозування вірусної пневмонії: при загальних значеннях ЦЕК 1300-1600 клітин в 1 мл крові у вигляді вираженої стадії апоптозу 700-1200 клітин та показниках NO₁ 23.0 — 29.0 мкмоль/л і ЦП 108-144 мг/л передбачають легкий перебіг грипу, при значенні ЦЕК 1700-

2400 клітин в 1 мл крові з переважанням вираженої стадії апоптозу з кількістю 1300-1900 та рівнем NO₁ 30.0-40.0 мкмоль/л та значенні церулоплазміну 145-160 мг/л визначають грип середньої тяжкості, можливо бронхіт, а при значенні ЦЕК 2500-3900 клітин і більше в 1 мл крові з переважанням початкової стадії апоптозу 400-800 клітин та вираженої його стадії 1700-2200

Таблиця 1
Вміст ендотеліальних клітин з розподіленням за стадіями апоптозу в сироватці крові хворих на грип

Групи	Загальна кількість ЦЕК / мл плазми			
	Стадії апоптозу ЦЕК			Загальна кількість ЦЕК
	початкова	виражена	кінцева	
I група	206 ± 45 200-300	958 ± 117 700-1200	115 ± 21 100-200	1505 ± 161 1300-1600
II група	283 ± 18 200-300	1619 ± 154 1300-1900	189 ± 28 100-300	2276 ± 232 1700-2400
III група	606 ± 27 400-800	2013 ± 225 1700-2200	277 ± 21 200-300	3120 ± 287 2500-3900
Контрольні показники	122 ± 28 0-300	633 ± 82 500-1100	92 ± 18 0-200	993 ± 102 700-1300

Таблиця 2

Показники ЦП та NO у хворих на грип залежно від тяжкості перебігу

Показники в групі контролю	Перебіг грипу		
	легкий	середньої тяжкості	тяжкий грип
ЦП мг /л (127,4 ± 9,42)	138,4 ± 3,3*	152,7 ± 2,5*	174,5 ± 3,3*
NO ₂ + NO ₃ мкмоль/ л (25,97 ± 1,89)	28,7 ± 2,7	41,2 ± 3,7*	77,2 ± 0,8*

Примітка: * Достовірність p < 0,05

клітин і рівні NO₁ 40,0-80,0 мкмоль/л та концентрацією ЦП 160-220 мг/л і більше прогнозують ускладнення грипу — вірусну пневмонію, тощо.

Для прогнозування можливих ускладнень захворювання значне діагностичне значення має своєчасне визначення лабораторних предикторів та своєчасна профілактика розвитку ускладнень на ранніх етапах захворювання.

Висновки

1. При дослідженні маркерів дисфункції ендотелію у хворих на грип А визначено підвищення церулоплазміну в сироватці крові в період розпалу, що відображає його роль в організмі як білку гострої фази запалення та антиоксиданту.
2. При значенні ЦЕК 2500-3900 клітин і більше в 1 мл крові з переважанням початкової стадії апоптозу 400-800 клітин та вираженої його стадії 1700-2200 клітин і рівні NO₁ 40,0-80,0 мкмоль/л та концентрацією ЦП 160-220 мг/л і більше прогнозують ускладнення грипу — вірусну пневмонію.
3. Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між періодом розпалу грипу, та враженістю морфологічних і функціональних порушень ендотелію. Ступінь ураження клітин ендотелію корелює з зростанням кількості ЦЕК у периферичній крові (коефіцієнт кореляції Спірмена $r = 0,72$, $p < 0,001$).

Література

1. Агабеков А. И., Рзаева Т. Ш. Биологическая роль эндотелия в условиях нормы [Электронный ресурс]. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2017. Т. 7, № 6. URL: www.medconfer.com.
2. Базарова С. А. Изменения состояния эндотелиальной системы у больных бронхиальной астмой при включении в комплексную терапию препарата I-ар-

гинин. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т. 18, № 3 (71). С. 14-17.

3. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / под ред. проф. В. П. Малого, проф. М. А. Андрейчина. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2012. 320 с.
4. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, А.Ю. Титова, О.В. Глебова. *Український медичний часопис*. 2009. Т. XI/XII, № 6. С. 49-53.
5. Куценко Л. А., Кайдашев И. П. Место церулоплазмина среди белков острой фазы как маркера системного воспаления. *Лабораторная диагностика*. 2011. № 3 (57). С. 59- 68.
6. Мироманова Н. А., Мироманов А. М. Маркер дисфункции эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей. *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8. № 4. С. 66-71.
7. Осиков М. В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологический процесс и его регуляция реактантами острой фазы: автореф. дис.... д-ра мед. наук. Челябинск, 2008. 44 с.
8. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии / Локтионова И. Л., Покровский М. В., Рагулин В. А. и др. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: медицина, фармация*. 2012. № 4 (123). С. 20-31.
9. Спосіб виявлення раннього апоптозу. Патент на винахід № 106268 / Шафран Л. М., Потапов Є. А., Леонова Д. І., Тюрін О. В., Попов А. Ю., Гоцульський В. Я. Зареєстр. в держ. реєстрі патентів України на винаходи 11.08.2014 р. Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 11.08.2014, Бюл. № 15.
10. Balakumar P. Pharmacological Interventions to Prevent Vascular Endothelial Dysfunction: Future Directions. *J. Health Sci*. 2008. Vol. 54, № 1. P. 1–16.
11. Characteristics and outcome of ill critical patients with influenza A infection / Bouneb R., Mellouli M., Bensoltane H. et

- al. *Pan. Afr. Med. J.* 2018. Vol. 26, № 29. P. 174.
12. "Circulating Endothelial Cells in Acute Myocardial Infarction and Angina Pectoris" / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek J. Fabian. *Klinische Wochenschr.* Springer-Verlag, 1978. № 56. P. 1033-1036.
 13. Clinical characteristics of influenza virus-induced lower respiratory infection during the 2015 to 2016 season / Uda K., Shoji K., Koyama-Wakai C. et al. *J. Infect. Chemother.* 2018. Vol. 24, № 6. P. 407-413.
 14. Katusic Z. S., Austin S. A Endotelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Europ. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 888-894.
 7. Osikov M. V. Reactive changes in the cellular-humoral system of the body as a typical pathological process and its regulation with acute phase reactants: thesis Dr. med. sciences. Chelyabinsk, 2008. 44 p. [Rus.]
 8. The state of the function of the vascular endothelium in infectious diseases of various etiologies / Loktionova I. L., Pokrovskiy M. V., Ragulin V. A *Scientific statements of Belgorod State University. Series: medicine, pharmacy.* 2012. № 4 (123). P. 20-31. [Rus.]
 9. A method for detecting of early apoptosis. Patent for invention / Shafran L. M., Potapov E. A, Leonova D. I., Tyurin O. V., Popov A Yu., Gotsulskiy V. Ya Registered in the state Register of Patents of Ukraine for Inventions, 11.08.2014. The date of publication of information on the issuance of a patent and the number of the Bulletin: 11.08.2014, Bul. № 15 [Ukr.]
 10. Balakumar P. Pharmacological Interventions to Prevent Vascular Endothelial Dysfunction: Future Directions. *J. Health Sci.* 2008. Vol. 54, № 1. P. 1-16.
 11. Characteristics and outcome of ill critical patients with influenza A infection / Bouneb R., Mellouli M., Bensoltane H. et al. *Pan. Afr. Med. J.* 2018. Vol. 26, № 29. P. 174.
 12. "Circulating Endothelial Cells in Acute Myocardial Infarction and Angina Pectoris" / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek J. Fabian. *Klinische Wochenschr.* Springer-Verlag, 1978. № 56. P. 1033-1036.
 13. Clinical characteristics of influenza virus-induced lower respiratory infection during the 2015 to 2016 season / Uda K., Shoji K., Koyama-Wakai C. et al. *J. Infect. Chemother.* 2018. Vol. 24, № 6. P. 407-413.
 14. Katusic Z. S., Austin S. A Endotelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Europ. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 888-894.
- References**
1. Agabekov A I., Rzaeva T. Sh. The biological role of the endothelium in normal conditions [Electronic resource]. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2017. Vol. 7 (6). URL: www.medconfer.com. [Rus.]
 2. Bazarova S.A Changes in the endothelial system in patients with bronchial asthma when l-arginine is included in the complex therapy. *Bukovinsky Medical Bulletin.* 2014. Vol. 18 (3, 71). P. 14-17. [Rus.]
 3. Influenza (seasonal, avian, pandemic) and other ARVI / ed. By prof. V.P. Maly, prof. M.A. Andreichin. M.: GEOTAR-Media, 2012. 320 p. [Rus.]
 4. The significance of the determination of nitrite-nitrates as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular pathology / L. A Lapshina, P. G. Kravchun, A Yu. Titova, O. V. Glebova *Ukrainian Medical Journal.* 2009. Vol. XI/XII (6). P. 49-53. [Rus.]
 5. Kutsenko L. A, Kaydashev I. P. Place of ceruloplasmin among acute phase proteins as a marker of systemic inflammation. *Laboratory diagnosis.* 2011. № 3 (57). P. 59- 68. [Rus.]
 6. Miromanova N. A., Miromanov A. M. Endothelial dysfunction marker in complicated and uncomplicated forms of influenza in children. *Journal of Infectology.* 2016. Vol. 8 (4). P. 66-71. [Rus.]
- Впервые поступила в редакцию 18.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 615.07: 615.015: 616.98 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525552>

**МУКОЗОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ЛІЗОЦИМА-ФОРТЕ НА
КИШЕЧНИК ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ З КОРМОМ
ПЕРЕОКИСНЕНУ СОНЯШНИКОВУ ОЛІЮ**

Бочаров¹ А.В., Гоженко² А.І.

¹Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

²ДУ «Інститут медицини транспорту МОЗ України» (м. Одеса)

**МУКОЗОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛИЗОЦИМА-ФОРТЕ НА
КИШЕЧНИК КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ С КОРМОМ
ПЕРЕОКИСЛЕННОЕ ПОДСОЛНЕЧНОЕ МАСЛО**

Бочаров А. В., Гоженко А. И.

¹Буковинський державний медичний університет (г. Черновці)

²ДУ «Інститут медицини транспорту МЗ України» (г. Одеса)

**MUCOSAPROTECTIVE ACTION OF LYSOZYME-FORTE ON
INTESTINE RAT, WHICH RECEIVED PEROXIDE SUNFLOWER OIL
WITH FEED**

Bocharov A. V., Gozhenko A. I.

¹Bukovin State Medical University (Chernivtsi)

²SE "Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine" (Odessa)

130

Резюме (Summary)

Переокиснена соняшникова олія (ПСО) викликає в слизовій тонкій і товстій кишках підвищення рівня еластази, МДА, уреазы та зниження активності лізоцима і каталази. Ці дані свідчать про зниження рівня антиоксидантного захисту, неспецифічного імунітету, що обумовлює розвиток в слизовій кишечника запалення (мукозиту) і дисбіозу. Введення *per os* комбінованого антидисбіотичного засобу лізоцима-форте (лізоцим + кверцетин + інулін + желатин + цитрат кальцію) усуває явища дисбіозу і запалення, що свідчить про мукозопротекторну дію цього засобу.

Ключові слова: слизова кишечника, переокислена олія, запалення, дисбіоз, антидисбіотичні засоби.

Переокисленное подсолнечное масло (ППМ) вызывает в слизистой тонкого и толстого кишечника увеличение уровня эластазы, МДА, уреазы и снижает активность лизоцима и каталазы. Эти данные свидетельствуют о снижении уровня антиоксидантной защиты, неспецифического иммунитета, что обуславливает развитие в слизистой кишечника воспаления (мукозит) и дисбиоза. Введение *per os* комбинированного антидисбиотического средства лизоцим-форте (лизо-

цим + кверцетин + инулин + желатин + цитрат кальция) устраняет явления дисбиоза и воспаления, что свидетельствует о мукозопротекторном действии этого средства.

Ключевые слова: *слизистая кишечника, перекисленное масло, воспаление, дисбиоз, антидисбиотические средства.*

Aim: to investigate mucosaprotective action of lysozyme-forte on intestine of rat. Which received peroxide sunflower oil (PSO).

Materials and Methods: Rats received with feed PSO in dose 1 ml/rat daily during 75 days. Lysozyme-forte (lysozyme + quercetin + inulin + gelatin + citrate Ca) get in rats with feed in dose 300 mg/kg daily, beginning from 31-th day of the experiment. Euthanasia was made at 76-th day of the experiment the activities elastase, urease, lysozyme, catalase and content of MDA were determined in homogenate of intestine mucosa (small and large).

Results: activity of elastase, urease and content MDA were raised but the activities of catalase and lysozyme were reduced after PSO introducing. Lysozyme-forte were reduced the activities of elastase, urease and content of MDA, but were raised the activities lysozyme and catalase.

Conclusions: Lysozyme-forte made mucosaprotective action on intestine mucosa

Key words: *intestine mucosa, peroxide oil, inflammation, dysbiosis, antidysbiotic means, lysozyme.*

Вступ

Побічним ефектом термічної жиrowої кулінарії є утворення токсичних продуктів пероксидації з ненасичених жирних кислот [1-3].

На жаль, смакові якості смаженої їжі спонукають більшість людей вживати таку їжу, незважаючи на її негативний вплив на організм.

Нашими попередніми дослідженнями було показано, що в значній мірі запобігти несприятливій дії на організм продуктів пероксидації ліпідів (ППЛ) можна за допомогою флавановмісних комбінованих засобів, таких як квертулін, леквін або лекасил [4-6].

Метою даної роботи стало дослідження у щурів, які отримували перекиснену соняшникову олію (ПСО), ще одного комбінованого антидисбіотичного засобу — лізоцима-форте, до складу якого входять яєчний лізоцим, стабілізатор лізоцима желатин, біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін і цитрат кальцію [7].

Необхідність використання цього засобу пов'язана з тим, що при дії практично усіх патогенних факторів перш за все спостерігається зниження активності лізоцима в значній кількості тканин [8]. Нами було показано, що і ППЛ також суттєво знижує активність лізоциму в тканинах ротової порожнини [4], в печінці [9] і в слизовій оболонці кишечника [5].

Попередні дослідження показали здатність лізоцима-форте підвищувати активність лізоцима в слизовій оболонці порожнини рота [7].

Матеріали і методи дослідження

В роботі був використаний препарат лізоцима-форте виробництва НВА «Одеська біотехнологія» за ТУ У 10.8-37420386-004: 2016, Гігієнічний висновок № 602-123-20-2/5734 від 22.12.2016 р.

Досліди було проведено на 20 білих щурах лінії Вістар (самці, 7 місяців, жива маса 238-253 г), яких було поділено на 3 групи: 1-а — контроль

(інтактні), 2-а і 3-я групи отримували з першого до останнього дня з кормом по 1 мл ПСО [10]. Щурі 3-ої групи, починаючи з 31-го дня досліджу отримували щоденно по 300 мг/кг лізоцима-форте (в перерахунку на чистий лізоцим 10 мг/кг).

Щурів піддавали евтанації на 76-й день досліджу під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Виділяли по 8-10 см тонкої (дистальний відділ) і товстої (від сліпої) кишок, промивали холодним 0,9 %-ним NaCl від вмісту та зішкрябували слизові оболонки, які зберігали до біохімічного дослідження при мінус 30 °С.

В гомогенатах слизової оболонки визначали рівень маркерів запалення [11]: активність еластази і вміст малнового діальдегіду (МДА), активність антиоксидантного фермента каталази

[12], активність уреазы (показник бактеріального обсіменіння) [13] і активність лізоцима (маркер неспецифічного імунітету) [14]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [11], а за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоцима — ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [15].

Результати дослідів піддавали стандартній статобробці [16].

Результати та їх обговорення

В таблиці 1 представлено результати біохімічних досліджень в слизовій оболонці тонкої кишки щурів, які отримували ПСО. З цих даних видно, що у щурів, які отримували ПСО, достовірно підвищується рівень обох маркерів запалення: еластази на 35,7 %, МДА на 38,2 %, в той же час активність катала-

зи знижується на 18,9 %. Активність уреазы дещо підвищується (на 12,8 %), однак значно знижується активність лізоцима (на 60,2 %).

Отримані дані свідчать, що ПСО знижує рівень захисних систем (каталази і лізоцима) і суттєво підвищує ступінь запалення (еластази і МДА). Споживання лізоцима-форте знижує достовірно рівень маркерів запалення і суттєво підвищує рівень захисних факторів (каталази і лізоцима), практично до норми. Найбільший вплив лізо-

Таблиця 1

Вплив лізоцима-форте на біохімічні показники слизової оболонки тонкої кишки щурів, які отримували переокиснену соняшникову олію (ПСО)

Показники	Контроль	ПСО	ПСО+лізоцим-форте
Еластаза, мкат/кг	1,40 ± 0,09	1,90 ± 0,12 <i>p</i> < 0,01	1,60 ± 0,03 <i>p</i> < 0,05; <i>p</i> ₁ < 0,05
МДА, ммоль/кг	7,54 ± 0,26	10,42 ± 0,28 <i>p</i> < 0,01	7,47 ± 0,22 <i>p</i> > 0,5; <i>p</i> ₁ < 0,01
Каталаза, мкат/кг	4,35 ± 0,28	3,53 ± 0,17 <i>p</i> < 0,05	4,79 ± 0,15 <i>p</i> > 0,05; <i>p</i> ₁ < 0,01
Уреаза, мк-кат/кг	1,41 ± 0,24	1,59 ± 0,37 <i>p</i> > 0,3	0,43 ± 0,13 <i>p</i> < 0,01; <i>p</i> ₁ < 0,05
Лізоцим, од/кг	417 ± 16	166 ± 1 <i>p</i> < 0,001	404 ± 13 <i>p</i> > 0,3; <i>p</i> ₁ < 0,001

Примітки: *p* — в порівнянні з гр. «ПСО»; *p*₁ — в порівнянні з гр. «ПСО + лізоцим-форте».

Таблиця 2

Вплив лізоцима-форте на біохімічні показники слизової оболонки товстої кишки щурів, які отримували переокиснену соняшникову олію (ПСО)

Показники	Контроль	ПСО	ПСО+лізоцим-форте
Еластаза, мк-кат/кг	44,80 ± 2,85	81,67 ± 2,89 <i>p</i> < 0,01	57,90 ± 1,81 <i>p</i> < 0,01; <i>p</i> ₁ < 0,01
МДА, ммоль/кг	4,36 ± 0,21	6,64 ± 0,32 <i>p</i> < 0,01	4,51 ± 0,19 <i>p</i> > 0,3; <i>p</i> ₁ < 0,05
Каталаза, ммоль/кг	1,30 ± 0,09	1,24 ± 0,06 <i>p</i> > 0,3	1,65 ± 0,05 <i>p</i> < 0,05; <i>p</i> ₁ < 0,05
Уреаза, мк-кат/кг	0,66 ± 0,17	2,17 ± 0,12 <i>p</i> < 0,01	2,55 ± 0,22 <i>p</i> < 0,01; <i>p</i> ₁ > 0,05
Лізоцим, од/кг	73 ± 5	57 ± 4 <i>p</i> < 0,05	68 ± 4 <i>p</i> > 0,3; <i>p</i> ₁ > 0,05

Примітки: див. табл. 1.

цим-форте здійснив на активність уреазі: вона знизилась в 3,7 разів.

Таким чином, можна констатувати, що лізоцим-форте відновлює захисні системи слизової тонкої кишки, значно знижує бактеріальне обсіменіння і майже повністю усуває запальні явища.

В таблиці 2 представлено аналогічні показники для слизової оболонки товстої кишки. З цих даних видно, що ПСО викликає розвиток запалення (коліт), про що свідчить підвищення рівня еластази на 52,3 % і МДА на 82,3 %. Суттєво (в 3,3 разів) збільшується активність уреазі, але активність лізоцима знижується на 21,9 %, а каталази всього на 4 %.

Введення лізоцима-форте достовірно знижує рівень маркерів запалення, підвищує активність каталази, дещо підвищує активність уреазі і лізоцима (однак в обох випадках $p > 0,05$).

На рис. 1 показано, як змінюється індекс АПІ в кишечнику щурів, які отримували ПСО. Видно, що він суттєво знижується і в тонкій, і в товстій кишці, а лізоцим-форте його нормалізує.

На рис. 2 показано, як змінюється ступінь дисбіозу в слизовій кишечника щурів, які отримували ПСО. Видно, що вона збільшується в 3-4 разів, однак лізоцим-форте значно знижує ступінь дисбіозу в тонкій кишці і зовсім не впливає на цей показник в товстій, тобто ан-

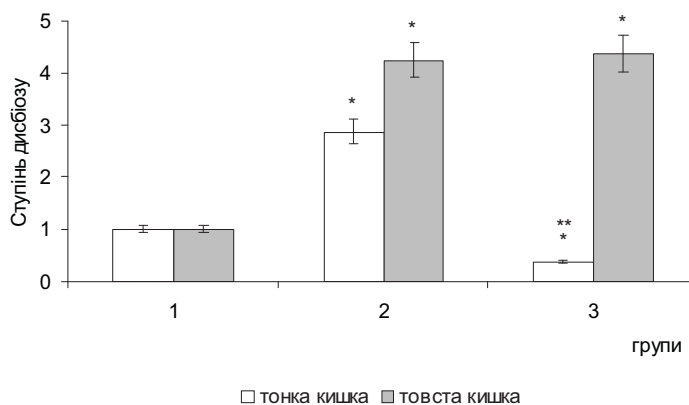


Рис. 1. Вплив лізоцим-форте на індекс АПІ слизової кишечника щурів, які отримували ПСО (1 — контроль, 2 — ПСО, 3 — ПСО + лізоцим-форте)
Примітки: * — $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 1; ** — $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 2

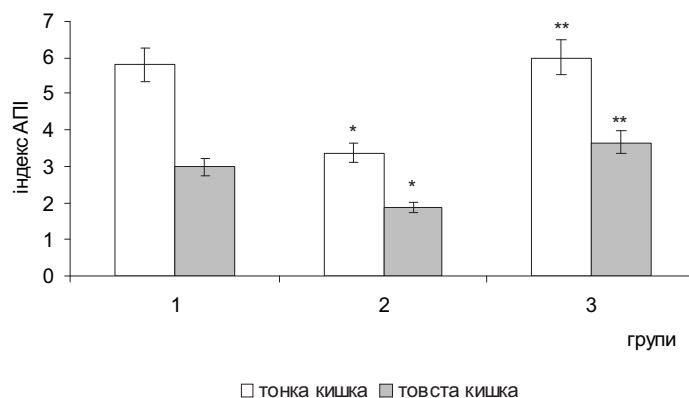


Рис. 2. Вплив лізоцим-форте на ступінь дисбіозу слизової кишечника щурів, які отримували ПСО
Примітки: 1, 2, 3, * та ** — див. рис. 1

тидисбіотична дія лізоцима-форте обмежується лише верхніми відділами травного тракту: ротовою порожниною, шлунком і тонкою кишкою.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати, що мукозопротекторна дія на товсту кишку лізоцима-форте здійснюється в меншій мірі за рахунок лізоцима, а в більшій мірі за рахунок антиоксидантної системи, активатором якої в лізоцимі-форте є кверцетин. Тим більше, що вони співпадають з отриманими нами даними про мукозопротекторну дію на товсту кишку флавановмісних засобів [5].

Висновки

1. ПСО викликає розвиток запально-дистрофічних і дисбіотичних процесів в слизових оболонках кишечника.
2. Лізоцим-форте володіє мукозопротекторною дією, причому в тонкій кишці завдяки антидисбіотичній і антиоксидантній дії, а в товстій, головним чином, за рахунок антиоксидантної дії.

Литература

1. Воскресенский О. Н. Перекиси липидов в живом организме / О. Н. Воскресенский, А. П. Левицкий // Вопросы медицинской химии. — 1970. — т. 16, № 6. — С. 561-581.
2. Скорость свободнорадикального окисления C₁₈ диеновых и триеновых жирных кислот и эффективность их ингибирования в-каротином в водных мицеллярных растворах / Л. Г. Наглер, В. З. Ланкин, А. И. Козаченко, С. М. Гуревич // Биохимия. — 2003. — т. 68, В. 2. — С. 243-249.
3. Плавинский С. Л. Повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов как фактор риска смерти в проспективном исследовании / С. Л. Плавинский, С. И. Плавинская // Физиология человека. — 2002. — 28, № 1. — С. 116-120.
4. The experimental prophylaxis of the peroxide periodontitis by antidysbiotic means / A. P. Levitsky, O. A. Makarenko, I. A. Selivanskaya, T. A. Sevostianova, A. I. Furdychko, T. V. Tomilina, E. P. Stupak, A. V. Markov // Journal of Education, Health and Sport. — 2017. — v. 7, № 2. — P. 682-693.
5. Bocharov A. V. Antiinflammation and antidsbiotic actions of flavancontent means on rat colon mucosa after received the peroxide sunflower oil / A. V. Bocharov // Journal of Education, Health and Sport. 2017. — v. 7, № 6. — P.1137-1144.
6. Лікувально-профілактична дія флаванвмісних антидисбіотичних засобів на слизову оболонку порожнини рота щурів, які отримували пероксидну со-

няшникову олію / А. В. Марков, Ю. З. Лабуш, В. М. Зубачик, І. О. Селіванська // Фітотерапія. Часопис. — 2018. — № 2. — С. 33-35.

7. Профілактика стоматиту і гінгівіту з використанням лізоцима-форте / М. О. Остафійчук, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко, О. Є. Успенський, А. П. Левицький // Вісник стоматології. — 2017. — № 3 (100). — С. 6-11.
8. The influence of different pathogens on the lysozyme activity into tissues of rat oral cavity / A. P. Levitsky, M. A. Ostafiichuk, O. E. Uspenskii, G. Z. Boris, A. I. Furdychko, I. V. Ginzhal, V. L. Vasiuk, V. T. Stepan, M. F. Iarynich, E. P. Stupak // Journal of Education, Health and Sport. — 2017. — v. 7, № 8. — P. 1070-1081.
9. Васюк В. Л. Гепатопротекторное действие флавансодержащих средств при гепатопатии вызванной перекисленным подсолнечным маслом / В. Л. Васюк // Вісник морської медицини. — 2018. — № 1. — С. 101-104.
10. Перекисная модель стоматита / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, В. Н. Почтарь, В. Е. Завадский // Вісник стоматології. — 2005. — № 4. — С. 7-10.
11. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. — Одесса: КП ОГТ, 2010. — 16 с.
12. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // Лабораторная диагностика. — 1999. — № 4. — С. 45-46.
13. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. — 1996. — Спец. выпуск. — С. 40-50.
14. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. — Одесса: КП ОГТ, 2005. — 74 с.
15. Патент на корисну модель № 43140. МПК 2009 G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. № u 2008 15092 від 26.12.2008. Опубл.

10.08.2008. Бюл. № 15.

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

References

1. Voskresenskiy O. N., Levitsky A P. Peroxide lipids in the living organism. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1970; 16 (6): 561-581.
2. Nagler L. G., Lankin V. Z., Kazachenko A I. et al. The rate of free radical oxidation of C₁₈ diene and triene fatty acids and the effectiveness of their inhibition by β -carotene in aqueous micellar solutions. *Biokhimiia*. 2003; 68 (2): 243-249.
3. Plavinskii S. L., Plavinskaia S. I. Increased levels of lipid peroxidation products as a risk factor for death in a prospective study. *Fiziologija cheloveka*. 2002; 28 (1): 116-120.
4. Levitsky A P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A., Sevostianova T. A., Furdychko A I., Tomilina T. V., Stupak E. P., Markov A. V. The experimental prophylaxis of the peroxide periodontitis by antidysbiotic means. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (2): 682-693.
5. Bocharov A. V. Antiinflammation and antidsbiotic actions of flavancontent means on rat colon mucosa after received the peroxide sunflower oil. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (6): 1137-1144.
6. Markov A V., Labush Iu. Z., Zubachik V. M. [et al.]. Therapeutic and preventive action flavan-containing antidsbiotic means on a mucose membrane of the oral cavity of the rats, received peroxide sunflower oil. *Fitoterapija Chasopys*. 2018; 2: 33-35.
7. Ostafiychuk M. A., Boris G. Z., Furdychko A I. [et al.]. Prophylaxis of stomatitis and gingivitis by use of the lysozyme-forte. *Visnyk stomatologii'*. 2017; 3 (100): 6-11.
8. Levitsky A P., Ostafiichuk M. A., Uspenskii O. E., Boris G. Z., Furdychko A I., Ginzul I. V., Vasiuk V. L., Stepan V. T., Iarynich M. F., Stupak E. P. The influence of different pathogens on the lysozyme activity into tissues of rat oral cavity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (8): 1070-1081.
9. Vasyuk V. L. Hepatoprotective action of flavancontent means at hepatopathy, caused by the peroxide sunflower oil. *Visnyk mors'koi' medycyny*. 2018; 1: 101-104.
10. Levitsky A P., Makarenko O. A., Pochtar' V. N. et al. The peroxide model of stomatitis. *Visnyk stomatologii'*. 2005; 4: 7-10.
11. Levitsky A P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.
12. Girin S. V. The modification of the method of the determination of catalase activity in biological substrates. *Laboratornaya diagnostika*. 1999; 4: 45-46.
13. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral fluid in patients with acute odontogenic infection of maxillofacial area. *Stomatologiya*. 1996; Special vol.: 40-50.
14. Levitsky A P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
15. Levitsky A P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.
16. Truhacheva N. V. *Mathematical Statistics in biomedical researches using the Statistica package*. M., GEOTAR-Media, 2012: 379.

*Впервые поступила в редакцию 21.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.316-008.811-091/-092-085.322: 582.633.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525814>

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРИВУШНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ ОЛІЇ АМАРАНТА У ЩУРІВ З МОДЕЛЛЮ СИНДРОМУ ШЕГРЕНА

Якименко Д.О.

Одеський національний медичний університет

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ МАСЛА АМАРАНТА У КРЫС С МОДЕЛЬЮ СИНДРОМА ШЕГРЕНА

Якименко Д.О.

Одесский национальный медицинский университет

FEATURES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE PAROTID GLAND UNDER THE INFLUENCE OF AMARANTH OIL IN RATS WITH A MODEL OF SJOGREN'S SYNDROME

Yakimenko D.O.

Odessa National Medical University

Резюме (Summary)

В експерименті на 35 білих щурах лінії Вістар аутбредного розведення вивчали вплив прийому олії амаранта на стан структурно-функціональної організації привушної залози при моделюванні синдрому Шегрена. Одержані результати показали, що під впливом олії амаранта підвищується збереженість кінцевих секреторних відділів залози. В тих же кінцевих відділах, де пошкодження має місце, епітеліоцити мало відрізняються від таких у здорових тварин. Одночасно виявили появу у вивідних протоках і тканині залози включень білкових мас. Автор вважає, що позитивний ефект від прийому олії амаранта зв'язаний з його впливом на інтенсивність і напрям білкового обміну.

Ключові слова: синдром Шегрена, експериментальна модель, олія амаранта

В эксперименте на 35 белых крысах линии Вистар аутбредного разведения изучали влияние приема масла амаранта на состояние структурно-функциональной организации околоушной железы при моделировании синдрома Шегрена. Полученные результаты показали, что под влиянием масла амаранта повышается сохранность концевых секреторных отделов железы. В тех же концевых отделах, где повреждение имеет место, эпителиоциты мало отличаются от таковых у здоровых животных. Одновременно выявили появление в выводных протоках и ткани железы включений белковых масс. Автор считает, что позитивный эффект от приема масла амаранта связан с его влиянием на интенсивность и направление белкового обмена.

Ключевые слова: синдром Шегрена, экспериментальная модель, масло амаранта

In experiment with 35 white rats of the Vistar line of outbreed breeding the influence of amaranth oil on the state of structural and functional organization of the parotid gland in simulation of Sjogren's syndrome was studied. The obtained results showed that under the influence of amaranth oil the preservation of the terminal secretory glands was increased. In the same terminal regions, where damage was presented, epitheliocytes differ little from those in healthy rats. At the same time, the appearance in outflow ducts and gland tissue of protein masse inclusions. The author considers that the positive effect of amaranth oil is due to its effect on the intensity and direction of protein metabolism.

Key words: *Sjogren's syndrome, experimental model, amaranth oil*

Актуальність

Синдром Шегрена (СШ) — аутоімунне захворювання, що вражає секреторний епітелій слюзних та слинних залоз. Відрізняють первинний та вторинний СШ, різниця між ними полягає в тому, що при первинному СШ інші органи не уражаються. Вторинний СШ спостерігається при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку та інших аутоімунних захворюваннях [1-3]. Уражає СШ в основному жінок працездатного віку. Розповсюдженість СШ від 4 до 250 випадків на 100 тис. населення в різних країнах [4]. Діагностика СШ базується на визначенні у хворого одночасного ураження слинних залоз та очей, а також лабораторних ознак аутоімунного процесу.

Розповсюдженість СШ у осіб працездатного віку, важлива роль аутоімунних процесів в його патогенезі, гіподіагностика данної патології обумовлює з одного боку значущість цієї проблеми для сучасної медицини, а з іншого — складності її лікування.

В теперішній час основним принципом лікування СШ є медикаментозна терапія із залученням глюкокортикоїдів, цитостатиків, біоагентів (ритуксімаб), та місцеве використання антисептиків [5,6]. В той же час важлива роль аутоімунних процесів в патогенезі СШ потребує використання в схемах лікування СШ природних імуномодуляторів, одним з таких засобів є масло амаранта. Але в

доступній нам літературі даних про можливість його використання ми не зустріли.

Виходячи з вищезгаданого мета нашої роботи довести вплив масла амаранта на особливості структурно-функціональних змін слинних залоз при експериментальному СШ.

Матеріали і методи досліджень

Матеріалом роботи були результати, отримані при дослідженні 35 білих щурів лінії Вістар аутбредного розведення масою тіла 180-200 г. Відповідно задачам роботи щури були розподілені на 3 групи.

I група — 5 щурів, які не отримували ніяких впливів; дані, отримані при їхньому дослідженні, використовували як контроль.

II група — 15 щурів, яким моделювали СШ. Моделювання СШ здійснювали введенням 0,5 мл розчину БЦЖ, змішаного з гліцерином, у праву привушну слинну залозу. Введення проводили одноразово.

III група — 15 щурів, які на тлі моделі СШ отримували масло амаранта в кількості 0,05 мл на кожну тварину.

Піддослідних тварин виводили з досліду на 30 добу декапітацією під легким ефірним наркозом. Відокремлювали праву привушну слинну залозу, яку фіксували 5 % розчином формаліну. Половину її проводили крізь спирти зростаючої концентрації і заливали в целоїдин за розповсюдженою методикою. З

другої половини залози виготовляли кріостатні блоки з використанням сухої вуглекислоти. З целоїдинових блоків готували гістологічні зрізи 7-9 мкм завтовшки, які фарбували за методикою гематоксилін-еозин. З кріостатних блоків готували кріостатні зрізи 11 мкм завтовшки, на яких за методикою Д.Коржевського [7] гістохімічним методом визначали активність NO-синтази. Отримані препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа.

Результати та їх обговорення.

На термін закінчення експерименту макроскопічне дослідження привушної слинної залози визначило деяке її збільшення. Поверхня залози гладка, блискуча, колір залози сіро-коричневий. Оточуючі тканини не спаяні з нею. Мікроскопічне дослідження привушної слинної залози встановило збереження дольчатої організації. Міждолькові про-

шарки потовщені за рахунок нагрубання та збільшення кількості фіброзної тканини. Кінцеві секреторні відділи в дольках частково зморщені, в частині з них спостерігаються сіруваті напівпрозорі гомогенні маси. Частково ці відділи заміщені полями неупорядкованих слизоподібних клітин з гомогенною або слабо пінистою цитоплазмою (рис. 1). Ядра в клітинах цих сукупностей невеликі темно забарвлені. Частина кінцевих секреторних відділів звичайного вигляду, але епітеліоцити в них частково злуцнені, цитоплазма слабо піниста, ядра пікнотичні. Стінки вивідних протоків різко фіброзовані. Простори протоків зіяють, епітелій, що їх вистилає, сплющений, в частині протоків просвіт заповнений гомогенною слабо еозинофільною масою.

Оцінюючи активність NO-синтази гістоензиматичним методом, встановили, що фонове забарвлення препарата або відсутнє або блідо-фіалкове. В частині епітеліоцитів кінцевих ділянок секреторних відділів поодинокі сіро-жовтуваті досить великі гранули. Більшість клітин ніяких гранул не містять. В цілому можна говорити про слабку активність NO-синтази в тканині привушних залоз (рис. 2).

Дослідження щурів, що на тлі моделі СШ отримували масло амаранта, встановило наступне. Мікроскопічні дослідження визначили збереження дольової організації тканини привушної слинної залози. Міждольчаті прошарки уширені за

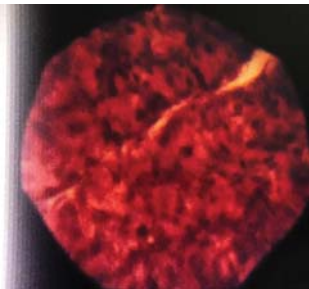


Рис. 1 Привушна слинна залоза щура з моделлю СШ, 28 доба дослід. Скупчення слизоподібних клітин, ядра набряклі, цитоплазма гомогенна або слабо піниста. Забарвлення: гематоксилін-еозин 36.x160

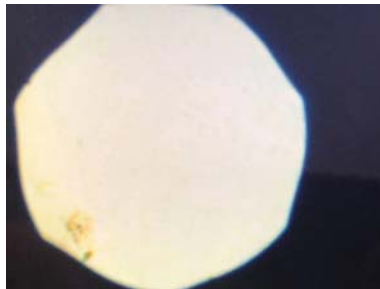


Рис. 2 Привушна слинна залоза щура з моделлю СШ, 28 доба дослід. Визначення активності NO-синтази. Поодинокі сіруватожовті бліді гранули в поодиноких клітинах кінцевих відділів, фонове забарвлення відсутнє. Забарвлення: метод Д.Е.Коржевського 36.x100



Рис. 3 Привушна слинна залоза щура з моделлю СШ, який отримував масло амаранта. Розпорушені при обробці кінцеві секреторні відділи. Епітеліоцити з ядрами розташованими у базальних мембран, цитоплазма помірно базофільна. Забарвлення: гематоксилін-еозин 36.x160



Рис. 4 Привушна слинна залоза, модель СШ. Щури отримували олію амаранта з 18 по 28 добу дослід. Неупорядкований епітелій зі збільшеними ядрами. Забарвлення: гематоксилін-еозин 36.x160

рахунок фіброзу. Фіброзні волокна огрубілі, потовщені. На відміну від попередньої групи, в прошарку визначається помірна кількість лімфоцитів. Внутрішчасточкові прошарки тонкі, волокна, що їх складають, тонкі, ніжні. Лімфоцитарна інфільтрація не визначається. Адгезія клітин секреторних відділів знижена, тому в частині кінцевих відділів епітеліоцити розташовані неупорядковано. В більшості кінцевих секреторних відділів епітеліоцити розташовані по окружності. Цитоплазма всіх епітеліоцитів гомогенна, помірно еозинофільна, спостерігається пінистість цитоплазми в деяких клітинах. Ядра зміщені в базальну частину клітин, форма їх овальна, зафарблення помірне (рис. 3).

Зустрічаються часточки, в яких епітеліоцити розташовані безладно, ядра їхні або збільшені або пікнотичні (рис. 4), цитоплазма еозинофільна. В деяких секторах спостерігаються невеликі за розміром включення еозинофільних мас. В просвіті деяких вивідних протоків визначаються сіруваті прозорі гомогенні маси.

В результаті гістоензиматичного визначення активності NO-синтази встановили таке: фонове забарвлення зрізу сіро-фіалкове. В просвіті судин еритроцити сірувато-пісочного кольору. На площині зріза визначаються поодинокі клітини, по контуру яких розташовані рідко невеликі сірі або сіро-чорні гранули. Слід зауважити, таких клітин з гранулами в дослідках цієї групи було більше, ніж в препаратах попередньої групи. В цілому можливо говорити про слабку активність NO-синтази в тканині привушної слинної залози, але визначається вона в більшій кількості епітеліоцитів.

Висновки. Таким чином, результати наших досліджень визначили, що застосування масла амаранту на тлі моделювання СШ сприяє збереженню структурно-функціональної організації привушної слинної залози щурів. Це прояв-

лялось в збереженні структури більшості кінцевих секреторних відділів залози; в збереженні структури епітеліоцитів і вивідних протоків. В той же час спостерігалась поява гомогенних мас (скоріше всього, білкових) в просвітах вивідних протоків та тканині залози, що, вочевидь, пов'язане зі значним впливом амаранту на інтенсивність перебігу білкового синтезу в тканинах організму.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є дослідження впливу олії амаранту на клінічний перебіг, стан загального та місцевого імунітету, рівень цитокінів та маркерів запалення при синдромі Шегрена

Література

1. А.А.Заздравнов, А.Б.Андруша Гипосаливация — клінічний маркер та аграватор перебігу ревматоїдного артриту, ускладненого ураженням стравоходу //Український ревматологічний журнал.-2013.- № 2 (52).-С.90-93.
2. А.А.Заздравнов Оценка саливационной функции как неинвазивный скрининг эзофагеальных осложнений у больных ревматоидным артритом // Украинський ревматологічний журнал. — 2014.- № 4 (58). — С.85-88.
3. Коржевский Д.Э. Определение активности НАДН-диафоразы в головном мозге крыс после фиксации разной длительности//Морфологияю- 1998.-т.109., № 3.- С.76-77.
4. Національний підручник з ревматології./ За ред В.М.Коваленка, Н.М.Шуба. К.: Моріон, 2013. — 671 с.
5. Kassar S.S. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren's syndrome. / Kassar S.S., Moutsopoulos H.M.// Arch.Intern.Med.- 2004 — Vol.164. — PP. 1275 — 1284.
6. Ramos — Casals M. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. / Ramos — Casals M., Tzioufas A, Font J. // Ann.Rheum.Dis. — 2005. — Vol. 64, № 1. — PP. 347 — 354.

References

1. A.A.Zazdravnov, A.B.Andrusha Giposalivaciya — klinichnij marker ta agra-

- vator perebigu revmatoïdnogo artrit, uskladnenogo urazhennyam stravohodu / /Ukraïns'kij revmatologichnij zhurnal.- 2013.-№ 2 (52).-S.90-93. (in Ukrainian)
2. AAZazdravnov Ocenka salivacionnoj funkcii kak neinvazivnyj skrining ehzofageal'nyh oslozhnenij u bol'nyh revmatoidnym artrit-om // Ukraïns'kij revmatologichnij zhurnal. — 2014.- № 4 (58). — S.85-88. (in Russian)
 3. Korzhevskij D.EH. Opredelenie aktivnosti NADN-diaforazy v golovnom mozge krysposle fiksacii raznoj dlitel'nosti//Morfologiyayu- 1998.-t.109., № 3.- S.76-77. (in Russian)
 4. Nacional'nij pidruchnik z revmatologii./ Zared V.M.Kovalenka, N.M.SHuba K.: Morion, 2013. — 671 s. (in Ukrainian)
 5. Kassan S.S. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren's syndrome. / Kassan S.S., Moutsopoulos H.M.// Arch.Intern.Med.- 2004 — Vol.164. — PP. 1275 — 1284.
 6. Ramos — Casals M. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. / Ramos — Casals M., Tzioufas A, Font J. // Ann.Rheum.Dis. — 2005. — Vol. 64, № 1. — PP. 347 — 354.

*Впервые поступила в редакцию 22.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.711–001.3–06: 616.61–091.8]–092.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525700>

ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ МОЗКОВОГО ШАРУ НИРКИ ПІД ВПЛИВОМ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОВТРАТОЮ

Ковальов В.В.

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСА МОЗГОВОГО СЛОЯ ПОЧКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ РАЗНОЙ ТЯЖЕСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ

Ковалев В.В.

*ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.
Я. Горбачевского МЗ Украины»*

FEATURES OF ANTIOXIDANT-PROOXIDANT BALANCE OF THE MEDULLARY AREA UNDER THE INFLUENCE OF SKELETAL TRAUMA OF DIFFERENT SEVERITY COMPLICATED BY BLOOD LOSS

Kovaliov V.V.

I.Horbachevsky Ternopil State Medical University

Резюме (Summary)

Мета роботи: з'ясувати особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу мозкового шару нирки під впливом скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою

Матеріали і методи. Експерименти виконано на 98 нелінійних білих щурах-самцях масою 180-200 г. Усіх тварин розділили на 4 групи: контрольну та три дослідних. У першій дослідній групі під тиопенталонатрієвим знеболенням моделювали закритий перелом стегна, у другій — додатково викликали крововтрату 20-22 % ОЦК із введенням аутокрові у порожнину живота із розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тварини. У третій дослідній групі, крім цього, ламали суміжне стегно. Щурів виводили з експерименту в умовах знечулення через 1, 3 і 7 діб після моделювання травм методом тотального кровопускання з серця. У мозковому шарі нирки піддослідних тварин визначали вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ, активність каталази та розраховували антиоксидантно-проксидантний індекс: каталаза / ТБК-активні продукти ПОЛ

Результати. За умов нанесення ізольованої скелетної травми інтенсивність ліпідної пероксидації наростає до 3 доби, а далі до 7 доби знижується. Протилежно змінюється активність каталази, що забезпечує практично однакову величину антиоксидантно-прооксидантного індексу у всі терміни спостереження і вказує на адекватність антиоксидантного забезпечення. Додаткова крововтрата супроводжується суттєвим зростанням вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації і зниженням активності каталази з 1 до 7 діб. Перелом суміжного стегна на тлі ізольованої скелетної травми і крововтрати погіршує перебіг травматичної хвороби, свідченням чого є поглиблення порушень досліджуваних показників. Однак їх ступінь є нижчим, ніж після моделювання крововтрати на тлі ізольованої скелетної травми, що вказує на значну чутливість мозкового шару нирки до гіпоксії і провідну роль крововтрати в ініціюванні процесів ліпідної пероксидації та виснаження антиоксидантного захисту в цьому шарі нирки.

Висновок. Моделювання тяжкої скелетної травми, ускладненої крововтратою, призводить до суттєвого накопичення у мозковому шарі нирки вторинних продуктів ліпідної пероксидації, виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту, зміщення антиоксидантно-прооксидантного співвідношення в бік переважання прооксидантних механізмів, які наростають з першої до сьомої діб посттравматичного періоду.

Ключові слова: нирка, мозковий шар, скелетна травма, крововтрата, ліпопероксидація, антиоксидантний захист.

Цель работы: выяснить особенности антиоксидантно-прооксидантного баланса мозгового слоя почки под влиянием скелетной травмы различной тяжести, осложненной кровопотерей.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 98 нелинейных белых крысах-самцах массой 180-200 г. Всех животных разделили на 4 группы: контрольную и три опытных. В первой опытной группе под тиопенталонатриевым обезболиванием моделировали закрытый перелом бедра, у второй — дополнительно вызвали кровопотерю 20-22 % ОЦК с введением аутокрови в полость живота из расчета 0,5 мл на 100 г массы животного. В третьей опытной группе, кроме этого, ломали смежное бедро. Крыс выводили из эксперимента в условиях обезболивания через 1, 3 и 7 суток после моделирования травм методом тотального кровопускания из сердца. В мозговом слое почки подопытных животных определяли содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ, активность каталазы и рассчитывали антиоксидантно-проксидантний индекс: каталаза / ТБК-активные продукты ПОЛ.

Результаты. В условиях нанесения изолированной скелетной травмы интенсивность липидной перекисидации нарастает до 3 суток, а дальше до 7 суток снижается. Противоположно изменяется активность каталазы, обеспечивая практически одинаковую величину антиоксидантно-прооксидантного индекса во все сроки наблюдения и указывает на адекватность антиоксидантного обеспечения. Дополнительная кровопотеря сопровождается существенным ростом содержания вторичных продуктов липопероксидации и снижением активности каталазы с 1 до 7 суток. Перелом смежного бедра на фоне изолированной скелетной травмы и кровопотери ухудшает течение травматической болезни, свидетельством чего является углубление нарушений исследуемых показателей. Однако их степень ниже, чем после моделирования кровопотери на фоне изолированной скелетной травмы, что указывает на значительную чувствительность мозгового слоя почки к гипоксии и ведущую роль кровопотери в иницировании процессов липидной перекисидации и истощения антиоксидантной защиты в этом слое почки.

Вывод. Моделирование тяжелой скелетной травмы, осложненной кровопотерей, приводит к существенному накоплению в мозговом слое почки вторичных продуктов липидной перекисидации, истощение ферментативной звена антиоксидантной защиты, смещение антиоксидантно-прооксидантного соотношения в сторону преобладания прооксидантных механизмов, которые нарастают с первой до седьмой суток посттравматического периода.

Ключевые слова: почка, мозговой слой, скелетная травма, кровопотеря, липопероксидации, антиоксидантная защита.

Purpose: to find out the features of antioxidant-prooxidant balance of the medullary area under the influence of skeletal trauma of different severity, complicated by blood loss.

Materials and Methods. Experiments were performed on 98 non-linear white male rats weighing 180-200 g. All animals were divided into 4 groups: control and three experimental groups. In the experimental group 1, a closed fracture of the thigh was modeled under thiopental-sodium anesthesia; in the group 2, blood loss of 20-22 % of total blood volume with the introduction of an autoblood into the abdominal cavity at a rate of 0.5 ml per 100 g of animal weight, was additionally precipitated; in the experimental group 3, in addition, the adjacent thigh was broken. The rats were withdrawn from the experiment in conditions of anxiety after 1, 3 and 7 days after the simulation of injuries by the method of total bloodletting from the heart. In the medullary area of the experimental animals, the content of TBC-active LPO products, the activity of catalase and the antioxidant-prooxidant index were calculated: catalase / TBC-active products of LPO.

Results. Under conditions of an isolated skeletal trauma, the intensity of lipid peroxidation increases to the third day, and then goes down to the seventh day. The activity of catalase, which provides practically the same value of the antioxidant-prooxidant index in all terms of observation and indicates the adequacy of antioxidant secretion, varies accordingly. Additional blood loss is accompanied by a significant increase in the content of secondary lipoperoxidation products and a decrease in the activity of catalase from 1 to 7 days. The fracture of the adjacent thigh against the background of isolated skeletal trauma and blood loss worsens the course of traumatic illness, indicating that there is an increase in the disturbances of the studied

parameters. However, their degree is lower than after modeling blood loss on the background of isolated skeletal trauma, indicating significant sensitivity of the medullary area to hypoxia and the leading role of blood loss in initiating lipid peroxidation processes and exhaustion of antioxidant defense in this area of a kidney.

Conclusion. Simulation of severe skeletal trauma, complicated by blood loss, leads to significant accumulation in the medullary area the secondary lipid peroxidation products, depletion of the enzymatic level of antioxidant defense, antioxidant-prooxidant balance in relation to the predominance of prooxidant mechanisms that increase from the first to the seventh days of the post-traumatic period.

Key words: kidney, medulla; skeletal trauma, blood loss, lipoperoxidation, antioxidant defense.

Вступ

До актуальних проблем сьогодення належить травматизм. За прогнозами ВООЗ після 2020 року він стане основною причиною смертності серед осіб усіх вікових груп [1, 2]. Цьому сприяє тяжкість сучасної травми, яка зумовлена домінуванням поєднаних і множинних уражень з розвитком травматичної хвороби [3]. Завдяки травматичному шоку, гемодинамічним порушенням, гіпоксії, викиду в системний кровотік медіаторів запалення в органах, віддалених від місця безпосереднього ураження, виникає синдром поліорганної дисфункції, а далі — недостатності, що належить до безпосередніх причин загибелі організму [4].

Розвиток ниркової недостатності є одним із тяжких ускладнень травматичної хвороби. Цьому процесу передують каскад реакцій, що призводять до активації універсального механізму пошкодження клітинних мембран — процесів ліпідної пероксидації у структурних компонентах нефрона [7], вивчення якого має важливе значення в розумінні механізмів пошкодження нирки за умов скелетної травми, ускладненої крововтратою.

Мета роботи: з'ясувати особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу мозкового шару нирки під впливом скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою

Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконано на 98 нелінійних білих щурах-самцях масою 180-200 г, які знаходилися на стандартному раціоні віварію. Усіх тварин розділили на 4 групи: контрольну (8 тварин) та три дослідних (по 30 тварин). У контрольній групі щурів тільки водили в наркоз (тіопентал натрію, 40 мгЧкг⁻¹). У першій дослідній групі під тіопенталонатрієвим знеболенням моделювали скелетну травму шляхом нанесення дозованого удару по стегну, який викликав закритий перелом [5], у другій — додатково моделювали крововтрату 20-22 % ОЦК із введенням аутокрові у порожнину живота із розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тварини. У третій дослідній групі наносили травму, аналогічно як у групі 2, проте додатково викликали закритий перелом суміжного стегна.

Щурів виводили з експерименту в умовах знечулення через 1, 3 і 7 діб після моделювання травм методом тотального кровопускання з серця. У тварин швидко видаляли нирки й на заморожувальному столику відділяли мозковий шар, у гомогенаті якого визначали вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ [8], активність каталази [9] та розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ): каталаза / ТБК-активні продукти ПОЛ [10].

Усі експерименти з нанесення травм виконано відповідно загальних правил і положень Європейської Кон-

венції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006), а також згідно «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [11].

Отримані цифрові дані підлягали статистичному аналізу. Вірогідність відмінностей між експериментальними групами оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Результати і їх обговорення

Як видно з табл. 1 під впливом ізолюваної скелетної травми (група 1) порівняно із контрольною групою відмічали підвищення вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у тканині мозкового шару нирки. Через 1 добу показник зріс на 20,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби — на 35,2 % ($p < 0,05$), що було статистично вірогідно більшим ніж через 1 добу ($p > 0,05$). Через 7 діб показник знизився, проте на 26,8 % перевищував рівень контролю ($p < 0,05$) й статистично вірогідно не відрізнявся від результатів попередніх термінів спостереження ($p > 0,05$).

У групі 2 відмічали більш виражені порушення, які наростали з 1 до 7 діб посттравматичного періоду. Через 1 добу вміст у мозковому шарі нирки ТБК-активних продуктів ПОЛ збільшився на 81,5 % ($p < 0,05$), через 3 доби — у 2,48 рази ($p < 0,05$), через 7 діб — у 2,70 рази ($p < 0,05$), що виявилось істотно більшим, ніж через 1 добу спостереження. Аналогічні порушення встановлено й у групі 3: відповідно на 81,5 %, у 2,42 і 3,07 рази ($p > 0,05$). Слід відмітити, що в цій групі показник у кожен наступний термін спостереження ставав статистично вірогідно більшим, ніж попередній ($p < 0,05$).

Порівнюючи дослідні групи між собою, встановили що через 1 добу вміст у мозковому шарі нирки ТБК-активних продуктів ПОЛ був суттєво більшим у групах 2 і 3 порівняно з групою 1 (відповідно на 51,4 і 51,7 %, $p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$). Аналогічно у групах 2 і 3 показник виявився статистично вірогідно більшим й через 3 доби — відповідно на 83,6 і 89,7 % ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$). Водночас через 7 діб відмічали істотну залежність величини досліджуваного показника від тяжкості травми: із збільшенням тяжкості травми статистично вірогідно у мозковому шарі нирки зростав вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ: у групі 2 порівняно з групою 1 — у 2,13 рази ($p_{1-2} < 0,05$), у групі 3 порівняно з групою 1 — у 2,42 рази ($p_{1-3} < 0,05$) та порівняно з групою 2 — на 13,7 % ($p_{2-3} < 0,05$).

Як видно з табл. 2, активність каталази мозкового шару нирки в посттравматичному періоді у групі 1 протягом усього періоду спостереження була статистично вірогідно меншою, ніж у контролі: через 1 добу — на 10,8 % ($p < 0,05$), через 3 доби — на 15,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб — на 10,0 % ($p < 0,05$). Слід зазначити, що через 7 діб посттравматичного періоду показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж через 3 доби ($p > 0,05$). У групі 2 активність каталази мозкового шару нирки стосовно контрольної групи поступово знижувалася з 1 до 7 діб — відповідно на 20,8, 34,1 і 45,2 % ($p > 0,05$). Аналогічно змінювався показник й у групі 3: відповідно на 23,8, 44,0 і 55,1 %, ($p > 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що у групах 2 і 3 величина активності каталази у мозковому шарі нирки у кожен наступний термін спостереження ставала статистично вірогідно меншою, ніж у попередній ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп встановило, що через 1 добу посттравматич-

ного періоду активність каталази мозкового шару нирок була істотно меншою у групах 2 і 3 порівняно з групою 1 (відповідно на 11,2 і 14,6 %, $p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$). Через 3 доби величина досліджуваного показника статистично вірогідно зменшувалася зі збільшенням тяжкості травми: у групі 2 порівняно з групою 1 — на 22,5 %

($p_{1-2} < 0,05$), у групі 3 порівняно з групою 1 — на 34,2 % ($p_{1-3} < 0,05$) та порівняно з групою 2 — на 15,2 % ($p_{2-3} < 0,05$). Аналогічно зменшувалася активність каталази й через 7 діб спостереження: у групі 2 порівняно з групою 1 — на 39,1 % ($p_{1-2} < 0,05$), у групі 3 порівняно з групою 1 — на 50,2 % ($p_{1-3} < 0,05$) та порівняно з групою 2 — на 18,2 % ($p_{2-3} < 0,05$).

Інтегральну оцінку балансу про- і антиоксидантних механізмів дає величина АПІ. Досліді показали (табл. 3), що у групі 1 показник у всі терміни спостереження ставав істотно меншим, ніж у контролі (відповідно на 24,8, 34,7 і 31,2 %, $p < 0,05$). Як видно, в динаміці він до 3 доби знижувався, в подальшому — до 7 доби зростав. Однак відмінності між термінами спосте-

Таблиця 1

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ (мкмоль·кг⁻¹) у кірковому шарі нирки після скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратаю (Me (LQ; UQ)) — медіана (нижній і верхній квартилі)

Вид травми	Контроль	Тривалість посттравматичного періоду		
		1 доба	3 доби	7 діб
Група 1 Перелом стегна	1,08 (1,03; 1,09) (n = 8)	1,30 [*] (1,23; 1,36) (n = 10)	1,46 ^{*1} (1,37; 1,52) (n = 10)	1,37 [*] 1,26; 1,44) (n = 10)
Група 2 Перелом стегна + крововтрата + гематома		1,960 [*] (1,770; 2,060) (n = 9)	2,68 ^{*1} (2,41; 2,79) (n = 8)	2,92 ^{*1} (2,74; 3,07) (n = 7)
Група 3 Перелом обох стегон + крововтрата + гематома		1,965 [*] (1,823; 2,000) (n = 8)	2,61 ^{*1} (2,64; 2,97) (n = 7)	3,32 ^{*1,3} (3,13; 3,39) (n = 7)
p_{1-2}		< 0,05	< 0,05	< 0,05
p_{1-3}		< 0,05	< 0,05	< 0,05
p_{2-3}		> 0,05	> 0,05	< 0,05

Примітки. Тут і на інших таблицях:

- ^{*} — відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$);
- p_{1-2} — вірогідність відмінностей показника між групами 1 і 2; p_{1-3} — між групами 1 і 3; p_{2-3} — між групами 2 і 3.

реження виявилися статистично не вірогідними ($p > 0,05$). У групі 2 показник з 1 до 7 діб посттравматичного періоду порівняно з контролем суттєво знижувався: відповідно на 56,6, 73,4 і 79,6 % ($p > 0,05$). Аналогічно показник знижувався й у групі 3: відповідно на 56,3, 78,7 і 85,6 % ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що у групах 2 і 3 з кожним наступним терміном спостереження величина АПІ була статистично вірогідно меншою, порівняно з попе-

Таблиця 2

Активність каталази (мккат·кг⁻¹) у мозковому шарі нирки після скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратаю (Me (LQ; UQ)) — медіана (нижній і верхній квартилі)

Вид травми	Контроль	Тривалість посттравматичного періоду		
		1 доба	3 доби	7 діб
Група 1 Перелом стегна	0,361 (0,352; 0,402) (n = 8)	0,322 [*] (0,295; 0,351) (n = 10)	0,307 [*] (0,298; 0,315) (n = 10)	0,325 ^{*3} (0,302; 0,343) (n = 10)
Група 2 Перелом стегна + крововтрата + гематома		0,286 [*] (0,256; 0,302) (n = 9)	0,238 ^{*1} (0,214; 0,250) (n = 8)	0,198 ^{*1,3} (0,185; 0,212) (n = 7)
Група 3 Перелом обох стегон + крововтрата + гематома		0,275 [*] (0,254; 0,307) (n = 8)	0,202 ^{*1} (0,189; 0,216) (n = 7)	0,162 ^{*1,3} (0,153; 0,173) (n = 7)
p_{1-2}		< 0,05	< 0,05	< 0,05
p_{1-3}		< 0,05	< 0,05	< 0,05
p_{2-3}		> 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітки.

- ^{*} — відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$);
- p_{1-2} — вірогідність відмінностей показника між групами 1 і 2; p_{1-3} — між групами 1 і 3; p_{2-3} — між групами 2 і 3.

Таблиця 3

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (ум.од.) у мозковому шарі нирки після скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою (Me (LQ; UQ)) — медіана (нижній і верхній квартилі)

Вид травми	Контроль	Тривалість посттравматичного періоду		
		1 доба	3 доби	7 діб
Група 1 Перелом стегна	0,334 (0,321; 0,360) (n = 8)	0,260 [*] (0,223; 0,276) (n = 10)	0,226 [*] (0,220; 0,235) (n = 10)	0,238 [*] (0,203; 0,259) (n = 10)
Група 2 Перелом стегна + крововтрата + гематома		0,145 [*] (0,139; 0,152) (n = 9)	0,089 ^{*1} (0,083; 0,095) (n = 8)	0,068 ^{*1,3} (0,066; 0,084) (n = 7)
Група 3 Перелом обох стегон + крововтрата + гематома		0,146 [*] (0,129; 0,157) (n = 8)	0,071 ^{*1} (0,070; 0,078) (n = 7)	0,048 ^{*1,3} (0,047; 0,053) (n = 7)
$p_{1,2}$		< 0,05	< 0,05	< 0,05
$p_{1,3}$		< 0,05	< 0,05	< 0,05
$p_{2,3}$		> 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітки.

- ^{*} — відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$);
- $p_{1,2}$ — вірогідність відмінностей показника між групами 1 і 2; $p_{1,3}$ — між групами 1 і 3; $p_{2,3}$ — між групами 2 і 3.

реднім ($p > 0,05$).

Порівнюючи дослідні групи між собою, встановили, що величина АПІ через 1 добу у групах 2 і 3 виявилася статистично вірогідно більшою, ніж у групі 1 (відповідно на 44,2 і 43,8 %, $p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$). Через 3 і 7 діб чітко спостерігалася залежність зростання величини АПІ відповідно до тяжкості травми ($p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що у патогенезі ураження мозкового шару нирок у ранній період тяжкої скелетної травми, ускладненої крововтратою, одним із вагомих чинників є посилення прооксидантних механізмів. За умов нанесення ізолюваної скелетної травми інтенсивність ліпідної пероксидації наростає до 3 доби, а далі до 7 доби знижується. Протилежно змінюється активність каталази, що забезпечує практично однакову величину АПІ у всі терміни спостереження і вказує на адекватність антиоксидантного забезпечення. Додаткова крововтрата суттєво погіршує метаболічні процеси у мозковому шарі нирки, що супроводжується вираженим зміщенням антиок-

сидантно-прооксидантного балансу в бік домінування прооксидантних механізмів з поступовим зростанням вмісту вторинних продуктів ПОЛ і зниженням активності каталази з 1 до 7 діб. Це вказує на зниження спроможності ферментативної ланки антиоксидантного захисту вже у гострий період травматичної хвороби і свідчить про потен-

ціювання негативного впливу скелетної травми і крововтрати.

Перелом суміжного стегна на тлі ізолюваної скелетної травми і крововтрати погіршує перебіг травматичної хвороби, свідченням чого є поглиблення порушень досліджуваних показників. Однак їх ступінь є нижчим, ніж після моделювання крововтрати на тлі ізолюваної скелетної травми. Це вказує на значну чутливість мозкового шару нирки до гіпоксії і провідну роль крововтрати в ініціюванні процесів ліпідної пероксидації та виснаження антиоксидантного захисту в цьому шарі нирки.

Отримані метаболічні порушення у мозковому шарі нирки, очевидно, є закономірною реакцією на сукупність системних механізмів травматичної хвороби, пов'язаних із тканинною гіпоксією, генерацією активних форм кисню активованими нейтрофільними лейкоцитами і макрофагами [4] що вимагає розробки адекватних патогенетично обґрунтованих методів попередження і корекції ниркової дисфункції за умов тяжкої скелетної травми, ускладненої крововтратою.

Висновок

Моделювання тяжкої скелетної травми, ускладненої крововтратою, призводить до суттєвого накопичення у мозковому шарі нирки вторинних продуктів ліпідної пероксидації, виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту, зміщення антиоксидантно-прооксидантного співвідношення в бік переважання прооксидантних механізмів, які наростають з першої до сьомої діб посттравматичного періоду.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі доцільно дослідити динаміку прооксидантно-антиоксидантних механізмів у мозковому шарі нирок у період пізніх проявів травматичної хвороби з метою отримання цілісної картини про співвідношення патогенно-саногенних механізмів, що допоможе в розробці ефективних засобів корекції виявлених порушень.

Література

1. Надання екстреної медичної допомоги травмованим в Україні. Перспективи розвитку / Г. Г. Рошчін, М. О. Стрельников, Я. С. Кукуруз, В. О. Крилюк // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії. — К., 2010. — Вип. 28. — С. 50-56.
2. Рошчін Г. Г. Багатофакторний аналіз летальності при поєднаній травмі органів черевної порожнини / Г. Г. Рошчін, В. І. Іванов, В. О. Крилюк // Клінічна хірургія. — К.: ТОВ «Ліга-Інформ» — 2013. — № 4. — С. 40-44.
3. Гурьев С.Е. Скелетная травма в структуре политравмы / С.Е. Гурьев // Травма. — 2014. — Т.15, № 6.— Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/39982108
4. Борис Р. М. Морфологічні і біохімічні зміни внутрішніх органів при експериментальній краніоскелетній травмі: монографія / Р. М. Борис. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. — 142 с.
5. Волотовська Н. В. Динаміка показників вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту тканин печінки в

- умовах політравми / Н. В. Волотовська // Медична хімія. — 2011. — Т. 13, № 4 (49). — С. 224.
6. Крилюк В. О. Зміни ферментативної ланки антиоксидантного захисту при тяжкій поєднаній травмі органів черевної порожнини в експерименті В. О. Крилюк, А. А. Гудима // Шпитальна хірургія. — 2013. — № 2. — С. 39-43.
 7. Мерлев Д. І. Особливості антиоксидантно-прооксидантного стану кіркового шару нирки в умовах скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2013. — № 2. — С. 140-142.
 8. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41-43.
 9. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.
 10. Левицкий А. П. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридін // Одеський мед. журн. — 2006. — № 1. — С. 22-25.
 11. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова — Київ: Авіцена, 2002. — 156 с.

References

1. Emergency medical care is traumatized in Ukraine. Prospects for development / GG Roshin, M.O. Strelnikov, Ya.S. Corn, V.O.Krylyuk // Problems of Military Health: Sb. sciences works of the Ukrainian Military Medical Academy. - K., 2010. - Vip. 28. - P. 50-56.
2. Roshin G. G. Multifactorial analysis of lethality in combined trauma of the abdominal cavity / G. G. Roshchin, V. I. Ivanov, V. O. Krylyuk // Clinical Surgery. - K. : LLC "Liga-Inform" - 2013. - No. 4. - P. 40-44.
3. Guriev S.E. Skeletal trauma in the structure

- of polytrauma / S.E. Guriev // Injury. - 2014. - T.15, No. 6.- Access mode: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/39982108
4. Boris RM Morphological and biochemical changes of internal organs in the experimental craniocerebral trauma: monograph / RM Boris. - Ternopil: UkrmedkNiga, 2013. - 142 pp.
 5. Volotovskaya NV Dynamics of indicators of free radical oxidation and antioxidant protection of liver tissues under the conditions of polytrauma / NV Volotovskaya // Medical Chemistry. - 2011. - Vol. 13, No. 4 (49). - P. 224.
 6. Krilyuk VO. Changes in the enzymatic level of antioxidant defense in severe combined trauma of the abdominal cavity in the experiment of V. O. Krylyuk, A Gudim // Hospital Surgery. - 2013. - № 2. - P. 39-43.
 7. Merleev D.I. Features of the antioxidant-prooxidant state of the cortical layer of the kidney in conditions of skeletal, craniocerebral trauma and their combination / D. I. Merleev, A Gudima // Achievements of clinical and experimental medicine. - 2013. - № 2. - P. 140-142.
 8. Andreeva L. I. Modification of the method for determining lipid peroxides in a test with thiobarbituric acid / L. I. Andreeva, L. A. Kozhemyakin, A. A. Kiskun // Lab. it's a matter. - 1988. - No. 11. - P. 41-43.
- Впервые поступила в редакцию 12.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.357.6-616-001.3J-092 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525591>

ОСОБЛИВОСТІ ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНОЇ СИНДРОМУ КІНЦІВОК, ЗАКРИТОЇ ТРАВМИ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ, УСКЛАДНЕНОЇ МАСИВНОЮ КРОВОТРАТОЮ

Кузьмінський І.В.

Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України»

ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА КОНЕЧНОСТЕЙ, ЗАКРЫТОЙ ТРАВМЫ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ

Кузьминский И.В.

Государственное учреждение «Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф МЗ Украины»

FEATURES BILIARY LIVER FUNCTION IN CASE OF ISCHEMIC-REPERFUSION SYNDROME OF LIMBS, ABDOMINAL TRAUMA THAT COMPLICATIONS OF MASSIVE BLOOD LOSS

Kuzminskyi I.V

GO "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency and Disaster Medicine Ministry of Health of Ukraine"

Резюме (Summary)

Мета роботи: вивчити вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на динаміку жовчовиділення при травмі органів черевної порожнини ускладненій гіповолемічним шоком у ранньому післятравматичному періоді.

Матеріали і методи. В експерименті використали 80 статевозрілих білих щурів-самців лінії Wistar масою 190-220 г, які знаходилися на стандартному раціоні віварію.

Тварин розподілили на контрольну і 3 дослідних груп (по 8 тварин у кожній групі). У тварин першої дослідної групи під тіопентало-натрієвим знечуленням (40 мг·кг⁻¹) проксимально на нижні лапки накладали кровоспинний джгут терміном на 120 хв., що викликало розвиток ішемічно-реперфузійного синдрому. У другій дослідній групі, моделювали закриту травму органів черевної порожнини за допомогою нанесення двох дозованих удари у область черевної порожнини; шляхом пересічення стегнових судин та кровопускання від 20 до 22 % об'єму циркулюючої крові в групі моделювали гіповолемічний шок. В третій групі дослідження поєднували пошкодження перших двох груп. Тварин контрольної групи вводили в наркоз, без формування жодних травм.

В отриманій жовчі відповідно визначали концентрацію сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального, прямого і непрямого білірубіну. На основі цих даних розраховували швидкість їх екскреції із жовчю.

Тварин дослідних груп виводили з експерименту в умовах тіопентало натрієвого наркозу методом тотального кровопускання з серця.

Результати та їх обговорення. Таким чином, у відповідь на змодельовані пошкодження в групах дослідження суттєво порушується жовчовидільна функція печінки. Після накладання кровоспинних джгутів на нижні кінцівки швидкість жовчовиділення, порівняно з контрольною групою, досягає мінімальної величини через 3 доби і фактично залишається на такому ж рівні до 7 доби спостереження. Прогнозовано в ГД-2 та ГД-3 зниження жовчовиділення було мінімальним через 7 дб спостереження. При чому найнижчим воно було в ГД-3 де поряд з закритою травмою органів черевної порожнини та гіповолемічним шоком на нижні кінцівки тварин накладали кровоспинні джгути.

Аналізуючи інші показники виявлена закономірність характерна для швидкості виділення загальних жовчних кислот, холестеролу, загального прямого та непрямого білірубіну. Всі показники знижувались в ГД-2 та ГД-3 до сьомої доби спостереження. В ГД-1 до 7 доби показники дещо збільшувались після падіння на 1 та 7 доби, однак залишались меншими контрольних показників.

Ключові слова: жовчовиділення, травма, кровотеча, реперфузійний синдром, експеримент.

Цель работы: изучить влияние ишемической-реперфузионного синдрома на динамику желчеотделение при травме органов брюшной полости осложненной гиповолемическим шоком в раннем посттравматическом периоде.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 80 половозрелых белых крыс-самцов линии Wistar массой 190-220 г, которые находились на стандартном рационе вивария.

Животных разделили на контрольную и 3 опытных групп (по 8 животных в каждой группе). У животных первой опытной группы под тиопентал-натриевым наркозом (40 мг/ кг) проксимально на нижние лапки накладывали кровоостанавливающий жгут сроком на 120 мин., что вызвало развитие ишемическо-реперфузионный синдром. Во второй экспериментальной группе моделировали закрытую травму органов брюшной полости с помощью нанесения двух дозированных уда-

ров в область брюшной полости; путем пересечения бедренных сосудов и кровопускания от 20 до 22 % объема циркулирующей крови в группе с моделированным гиповолемическим шоком. В третьей группе сочетали повреждения первых двух групп. Животных контрольной группы вводили в наркоз, без нанесения травм.

В полученной желчи определяли концентрацию суммарных желчных кислот, холестерина, общего, прямого и непрямого билирубина. На основе этих данных рассчитывали скорость их экскреции с желчью.

Животных опытных групп выводили из эксперимента в условиях тиопентал-натриевого наркоза методом тотального кровопускания из сердца.

Результаты и их обсуждение. В ответ на смоделированные повреждения в экспериментальных группах существенно нарушается желчевыделительная функция печени. После наложения кровоостанавливающих жгутов на нижние конечности скорость желчеотделения, по сравнению с контрольной группой, достигает минимальной величины через 3 суток и фактически остается на таком же уровне до 7 суток наблюдения. Прогнозируемо в ГД-2 и ГД-3 снижение желчеотделения было минимальным за 7 дней наблюдения. Причем самым низким он был в ГД-3, где наряду с закрытой травмой органов брюшной полости и гиповолемическим шоком на нижние конечности животных накладывали кровоостанавливающие жгуты.

Обнаружена закономерность, характерная для скорости выделения общих желчных кислот, холестерина, общего прямого и непрямого билирубина. Все показатели снижались в ГД-2 и ГД-3 до семи суток наблюдения. В ГД-1 до 7 суток показатели несколько увеличивались после падения на 1 и 7 сутки, однако оставались меньше контрольных показателей.

Ключевые слова: желчеотделение, травма, кровотечение, реперфузионный синдром, эксперимент.

Purpose: to study the effect of ischemic-reperfusion syndrome on the dynamics of bile excretion in the trauma of the abdominal cavity complicated by hypovolemic shock in the early post-traumatic period.

Materials and methods. In the experiment, 80 sexually mature white male rats, Wistar weighing 190-220 g, were found on a standard vivarium diet.

Animals were divided into control and 3 experimental groups (8 animals per group). In the animals of the first experimental group under the thiopental-sodium enzymes (40 mg · kg⁻¹) proximal to the lower paws imposed a hemostatic tourniquet for 120 minutes, which caused the development of ischemic-reperfusion syndrome. In the second experimental group, they simulated a closed trauma of the abdominal cavity by applying two dose injections to the region of the abdominal cavity; Hypovolemic shock was modeled in a group by crossing the femoral vessels and bloodletting from 20 to 22 % of the volume of circulating blood. In the third group of studies, the damage was combined with the first two groups. Animals of the control group were injected into the anesthesia without any injury.

In the resulting bile, respectively, the concentration of total bile acids, cholesterol, total, direct and indirect bilirubin was determined. On the basis of these data, the rate of their excretion with bile was calculated.

Animals of experimental groups were extracted from the experiment under

conditions of thiopental sodium anesthesia by the method of total blood-flow from the heart.

Results and discussion. Thus, in response to the simulated damage in the study groups, the biliary function of the liver is significantly disturbed. After overlaying hemostatic harnesses on the lower extremities, the biliary rate, as compared with the control group, reaches the minimum value after 3 days and in fact remains at the same level as 7 days of observation. Predicted in RG-2 and RG-3, biliary excretion was minimal after 7 days of observation. Moreover, it was the lowest in RG-3, where, along with the closed trauma of the abdominal cavity and hypovolemic shock, hemostatic harnesses were applied to the lower limbs of animals.

The revealed pattern is characteristic for the rate of selection of common bile acids, cholesterol, total direct and not direct bilirubin. All indicators declined in RG -2 and RG -3 till the seventh day of observation. In RG -1 up to 7 indicators increased slightly after falling for 1 and 7 days, but remained below benchmarks.

Keywords: *biliary tract, trauma, bleeding, reperfusion syndrome, experiment.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій

Травми є третьою серед причин смерті у пацієнтів всіх вікових груп після серцево-судинної патології та онкопатології та займає перше місце серед причин смерті у пацієнтів вікової групи від 5 до 25 років. В зв'язку з цим втрати національних систем охорони здоров'я складають мільярди доларів щорічно [1-4]. Також закрита травма органів черевної порожнини внаслідок високоенергетичних травм останнім є частою патологією, що обумовлено зростанням кількості терористичних актів та локальних військових конфліктів [5-7].

Одним з несприятливих факторів у постраждалих з поєднаною травмою органів черевної порожнини є розвиток ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок, який виникає у них внаслідок накладання кровоспинних джгутів [8,9].

Відомі стандарти та алгоритми де вказано, що на догоспітальному етапі кровоспинні джгути можуть безпечно знаходитись на кінцівці до 2 годин. Однак в інших дослідженнях вказано, що з одного боку місцеві ускладнення є рідким явищем навіть через 3 години після знаходження джгута, з іншого боку

60 хвилинна ішемія кінцівок може призвести до активізації патологічного каскаду системних змін в організмі [10-12].

Печінка як основний орган детоксикації є досить чутливою до гіпоксії, тому її ішемічно-реперфузійне пошкодження є частим та серйозним ускладненням в клінічній практиці, що порушує її функцію та значно подовжує післяопераційний та реабілітаційні періоди, збільшує смертність і погіршує загальний результат лікування постраждалих [13-15].

Особливу увагу науковці в своїх дослідженнях приділяють вивченню функціонального стану печінки [16, 17]. Зрозуміло, що органоспецифічність утворення і виділення жовчі відносить їх до чутливих маркерів розвитку печінкової недостатності в умовах травматичної хвороби [18]. Однак, як показав аналіз джерел наукової літератури жовчовидільна функція в умовах травми органів черевної порожнини та наявному ішемічно-реперфузійному синдромі вивчена недостатньо.

Мета роботи: вивчити вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на динаміку жовчовиділення при травмі органів черевної порожнини ускладненій гіповолемічним шоком у ранньому

післятравматичному періоді.

Матеріали і методи

Робочою гіпотезою експериментального дослідження є припущення, що за умов безпечного використання кровоспинного джгута, з точки зору тривалості його застосування, реперфузія ішемізованих тканин призводить до надмірного утворення АФК, активації нейтрофілів і макрофагів, гіперпродукції токсичних метаболітів, сигнальних молекул цитокінового ряду та інших медіаторів запалення, які здійснюють системний вплив на організм з порушенням життєдіяльності внутрішніх органів при поєднаній травмі органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку.

Для реалізації поставленої мети на 80 нелінійних щурах-самцях масою 190-220 г з дотриманням правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (European Convention, 1984) нами проведено експериментальне дослідження. Усіх тварин розділили на групи: контрольну і 3 дослідних (по 8 тварин у кожній групі). У тварин дослідних груп під тіопентало-натрієвим знечуженням (40 мг·кг⁻¹) проксимально на ліві лапки накладали джгут на 120 хв. В якості джгута застосовували еластичну смужку джгута «SWAT-T» (США) шириною 10 мм, що відповідає ширині джгута при накладанні на стегно дорослій людині. Джгут затягували відповідно до нанесеного на ньому індикатора ефективного тиску. Тварин дослідних груп виводили з експерименту в умовах тіопентало-натрієвого наркозу (60 мг·кг⁻¹) методом тотального кровопускання з серця через 1, 3 та 7 діб після реперфузії. В контрольній групі (КГ) тварин тільки вводили в наркоз, застосовуючи еквівалентну дозу тіопенталу натрію, і в подальшому виводили з експерименту через 2 год.

У дослідних групах було змодель-

овано поєднану травму органів черевної порожнини в поєднанні з ішемічно-реперфузійним синдромом наступним чином: після проведення наркозу тіопенталом натрію, тварині наносили дозований удар у ділянку черевної порожнини за допомогою спеціального пристрою; крововтрата досягалась шляхом виконання операційного доступу і пересікання стегнових судин в об'ємі від 20 до 22 % об'єму циркулюючої крові тварини протягом 1 хвилини (гостра крововтрата); ішемічно-реперфузійний синдром викликали шляхом накладання на обидві нижні кінцівки тварини кровоспинних джгутів терміном на дві години. Тварини дослідної групи були розподілені на 3 підгрупи дослідження (ГД): ГД — 1 — моделювався реперфузійний синдром кінцівки без кровотечі та травми органів черевної порожнини; ГД — 2 — моделювалась тяжка травма органів черевної порожнини та масивна крововтрата; ГД — 3 — моделювалась тяжка травма органів черевної порожнини, масивна крововтрата та реперфузійний синдром. Отримані дані порівнювалися з КГ.

У тварин дослідних груп, досліджували жовчовидільну функцію печінки через 1, 3 і 7 діб після травми. Під тіопентало-натрієвим знеболюванням (60 мг·кг⁻¹) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. В отриманій жовчі відповідно до рекомендацій [19] визначали концентрацію сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального, прямого і непрямого білірубіну. На основі цих даних розраховували швидкість їх екскреції із жовчю.

Отримані цифрові дані обробляли статистично. Вірогідність відмінностей між дослідними і контрольною групами оцінювали з використанням програми STATISTICA ("StatSoft, Inc.", США) на основі непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Результати досліджень та їх обговорення

Як видно з таблиці 1, в групах дослідження, порівняно з контрольною групою, швидкість жовчовиділення знижувалася, протягом всього часу спостереження. Так, в ГД-1 після 1 доби показник знизився відносно контрольної групи на 13,9 % ($p < 0,01$), через 3 доби на 16,2 % ($p < 0,01$), що було його мінімальним значенням, і через 7 діб на 12,5 % ($p < 0,01$). В ГД-2 зниження жовчовиділення було через 1 добу на 8,3 % ($p > 0,05$), 3 доби на 17,1 % ($p < 0,001$) і через 7 діб на 24,5 % ($p < 0,001$). В ГД-3 на 17,6 % ($p < 0,001$), 42,1 % ($p < 0,001$) та на 44,9 % ($p < 0,001$) відповідно.

Порівняння груп між собою показало, що через 1 добу жовчовидільна функція найбільше знизилася в ГД-3. В ГД-1 і ГД-2 вона була дещо вищою: на 4,5 % і 11,2 % відносно показника в ГД-3. Статистичної достовірності між показниками в групах через добу не спостерігалося ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). На 3 добу аналогічно 1 добі показник був найнижчим в ГД-3, а в ГД-1 перевищував його на 44,8 % ($p_{1-3} < 0,001$), в ГД-2 на 43,2 % ($p_{2-3} < 0,001$). На 7 добу показник в ГД-1 був на 58,8 % ($p_{1-3} < 0,001$), а в ГД-2 на 37 % ($p_{2-3} < 0,01$) вищим ніж в ГД-3.

В групах дослідження швидкість

виділення загальних жовчних кислот, порівняно з контрольною групою, знижувалася протягом всього часу спостереження, при чому ці показники були статистично достовірним для всіх груп дослідження в усіх контрольних точках спостереження. Так, в ГД-1 показник на 1 добу знизився на 28,1 % ($p < 0,01$), на 3 добу зниження було максимальним — на 48,4 % ($p < 0,001$) і на 7 добу був на 29,9 % ($p < 0,001$) нижчим в порівнянні з показником в контрольній групі. У ГД-2 швидкість виділення загальних жовчних кислот знизилася на 1 добу і продовжила падати до 7 доби спостереження: після 1 доби на 29,9 % ($p < 0,01$), після 3 доби на 46,6 % ($p < 0,001$) і після 7 доби на 54,8 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. У ГД-3 зниження

Таблиця 1

Швидкість жовчовиділення (мл·год⁻¹·кг⁻¹) у групах дослідження, Me (LQ; UQ) — медіана (нижній і верхній кuartили)

Групи дослідження	Контроль	Термін дослідження		
		1 доба	3 доба	7 доба
ГД — 1	2,16 (2,11; 2,21) (n = 8)	1,86 (1,73; 1,95) (n = 8)	1,81 (1,69; 1,95) (n = 8)	1,89 (1,74; 2,01) (n = 8)
ГД — 2		1,98 (1,78; 2,18) (n = 8)	1,79 (1,67; 1,88) (n = 8)	1,63 (1,49; 1,77) (n = 8)
ГД — 3		1,78 (1,71; 1,86) (n = 8)	1,25 (1,11; 1,34) (n = 8)	1,19 (1,13; 1,29) (n = 8)
p_{1-2}		> 0,05	> 0,05	< 0,05
p_{1-3}		> 0,05	< 0,001	< 0,001
p_{2-3}		> 0,05	< 0,001	< 0,01

Примітки: тут і в інших таблицях:

1. * достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$).

2. p_{1-2} — достовірність відмінностей показника між групами тварин ГД — 1 та ГД — 2; p_{1-3} — між ГД — 1 та ГД — 3; p_{2-3} — між ГД — 2 та ГД — 3.

Таблиця 2

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот (мг·год⁻¹·кг⁻¹) у групах дослідження, Me (LQ; UQ) — медіана (нижній і верхній кuartили)

Групи дослідження	Контроль	Термін дослідження		
		1 доба	3 доба	7 доба
ГД — 1	5,02 (4,46; 5,30) (n = 8)	3,61 (3,12; 4,34) (n = 8)	2,59 (2,37; 2,69) (n = 8)	3,52 (2,97; 3,83) (n = 8)
ГД — 2		3,52 (3,44; 4,55) (n = 8)	2,68 (2,36; 2,95) (n = 8)	2,27 (2,06; 2,59) (n = 8)
ГД — 3		2,79 (2,58; 3,05) (n = 8)	1,36 (1,26; 1,54) (n = 8)	0,93 (0,75; 1,00) (n = 8)
p_{1-2}		> 0,05	> 0,05	< 0,01
p_{1-3}		< 0,05	< 0,001	< 0,001
p_{2-3}		< 0,01	< 0,001	< 0,001

швидкості виділення загальних жовчних кислот було найбільшим серед всіх дослідних груп: 1 доба — на 44,4 % ($p < 0,001$), 3 доба — на 72,9 % ($p < 0,001$) і 7 доба — на 81,5 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясували, що через 1 добу найнижчий рівень екскреції загальних жовчних кислот був в ГД-3. Відповідно в ГД-1 і ГД-2 цей рівень був вищим на 29,4 % і 26,2 % ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,01$) в порівнянні з ГД-3. Аналогічна тенденція спостерігалась в інших контрольних точках. Через 3 доби показник у ГД-3 виявився був меншим, ніж у ГД-1 і ГД-2 (на 90,4 %, $p_{1-3} < 0,001$ і на 97 % $p_{2-3} < 0,001$ відповідно). Через 7 дб, швидкість виділення загальних жовчних кислот досягла мінімальної величини у ГД-3, в той час як в ГД-1 рівень показника був майже в 3,5 рази, а у ГД-2 в 2,5 рази вищим ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$) ніж в ГД-3.

Швидкість екскреції холестеролу в дослідних групах мала коливальний характер протягом часу спостереження (див. таблицю 3.). В ГД-1 після 1 доби показник знизився на 25,4 % ($p < 0,05$), після 3 доби на 31,4 % ($p < 0,01$), після 7 доби показник став вищим відносно 3 і 1 доби, однак залишався на 11,8 % нижчим від показника в групі контролю, що було статистично не достовірно ($p > 0,05$). В ГД-2 через 1 добу рівень екскреції зріс на 1,2 % відносно контрольної групи, що було статистично не достовірним ($p > 0,05$), на 3 добу спостерігалось достовірно значиме зниження швидкості екскреції холестеролу (на 17,6 %, $p < 0,05$), на 7 добу показник був нижчим на 15,7 %, $p < 0,05$ відносно групи контролю. В ГД-3 аналогічно як і в ГД-2

Таблица 3

Швидкість екскреції холестеролу (мг·год⁻¹·кг⁻¹) у групах дослідження, Me (LQ; UQ) — медіана (нижній і верхній квартилі)

Групи дослідження	Контроль	Термін дослідження		
		1 доба	3 доба	7 доба
ГД — 1	0,51 (0,47; 0,56) (n = 8)	0,38 (0,30; 0,45) (n = 8)	0,35** (0,32; 0,38) (n = 8)	0,45 (0,35; 0,53) (n = 8)
ГД — 2		0,52 (0,50; 0,55) (n = 8)	0,42 (0,39; 0,52) (n = 8)	0,43 (0,38; 0,46) (n = 8)
ГД — 3		0,53 (0,49; 0,58) (n = 8)	0,43 (0,41; 0,50) (n = 8)	0,41 (0,37; 0,48) (n = 8)
	p_{1-2}	< 0,05	< 0,05	> 0,05
	p_{1-3}	< 0,05	< 0,05	> 0,05
	p_{2-3}	> 0,05	> 0,05	> 0,05

після першої доби показник зріс на 3,9 % відносно контролю ($p < 0,05$), на 3 та 7 добу його рівень знизився та був достовірно менше контрольних на 15,6 % та 19,6 % відповідно ($p < 0,05$).

Порівнюючи групи дослідження між собою можна відмітити наступне: після 1 доби швидкість екскреції була найнижчою в ГД-1, тоді як в ГД-2 вона була вищою на 36,8 % ($p_{1-3} < 0,05$), а в ГД-3 на 39,5 % ($p_{1-2} < 0,05$) відносно ГД-1. Достовірної різниці між показниками в ГД-2 та ГД-3 не було ($p_{2-3} > 0,05$). Після 3 доби показник знову виявився найнижчим у ГД-1, а в ГД-2 і ГД-3 перевищував його на 20,0 % і 22,9 % відповідно ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). Після 7 доби найменшим показник був в ГД-3, хоча достовірної різниці в порівнянні з ГД-1 та ГД-2 не було ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$).

Швидкість екскреції загального білірубину, порівняно з контрольною групою, знижувалася і це є статистично достовірним для всіх груп дослідження в усіх точках спостереження (див. таблицю 4). В групі з накладеними на кінцівки джгутами показник на 1 добу знизився на 13,8 % ($p < 0,05$), на 3 добу на 23,2 % ($p < 0,01$) і на 7 добу на 18,8 % ($p < 0,01$) нижчим від рівня в контрольній групі. У ГД-2 спостерігалась тенденція до постійного зниження швидкості екскреції загального білірубину з 1 до 7 доби спостереження. Через 7 дб

показник був менше контрольних на 26,5 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. У ГД-3 аналогічно до ГД-2 показник був найменшим через 7 діб — на 53,4 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясували, що через 1 добу найнижча швидкість екскреції загального білірубину була в ГД-3, тоді як в ГД-1 і ГД-2 цей рівень був вищим на 12,7 % і 14,1 % відповідно, проте дане порівняння не мало статистичної достовірності ($p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). Через 3 доби показник у ГД-3 виявився значно меншим, ніж у ГД-1 і ГД-2 (на 51,3 %, $p_{1-3} < 0,001$ і на 48,4 %, $p_{2-3} < 0,001$ відповідно). Через 7 діб, аналогічно 3 добі, швидкість виділення загальних жовчних кислот досягала мінімальної величини у ГД-3, в той час як в ГД-1 рівень показника був на 74,4 %, а в ГД-2 на 57,9 % вищим ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$).

Швидкість виділення прямого білірубину (табл. 5) у відповідь на травму теж зменшувалася. У всіх дослідних групах показник ставав статистично достовірно нижчим, порівняно з контрольною групою, через 1, 3 і 7 діб: в ГД-1 — на 26,4 % ($p < 0,001$), 29,7 % ($p < 0,001$) та 24,2 % ($p < 0,001$); в ГД-2 — на 26,1 % ($p < 0,001$), 34,5 % ($p < 0,001$) та 44,3 % ($p < 0,001$); в ГД-3 — на 30,6 % ($p < 0,001$), 60,2 % ($p < 0,001$) та 77,9 % ($p < 0,001$) відповідно.

Таблиця 4

Швидкість екскреції загального білірубину ($\text{мг}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) у групах дослідження, Me (LQ; UQ) — медіана (нижній і верхній квартилі)

Групи дослідження	Контроль	Термін дослідження		
		1 доба	3 доба	7 доба
ГД — 1	234,5 (222,5; 246,1) ($n = 8$)	202,1 [*] (188,2; 206,9) ($n = 8$)	180,1 [*] (171,0; 205,8) ($n = 8$)	190,4 [*] (182,3; 202,5) ($n = 8$)
ГД — 2		204,7 [*] (178,1; 229,9) ($n = 8$)	176,6 [*] (166,1; 190,8) ($n = 8$)	172,4 [*] (155,2; 177,8) ($n = 8$)
ГД — 3		179,4 [*] (166,0; 194,9) ($n = 8$)	119,0 [*] (108,5; 129,6) ($n = 8$)	109,2 [*] (99,0; 117,1) ($n = 8$)
p_{1-2}		> 0,05	> 0,05	< 0,05
p_{1-3}		> 0,05	< 0,001	< 0,001
p_{2-3}		> 0,05	< 0,001	< 0,001

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясували, що через 1 добу найнижча швидкість екскреції прямого білірубину була в ГД-3, тоді як в ГД-1 і ГД-2 цей рівень був вищим на 6,1 % і 6,6 % відповідно, проте дане порівняння не мало статистичної достовірності ($p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). Через 3 доби показник у ГД-3 виявився значно меншим, ніж у ГД-1 і ГД-2 (на 76,8 % %, $p_{1-3} < 0,001$ і на 64,8 %, $p_{2-3} < 0,001$ відповідно). Через 7 діб відмінність між групами була дуже суттєвою, швидкість екскреції прямого білірубину досягала мінімальної величини у ГД-3, в той час як в ГД-1 рівень показника був майже в 3,5 рази вищим, а в ГД-2 в 2,5 рази вищим ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$).

У свою чергу, швидкість екскреції непрямого білірубину (табл. 6) протягом експерименту в групах тварин із різни-

Таблиця 5

Динаміка швидкості екскреції прямого білірубину ($\text{мг}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) у групах дослідження, Me (LQ; UQ) — медіана (нижній і верхній квартилі)

Групи дослідження	Контроль	Термін дослідження		
		1 доба	3 доба	7 доба
ГД — 1	144,4 (137,1; 153,7) ($n = 8$)	106,3 [*] (97,0; 109,5) ($n = 8$)	101,5 [*] (92,0; 112,0) ($n = 8$)	109,5 [*] (104,9; 112,7) ($n = 8$)
ГД — 2		106,8 [*] (93,1; 113,6) ($n = 8$)	94,6 [*] (89,3; 99,3) ($n = 8$)	80,4 [*] (73,6; 84,6) ($n = 8$)
ГД — 3		100,2 [*] (90,2; 107,6) ($n = 8$)	57,4 [*] (53,2; 63,3) ($n = 8$)	31,9 [*] (26,6; 36,1) ($n = 8$)
p_{1-2}		> 0,05	> 0,05	< 0,001
p_{1-3}		> 0,05	< 0,001	< 0,001
p_{2-3}		> 0,05	< 0,001	< 0,001

Таблица 6

 Швидкість екскреції непрямого білірубину (мг·год⁻¹·кг⁻¹) у групах дослідження, Me (LQ; UQ) — медіана (нижній і верхній квартилі)

Групи дослідження	Контроль	Термін дослідження		
		1 доба	3 доба	7 доба
ГД — 1	88,5 (79,3; 95,6) (n = 8)	98,6 (88,8; 104,2) (n = 8)	78,3 (73,3; 97,4) (n = 8)	85,4 (78,2; 91,5) (n = 8)
ГД — 2		92,6 (82,5; 115,4) (n = 8)	77,4 (76,3; 85,2) (n = 8)	86,7 (82,8; 93,7) (n = 8)
ГД — 3		79,2 (73,7; 86,7) (n = 8)	64,2 (56,5; 67,9) (n = 8)	75,9 (70,2; 81,2) (n = 8)
p_{1-2}		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p_{1-3}		< 0,05	< 0,05	> 0,05
p_{2-3}		< 0,05	< 0,01	> 0,05

ми типами травмами зазнавала коливальних відхилень як нижче, так і вище показника групи контролю. Проте статистичну достовірність має лише показник в ГД-3 на 3 добу ($p < 0,05$). У ГД-1 швидкість екскреції непрямого білірубину після 1 доби зросла на 11,4 %, після 3 доби знизилася на 11,5 %, а на 7 добу все ще була на 3,5 % нижче від рівня в контрольній групі ($p > 0,05$). У ГД-2 показник змінювався схожим чином, тобто після 1 доби фіксувалося підвищення швидкості на 4,6 %, на 3 добу було максимальне зниження швидкості в даній групі — на 2,5 % і на 7 добу показник був максимально наближеним до контрольної групи, лишаячись нижчим від неї на 2,1 % ($p > 0,05$). У ГД-3 показник був нижчим від рівня в групі контролю протягом всіх точок спостереження: на 1 добу — на 10,5 % ($p > 0,05$), на 3 добу — на 27,4 % ($p < 0,05$) і на 7 добу — на 14,2 % ($p > 0,05$).

Порівнюючи дослідні групи між собою за термінами спостереження, з'ясували, що через 1 добу показник в ГД-1 на 24,5 %, а в ГД-2 на 16,9 % був вищим, ніж в ГД-3 ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). Через 3 доби показник в ГД-3 досі лишався найнижчим серед груп спостереження, в ГД-1 він був на 22 %, а в ГД-2 на 20,6 % вищим ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,01$). Через 7 діб швидкість екскреції непрямого білірубину зросла в усіх групах і різниця між групами не мала статистичної достовірності ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$).

Таким чином, у відповідь на змодельовані пошкодження в групах дослідження суттєво порушується жовчовидільна функція печінки. Після накладання

кровоспинних джгутів на нижні кінцівки швидкість жовчовиділення, порівняно з контрольною групою, досягає мінімальної величини через 3 доби і фактично залишається на такому ж рівні до 7 доби спостереження. Прогнозовано в ГД-2 та ГД-3 зниження жовчовиділення було мінімальним через 7 діб спостереження. При чому найнижчим воно було в ГД-3 де поряд з закритою травмою органів черевної порожнини та гіповолемічним шоком на нижні кінцівки тварин накладали кровоспинні джгути.

Аналізуючи інші показники виявлена закономірність характерна для швидкості виділення загальних жовчних кислот, холестеролу, загального прямого та не прямого білірубину. Всі показники знижувались в ГД-2 та ГД-3 до сьомої доби спостереження. В ГД-1 до 7 показники дещо збільшувались після падіння на 1 та 7 доби, однак залишались меншими контрольних показників.

Вищеописане характеристика змін в показниках груп дослідження підтвердила наше припущення в частині того що тільки накладання джгутів на нижні кінцівки порушує функцію печінки та є свідченням прояву системних змін. Також тенденція змін в ГД-3 показує наявність загального обтяження, коли ішемічно-реперфузійний синдром посилює прояви системних змін, та як наслідок глибокі зміни у функціональному стані печінки у моделі закритої травми органів

черевної порожнини, ускладненої гіповолевмічним шоком.

Висновок

В умовах експериментальної закритої травми органів черевної порожнини ускладненої гіповолевмічним шоком на фоні ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок виникає значне порушення показників жовчовидільної функції печінки, що проявляється істотним зниженням швидкості жовчовиділення, виділення загальних жовчних кислот, холестеролу, загального прямого та не прямого білірубину з максимумом відхилень через сім діб післятравматичного періоду.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі передбачається більш детально вивчити вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на функцію печінки та на основі цього розробити оптимальні шляхи корекції.

References/Література

1. The impact of environmental factors on traffic accidents in Iran / K.B. Lankarani, S.T. Heydari, M.R. Aghabeigi [et al.]. // J Inj Violence Res. — 2014. — Vol.6 (2). — P.64–71.
2. Blunt abdominal trauma and organ damage and its prognosis / Babak Abri, Samad Shams-Vahdati, Seyedpouya Paknezhad [et al.]. // J Anal Res Clin Med. — 2016. — Vol.4 (4). — P.228–32.
3. J.Ward J. Management of blunt liver injury: what is new? / J.Ward, L. Alarcon, A.B. Peitzman // Eur J Trauma Emerg Surg. — 2015. — Vol.41 (3). — P.229–37.
4. an As AB. Management of paediatric liver trauma /AB. an As, A.J. Millar// Pediatr Surg Int. — 2017. — Vol.33 (4). — P.445–453.
5. Severity and treatment of “occult” intra-abdominal injuries in blunt trauma victims / J.G. Parreira, C.B. Oliari, J.M. Malpaga [et al.]. // Inj. — 2016. — Vol.47 (1). — P. 89–93.
6. Abdominal Trauma After Terrorist Bombing Attacks Exhibits a Unique Pattern of Injury / Miklosh Balá, Avraham I Rivkind, Gideon Zamir [et al.]. // Annals of surgery. — 2008. — Vol.248 (2). — P.303–309.
7. Abdominal injuries in communal crises: The Jos experience / Emmanuel Olorundare Ojo, Kenneth N. Ozoilo, Augustine Z. Sule [et al.]. // J Emerg Trauma Shock. — 2016. — Vol.9 (1). — P.3–9.
8. Tourniquet use for civilian extremity trauma / K. Inaba, S. Siboni, S. Resnick [et al.]. // J. Trauma Acute Care Surg. — 2015– № 79. — P. 232–237.
9. Emergency tourniquets for civilians: can military lessons in extremity hemorrhage be translated? / G.Ode, J. Studnek, R.Seymour [et al.]. // J. Trauma Acute Care Surg. — 2015. — № 79. — P. 586–591.
10. Tourniquet induced ischemia and changes in metabolism during TKA: a randomized study using microdialysis / A Ejaz, AC.Laursen, A Kappel [et al.]. // BMC Musculoskelet Disord. — 2015. — №16. — 326 p.
11. Interventions to reduce tourniquet-related ischaemic damage in orthopaedic surgery: a qualitative systematic review of randomised trials / N.L. Halladin, F.V. Zahle, J. Rosenberg, I. Gцgenur // Anaesthesia — 2014. — Vol.69 (9). — P.1033–1050.
12. The pneumatic tourniquet: mechanical, ischaemia–reperfusion and systemic effects/ Jean-Pierre Estebe, Joanna M. Davies, Philippe Richebe // Eur J Anaesthesiol. — 2011. — №28. — P.404–411.
13. Hepatic Ischemia and Reperfusion Injury and Trauma: Current Concepts /Dimitrios Papadopoulos, Thomas Siempis, Eleni Theodorakou, Georgios Tsoulfas// Archives of Trauma Research — 2013. — Vol. 2 (2). — P.63–70.
14. Peter F. Biliary bile acids in hepatobiliary injury — What is the link? / F.Peter, W.Martin// Journal of Hepatology — 2017. — Vol.67. — P. 619–631.
15. Animal models of biliary injury and altered bile acid metabolism / Valeria Mariotti, Mario Strazzabosco, Luca Fabris, Diego F. Calvisi // Biochimica et Biophysica Acta — 2018. — Vol.1864 (4). — P. 1254–1261.
16. Гудима А. А. Динаміка морфометричних показників та їх кореляція з летальністю у тварин із різною метаболізувальною здатністю печінки в ранньому періоді політравми /А. А. Гудима, В. В. Ярема / Шпитальна хірургія. — 2012. — № 4 (60). — С. 65–67.
17. AA Hudyma, V.V. Yarema (2012). Porushennya zhovchoutvorennya i zhovchovydilennya v ranniy period politravmy u tvaryn z riznoyu metabolizuvannoju zdatnistyu

- pechinky [Violation of bile formation and bile excretion in the early period of polytrauma in animals with different metabolic capacity of the liver]. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymental'noyi medytsyny*. 2 (17), 48–52. [in Ukraine] / Гудима А. А. Порушення жовчоутворення і жовчовиділення в ранній період політравми у тварин з різною метаболізувальною здатністю печінки / А.А. Гудима, В. В. Ярема // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. — 2012. — № 2 (17). — С. 48–52.
18. Т.А. Zayets№, АА Hudyma (2014). Stan zhovchovydiil'noyi funktsiyi pechinky v umovakh kranioskeletnoyi travmy, uskladnenoyi krovovtratoyu [Bile-excretory function of the liver in conditions of cranioscheletal trauma complicated by blood loss]. *Shpytal'na khirurhiya*, 2, 38–41. [in Ukraine] / Заєць Т. А. Стан жовчовидільної функції печінки в умовах краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою / Т. А. Заєць, А. А. Гудима // *Шпитальна хірургія*. — 2014. — № 2. — С. 38–41.
19. F.M. Sokolova, T.G. Toporuk, V.P. Bersnev (2005). *Adaptivnyye vozmozhnosti ranney reabilitatsii u detey s tyazheloy СНМТ* [Adaptive possibilities of early rehabilitation in children with severe TBI]. *Aktual'nyye voprosy nevrologii i neyrokhirurgii: sb. nauch. tr.* — Rostov-na-Donu. 112–113. [in Russian] / Соколова Ф. М. Адаптивные возможности ранней реабилитации у детей с тяжелой ЧМТ / Ф. М. Соколова, Т. Г. Топорук, В. П. Берснев // *Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр.* — Ростов-на-Дону, 2005. — С. 112–113.
- Впервые поступила в редакцию 12.11.2018 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.63.-616-001.36]-092.9 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525794>

ОСОБЛИВОСТІ ТРАНСПОРТУ ІОНІВ НАТРІЮ В УМОВАХ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК, ТРАВМИ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ГІПОВОЛЕМІЧНОГО ШОКУ

Цимбалюк Г.Ю.

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України”

ОСОБЕННОСТИ ТРАНСПОРТА ИОНОВ НАТРИЯ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ТРАВМЫ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО ШОКА

Цымбалюк Г.Ю.

ГВУЗ “Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины”

FEATURES OF TRANSPORT SODIUM IONS IN ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME OF LOWER EXTREMITIES, ABDOMINAL INJURY AND HYPOVOLEMIC SHOCK

Tsymbaliuk G. Y.

SHEI “Ternopil state medical university named after I. Ya. Gorbachevskiy”

Мета роботи: вивчити вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на нирковий транспорт іонів натрію в ранньому післятравматичному періоді.

Матеріали і методи. В експерименті використали 80 статевозрілих білих

щурів-самців лінії Wistar масою 190-220 г, які знаходилися на стандартному раціоні виварію.

Усіх тварин розділили на групи: контрольну і 3 дослідних (по 8 тварин у кожній групі). У тварин першої дослідної групи під тіопентало-натрієвим знечуленням ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) проксимально на ліві лапки накладали кровоспинний джгут терміном на 120 хв. У другій дослідній групі, було змодельовано поєднану травму органів черевної порожнини шляхом нанесення двох дозованих удари у ділянку черевної порожнини; гіповолевмічний шок моделювався шляхом кровопусканням від 20 до 22 % об'єму циркулюючої крові з стегових судин. В третій дослідній групі моделювали поєднану травму органів черевної порожнини та реперфузію кінцівок. Тварин контрольної групи вводили тільки в наркоз.

Через 1, 3 і 7 діб у піддослідних тварин визначали функціональний стан нирок методом водного навантаження. У сечі та сироватці крові визначали концентрацію іонів натрію і розраховували величини його проксимального і дистального транспорту, а також екскреції.

Тварин дослідних груп виводили з експерименту в умовах тіопентало-натрієвого наркозу методом тотального кровопускання з серця.

Результати досліджень та їх обговорення. Як показав аналіз отриманих даних у тварин всіх піддослідних груп порушувався нирковий транспорт іонів натрію. Так, в умовах модельованих травм значно знижується проксимальний транспорт іонів натрію, який через 1 добу був меншим у ГД-1 та ГД-3 в порівнянні ГД-2. При цьому найбільші зміни спостерігались у ГД-1, де показник був на 73,8 % ($p < 0,001$). В подальшому в ГД-1 спостерігалось поступове наростання показника до сьомої доби, на відміну від показників в ГД-2 та ГД-3 в яких до сьомої доби спостерігалось поступове зменшення показника. Однак навіть у ГД-1 в якій показник зростав протягом часу спостереження через 7 діб він був меншим на 47,1 % ($p < 0,001$) в порівнянні з контролем. Вищевказане дає можливість зробити висновок, що ішемічно-реперфузійний синдром кінцівок порушує проксимальний нирковий транспорт іонів натрію, при чому стабілізація не наступала протягом раннього післятравматичного періоду. Порушення дистального транспорту іонів натрію виявилися аналогічними, що й проксимального транспорту. В свою чергу, екскреція іонів натрію з сечею у всі терміни посттравматичного періоду є більшою, ніж у контрольній групі. Через 1 добу вона найбільша в ГД-2. Через 3 доби показник у ГД-1 та найменшою у ГД-3. Аналогічна тенденція спостерігалась і через 7 діб спостереження.

Ключові слова: натрій, травма, реперфузійний синдром, експеримент.

Цель работы: изучить влияние ишемической-реперфузионного синдрома на почечный транспорт ионов натрия в раннем после травматическом периоде.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 80 половозрелых белых крыс-самцов линии Wistar массой 190-220 г, которые находились на стандартном рационе вивария.

Всех животных разделили на группы: контрольную и 3 исследовательских (по 8 животных в каждой группе). У животных первой группы под тиопентал-натриевым наркозом ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) проксимально на левые лапки накладывали кровоостанавливающий жгут сроком на 120 мин. Во второй группе, была смоделирована сочетанная травма органов брюшной полости путем нанесения двух до-

зированных ударов в область брюшной полости; гиповолемический шок моделировался путем кровопускания от 20 до 22 % объема циркулирующей крови с бедренных сосудов. В третьей опытной группе сочетанную травму органов брюшной полости и реперфузию конечностей. Животных контрольной группы вводили только в наркоз.

Через 1, 3 и 7 суток у подопытных животных определяли функциональное состояние почек методом водной нагрузки. В моче и сыворотке крови определяли концентрацию ионов натрия и рассчитали величины его проксимального и дистального транспорта, а также экскреции.

Животных опытных групп выводили из эксперимента в условиях тиопентал натриевого наркоза методом тотального кровопускания из сердца.

Результаты и их обсуждение. Как показал анализ полученных данных у животных всех подопытных групп нарушался почечный транспорт ионов натрия. Так, в условиях моделируемых травм значительно снижается проксимальный транспорт ионов натрия, через 1 сутки был меньше в ГД-1 и ГД-3 по сравнению ГД-2. При этом наибольшие изменения наблюдались в ГД-1, где показатель был на 73,8 % ($p < 0,001$). В дальнейшем в ГД-1 наблюдалось постепенное нарастание показателя до семи суток, в отличие от показателей в ГД-2 и ГД-3 в которых до семи суток наблюдалось постепенное уменьшение показателя. Однако даже в ГД-1 в которой показатель рос в течение времени наблюдения через 7 суток он был меньше на 47,1 % ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Вышеуказанное позволяет сделать вывод, что ишемической-реперфузионный синдром конечностей нарушает проксимальный почечный транспорт ионов натрия, причем стабилизация не наступала в течение раннего посттравматического периода. Нарушение дистального транспорта ионов натрия оказались аналогичными, что и проксимального транспорта. В свою очередь, экскреция ионов натрия с мочой во все сроки посттравматического периода является большей, чем в контрольной группе. Через 1 сутки она самая большая в ГД-2. Через 3 суток показатель в ГД-1 и наименьшей в ГД-3. Аналогичная тенденция наблюдалась и через 7 суток наблюдения.

Ключевые слова: натрий, травма, реперфузионный синдром, эксперимент

Purpose: to study the effect of ischemic-reperfusion syndrome on the renal transport of sodium ions in the early post-traumatic period.

Materials and methods. In the experiment, 80 sexually mature white male rats, Wistar weighing 190-220 g, were found on a standard vivarium diet.

All animals were divided into groups: control and 3 experimental (for 8 animals in each group). In animals of the first experimental group under the thiopental-sodium enzymes (40 mg · kg⁻¹) proximal to the left paws imposed a hemostatic tourniquet for 120 minutes. In the second experimental group (EG), a combined injury to the abdominal cavity was simulated by applying two dose injections to the abdominal region; Hypovolemic shock was modeled by bloodletting from 20 to 22 % of the volume of circulating blood from the femoral vessels. In the third experimental group, a combined injury to the abdominal cavity and reperfusion of the extremities was simulated. Animals of the control group were administered only in anesthesia.

After 1, 3 and 7 days in experimental animals, the functional status of the kidneys was determined by the method of water loading. In urine and blood serum, the

concentration of sodium ions was determined and the magnitude of proximal and distal transport, as well as excretion, was calculated.

Animals of experimental groups were extracted from the experiment under conditions of thiopental sodium anesthesia by the method of total blood-flow from the heart.

Results and discussion. As shown by the analysis of the data obtained in animals of all experimental groups, the renal transport of sodium ions was violated. Thus, in conditions of simulated injuries, the proximal transport of sodium ions, which in 1 day was lower in EG-1 and EG-3 in comparison with EG-2, is considerably reduced. In this case, the largest changes were observed in EG-1, where the indicator was 73.8 % ($p < 0.001$). Subsequently, in EG-1 there was a gradual increase in the indicator by the seventh day, unlike the indicators in EG-2 and EG-3, in which until the seventh day there was a gradual decrease in the indicator. However, even in the EG-1, in which the indicator increased during the observation time in 7 days, it was lower by 47.1 % ($p < 0.001$) compared with control. The foregoing makes it possible to conclude that ischemic-reperfusion syndrome of the limbs violates the proximal renal transport of sodium ions, with the stabilization not advancing during the early post-traumatic period. Disturbances of distal transport of sodium ions were similar to that of proximal transport. In turn, the excretion of sodium ions with urine in all periods of the post-traumatic period is greater than in the control group. After 1 day it is the largest in EG-2. After 3 days, the figure is EG-1 and the lowest in EG-3. A similar trend was observed after 7 days of observation.

Keywords: *sodium, trauma, reperfusion syndrome, experiment.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій

Відомо, що внаслідок поєднаної травми в організмі відбуваються адаптаційні зміни обмінних процесів, які проявляються в зміні як внутрішньоклітинного метаболізму, так і складу внутрішніх середовищ [8]. Також велике значення в патогенезі тяжкої травми відводиться системним порушенням, механізми розвитку яких добре вивчені. Зокрема до них належать порушення водно-електролітної, осмотичної та колоїдно-осмотичної рівноваги. При цьому виникають патологічні зміни з боку систем та органів які безпосередньо не піддавалися впливу травматичних чинників. Відомо, що одним з таких органів-мішеней є нирки [1,2].

За останні час значно зросла кількість тяжкої поєднаної травми, що супроводжується масивною кровотечею та ішемічно-реперфузійним синд-

ромом кінцівок, за рахунок широкого використання кровоспинних джгутів [3]. Відомо, що реперфузійне пошкодження кінцівок є одним з найпоширеніших гострих патологічних станів, що розвиваються при порушенні периферичного кровообігу [5, 9]. Однак функціональний стан внутрішніх органів, в тому числі нирок при поєднаній травми та ішемічно-реперфузійному синдромі вивчено не достатньо. Зокрема аналіз наукових джерел вказує що не має даних стосовно порушення ниркового транспорту іонів натрію, який характеризує функціональну здатність проксимального та дистального відділів нефрона та лежить в основі патогенезу водно-електролітних змін.

Мета роботи: вивчити вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на нирковий транспорт іонів натрію в ранньому після травматичному періоді.

Матеріали та методи

Робочою гіпотезою експериментального дослідження є припущення, що використання кровоспинного джгута та подальша реперфузія ішемізованих тканин здійснює системний вплив на організм з порушенням життєдіяльності внутрішніх органів при поєднаній травмі органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку, та може стати причиною розвитку поліорганної недостатності.

З метою реалізації поставленої мети на 80 нелінійних щурах-самцях масою 190-220 г було виконано експериментальне дослідження. Усіх тварин розділили на групи: контрольну і 3 дослідних (по 8 тварин у кожній групі).

У тварин першої дослідної групи (ГД — 1) під тіопентало-натрієвим знечуленням ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) проксимально на ліві лапки накладали кровоспинний джгут терміном на 120 хв. В якості джгута застосовували еластичну смужку джгута «SWAT-T» (США) шириною 10 мм.

У другій дослідній групі (ГД — 2) було змодельовано поєднану травму органів черевної порожнини: після проведення наркозу, тварині наносили два дозованих удари у ділянку черевної порожнини за допомогою спеціального пристрою — сила нанесення удару розраховувалась таким чином, щоб не виникала внутрішня кровотеча; крововтрата в об'ємі від 20 до 22 % об'єму циркулюючої крові тварини протягом однієї хвилини (гостра крововтрата) досягалась шляхом виконання операційного доступу і пересікання стегнових судин, після чого судини перев'язували.

В третій дослідній групі (ГД — 3) моделювали поєднану травму органів черевної порожнини та ішемічно реперфузійний синдром відповідно до методик описаних вище.

Тварин дослідних груп виводили з

експерименту в умовах тіопентало-натрієвого наркозу ($60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) методом тотального кровопускання з серця через 1, 3 та 7 діб після реперфузії. Для дослідження забирали нирки тварин. В контрольній групі (КГ) тварин тільки вводили в наркоз, застосовуючи еквівалентну дозу тіопенталу натрію, і в подальшому виводили з експерименту через 2 год. Отримані дані порівнювалися з КГ.

Через 1, 3 і 7 діб у піддослідних тварин визначали функціональний стан нирок методом водного навантаження [6]. Метод використовували за 2 години до евтаназії шляхом виконання наступних дій: в шлунок вводили підігріту до 30°C водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла піддослідної тварини. Далі протягом 2 годин у піддослідних тварин збирали сечу. Після забору сечі під тіопенталово-натрієвим знеболенням, відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), проводили евтаназію методом тотального кровопускання із серця. У сечі та сироватці крові визначали концентрацію іонів натрію і розраховували величини його проксимального і дистального транспорту, а також екскреції.

Дослідження зазначених показників визначали в Центральній науковій лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали істинними при вірогідності нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення

Як видно з табл. 4.6, модельовані травми призводили до значного зни-

ження проксимального транспорту іонів натрію стосовно контрольної групи. Так, в ГД-1 через 1 добу порівняно із контрольною групою він ставав меншим через 1 доби на 65,7 % ($p < 0,001$), через 3 доби на 49,2 % ($p < 0,001$) і фактично залишався на такому ж рівні до 7 доби (на 47,1 %, $p < 0,001$). В ГД-2 показник через 1 добу знизився на 61,9 % ($p < 0,001$) через 3 та 7 діб він також зменшувався, що в середньому становило (на 68,8 %, $p < 0,001$). В ГД-3 показник вже через 1 добу зменшився стосовно контролю на 73,8 % ($p < 0,001$), і продовжував знижуватися: відповідно через 3 доби — на 76,1 %, через 7 діб — на 83,5 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясувалося що через 1 добу посттравматичного періоду проксимальний транспорт іонів натрію виявився суттєво меншим в ГД-3, порівняно з ГД-1 та ГД-2 (на 30,9 %, $p_{1-2} < 0,001$, та на 45,2 % $p_{2-3} < 0,001$). Також слід зазначити, що в ГД-2 показник був більшим в порівнянні з показником в ГД-1 на 10,9 %, хоча різниця була не достовірною ($p > 0,05$). Через 3 доби показник продовжував залишатись статистично достовірно меншим в ГД-3, порівняно з ГД-1 та ГД-2 (в середньому на 72,3 %, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,01$). На відміну від першої доби через три доби показник в ГД-2 був статистично мен-

Таблиця 1
Проксимальний транспорт іонів натрію (мкмоль·хв⁻¹) з розрахунку на 100 г маси тварини в динаміці у групах дослідження, Ме (LQ; UQ) — медіана (нижній і верхній кватилі)

Групи дослідження	Контроль	Термін дослідження		
		1 доба	3 доба	7 доба
ГД — 1	57,82 (57,41; 60,00) (n = 8)	19,83 ^{***} (19,45; 21,16) (n = 8)	29,40 ^{***} (27,48; 32,10) (n = 8)	30,61 ^{***} (26,67; 34,23) (n = 8)
ГД — 2		21,99 ^{***} (19,77; 22,87) (n = 8)	18,32 ^{***} (15,20; 20,16) (n = 8)	17,77 ^{***} (16,43; 19,69) (n = 8)
ГД — 3		15,14 ^{***} (14,26; 16,84) (n = 8)	13,85 ^{***} (12,29; 14,10) (n = 8)	9,52 ^{***} (8,56; 10,65) (n = 8)
p_{1-2}		> 0,05	< 0,001	< 0,001
p_{1-3}		< 0,01	< 0,001	< 0,001
p_{2-3}		< 0,001	< 0,01	< 0,001

Примітки: тут і в інших таблицях:

1. * — достовірність відмінностей стосовно контрольної групи ($\dot{\ } — p < 0,05$; $^{**} — p < 0,01$; $^{***} — p < 0,001$).

2. p_{1-2} — достовірність відмінностей показника між групами тварин ГД-1 та ГД-2;

p_{1-3} — між ГД-1 та ГД-3; p_{2-3} — між ГД-2 та ГД-3.

шим в порівнянні з ГД-1 на 60,5 % ($p > 0,001$). Через 7 діб тенденції в зміні показника проксимального транспорту іонів натрію збереглися аналогічно з 3 добою — найменший рівень виявлено в ГД-3 в порівнянні з ГД-1 та ГД-2 (відповідно на 221,5 %, $p_{1-3} < 0,001$ і на 86,7 %, $p_{2-3} < 0,001$). Також в ГД-2 відмічено більше зниження проксимального транспорту натрію, ніж у ГД-1 (на 72,3 %, $p_{1-2} < 0,001$).

Як видно з рис. 1., проксимальний транспорт іонів натрію в ГД-1 був найменшим після 1 доби спостереження, в подальшому поступово збільшувався та

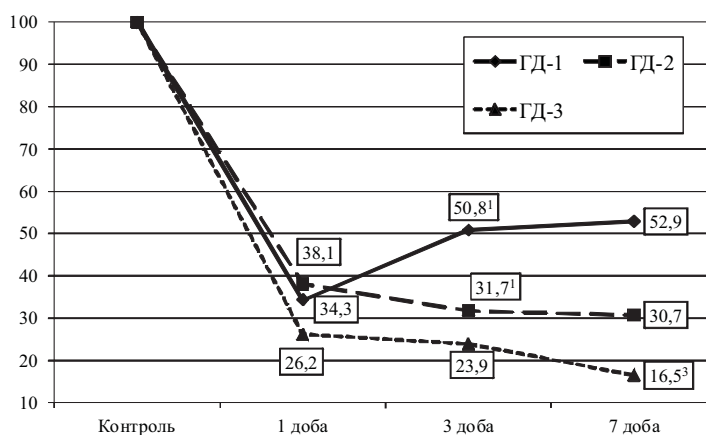


Рис. 1. Динаміка проксимального транспорту натрію (у відсотках стосовно контрольної групи) в групах дослідження. (Примітка: тут і на інших рисунках: ^{1,3} — відмінності стосовно 1 і 3 діб спостереження статистично достовірні, $p < 0,05$).

Таблиця 2

Дистальний транспорт іонів натрію (мкмоль·2 год⁻¹) з розрахунку на 100 г маси тварини в динаміці у групах дослідження, Me (LQ; UQ) — медіана (нижній і верхній кватилі)

Групи дослідження	Контроль	Термін дослідження		
		1 доба	3 доба	7 доба
ГД — 1	5,59 (5,51; 5,78) (n = 8)	2,86 ^{***} (2,69; 2,98) (n = 8)	3,03 ^{***} (2,91; 3,22) (n = 8)	3,66 ^{***} (3,40; 4,00) (n = 8)
ГД — 2		3,50 ^{***} (3,38; 3,58) (n = 8)	2,93 ^{***} (2,67; 3,15) (n = 8)	3,14 ^{***} (2,77; 3,41) (n = 8)
ГД — 3		2,68 ^{***} (2,61; 2,70) (n = 8)	2,12 ^{***} (1,99; 2,30) (n = 8)	1,51 ^{***} (1,41; 1,68) (n = 8)
<i>p</i> ₁₋₂		< 0,001	> 0,05	< 0,05
<i>p</i> ₁₋₃		> 0,05	< 0,001	< 0,001
<i>p</i> ₂₋₃		< 0,001	< 0,01	< 0,001

досягав максимальних значень через 7 діб на 54,4 % ($p < 0,01$) був більший показників через першої доби. В ГД-2 спостерігалась тенденція до поступового зменшення показника до сьомої доби: через три доби на 20,0 % ($p < 0,05$) був меншим показника після першої доби та через 7 діб на 3,1 % ($p > 0,05$) меншим в порівнянні з третьою. В ГД-3 через 1 добу спостерігалось значне зменшення проксимального транспорту іонів натрію в порівнянні з показниками в контрольній групі, через 3 доби він був меншим на 9,3 % в порівнянні з першою ($p > 0,05$), через 7 діб меншим на 45,5 % в порівнянні з третьою ($p < 0,01$).

Як видно з табл. 2, після модельованих травм так само знижувався й дистальний транспорт іонів натрію. Порівняно із контрольною групою, в ГД-1 через 1 добу цей показник став меншим на 48,8 % ($p < 0,001$), через 3 доби він дещо підвищувався й був меншим, ніж у контролі на 45,8 % ($p < 0,001$). Через 7 діб показник повторно збільшувався, досягав максимального значення, однак був достовірно меншим контрольних показників на 34,5 % ($p < 0,001$). В ГД-2 через 1 добу дистальний транспорт іонів натрію стосовно контрольної групи зменшився на 37,1 % ($p < 0,001$). Через 3 доби він зменшився на 47,6 % в порівнянні з контрольними ($p < 0,001$), після чого на сьому добу незначно зростав та був меншим конт-

рольних на 43,8 % ($p < 0,001$). В ГД-3 виявлена тенденція до постійного зменшення показника дистального транспорту іонів натрію на 52,1 %, 62,1 % та 72,9 % протягом часу спостереження ($p < 0,001$).

Порівняння дослідних груп за термінами спостереження показало, що через 1 добу посттравматичного періоду дистальний транспорт іонів натрію виявився нижчим ГД-1 і ГД-3 в порівнянні з ГД-2 (в середньому на 26,5 %, $p_{1-2} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$). Між ГД-1 та ГД-3 фактично не було різниці: показник в ГД-1 перевищував ГД-3 на 6,7 % ($p_{1-3} > 0,05$). Через 3 доби показник ставав статистично достовірно меншим в ГД-3, порівняно із ГД-1 та ГД-2 (в середньому на 23,1 %, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,01$). Показники в ГД-1 та ГД-2 були

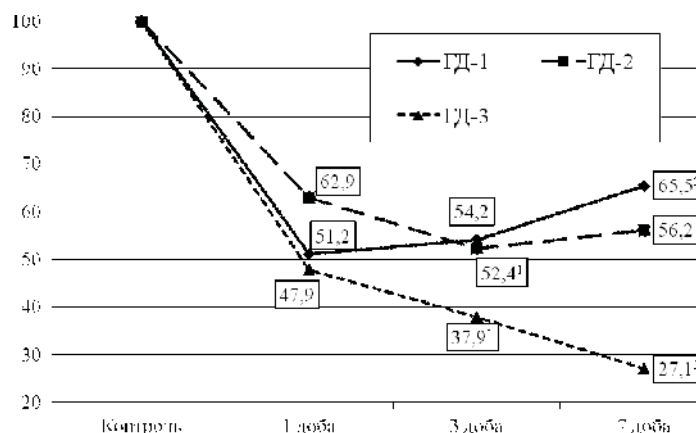


Рис. 2. Динаміка дистального транспорту натрію (у відсотках стосовно контрольної групи) в групах дослідження

Таблиця 3

Екскреція іонів натрію з сечею (мкмоль·хв⁻¹) в динаміці у групах дослідження, Me (LQ; UQ) — медіана (нижній і верхній кuartилі)

Групи дослідження	Контроль	Термін дослідження		
		1 доба	3 доби	7 доби
ГД — 1	0,036 (0,034; 0,040) (n = 8)	0,099 ^{***} (0,078; 0,114) (n = 8)	0,108 ^{***} (0,105; 0,118) (n = 8)	0,101 ^{***} (0,087; 0,103) (n = 8)
ГД — 2		0,120 ^{***} (0,093; 0,125) (n = 8)	0,085 ^{***} (0,077; 0,091) (n = 8)	0,086 ^{***} (0,085; 0,094) (n = 8)
ГД — 3		0,109 ^{***} (0,097; 0,120) (n = 8)	0,088 ^{***} (0,072; 0,098) (n = 8)	0,063 ^{***} (0,052; 0,073) (n = 8)
<i>p</i> ₁₋₂		> 0,05	< 0,01	> 0,05
<i>p</i> ₁₋₃		> 0,05	< 0,01	< 0,05
<i>p</i> ₂₋₃		> 0,05	> 0,05	< 0,05

фактично на одному рівні та статистично не відрізнялись ($p_{1-2} > 0,05$). Через 7 днів досліджувані показники досягав мінімальної величини в ГД-3 і статистично достовірно відрізнявся від аналогічного, отриманого в ГД-1 та ГД-2 (відповідно на 142,4 %, $p_{1-3} < 0,001$ і на 2107,9 %, $p < 0,001$). Також після 7 доби показник в ГД-2 був достовірно меншим від показника в ГД-1 на 16,5 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Аналіз динаміки досліджуваного показника в дослідних групах показав (рис. 2.), що в ГД-1 він через 1 добу знижувався і в подальшому дещо зростав до 7 доби коли перевищував показники першої доби на 14,3 %. В ГД-2 через 1 добу показник зменшувався відносно контролю, через 3 доби також дещо зменшувався, проте через сім днів дещо зростав в порівнянні з третьою добою, однак був менше на 6,7 % в порівнянні з першою добою ($p > 0,05$). В ГД-3 показник різко знижувався через 1 добу та продовжував зменшуватись: через 3 доби був меншим ніж через 1 добу на 10,0 % ($p < 0,05$), а через 7 днів на 10,8 % ніж через 3 доби ($p < 0,05$).

Внаслідок цього наставало суттєве зростання екскреції іонів натрію з сечею (табл. 3).

Порівняно із контрольною групою в ГД-1 показник через 1 добу зростав на 175,1 %, через 3 доби — 200,1 %, через 7 днів — 180,6 % ($p < 0,001$). В ГД-2 показник через 1 добу збільшувався на 233,3 %, через 3 і 7 днів — відповідно на 136,1 і 138,9 % ($p < 0,001$). Вищим вияви-

лася екскреція іонів натрію із сечею і у ГД-3. Через 1 добу вона зростала на 202,8 %, через 3 доби — 144,4 %, через 7 днів — на 75,1 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи величину екскреції іонів натрію із сечею між дослідними групами було встановлено, що через 1 добу величина показника була фактично однаковою в групах дослідження і достовірної різниці між ними не спостерігалось. Через 3 доби екскреція іонів натрію була істотно більшою в ГД-1 в порівнянні з ГД-2 та ГД-3 (відповідно на 27,1 і 22,7 %, $p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,01$). Достовірної різниці між показниками в ГД-2 та ГД-3 не визначено ($p_{2-3} > 0,05$). Через 7 днів найнижчий ступінь екскреції іонів натрію з сечею виявився в ГД-3. Він був нижчий, ніж в ГД-1 на 60,3 % ($p_{1-3} < 0,05$), та на 36,5 % меншим, ніж в ГД-2 ($p_{2-3} < 0,05$).

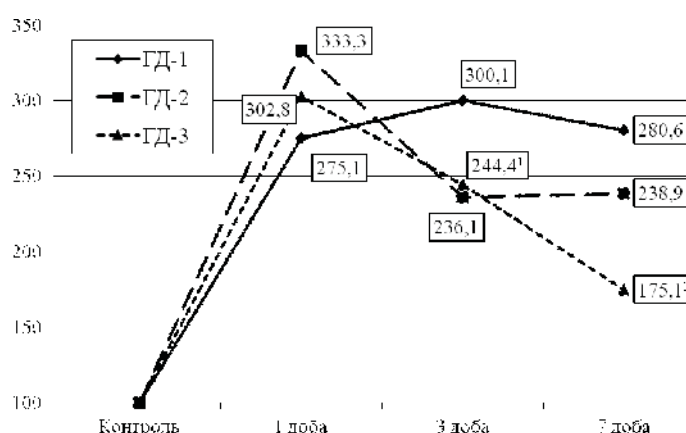


Рис. 3. Динаміка екскреції натрію (у відсотках стосовно контрольної групи) в групах дослідження.

Аналіз динаміки екскреції іонів натрію з сечею в дослідних групах показав (рис. 3.), в ГД-1 показник через 1 різко зростає та фактично залишався на тому ж рівні до кінця терміну спостереження, незначно зростаючи після 3 та 7 доби.

Достовірної різниці між контрольними точками спостереження в ГД-1 виявлено не було. В ГД-2 він значно зростає через 1 добу, до 3 доби зменшувався на 29,1 % відносно першої ($p > 0,05$) та фактично залишався на цьому рівні до 7 доби спостереження. В ГД-3 показник поступово знижувався й ставив через 3 доби істотно меншим, ніж через 1 добу на 58,4 % ($p < 0,05$), а через 7 діб досягав найменшої величини та був меншим на 69,3 % ($p < 0,05$) відносно показника на 3 добу.

На основі проведених досліджень виявлено, що в умовах експериментальних моделей у період ранніх проявів істотно знижується як проксимальний так і дистальний транспорт іонів натрію, що проявляється значним збільшенням їх екскреції з сечею. Подібні відхилення отримали і інші науковці при моделюванні політравми у піддослідних тварин [4,7,9]. Наші дослідження показали, що ішемія кінцівок з подальшою реперфузією в ГД-1 викликала порушення з боку досліджуваних показників, при чому вони не зникали до кінця спостереження. Також ішемія — реперфузія значно посилювала зміни з боку проксимальний так і дистальний транспорт іонів натрію в піддослідних тварин ГД-3, що говорить про прогресування порушення функції органів. Найбільші відхилення в цій групі вказують на присутній ефект взаємного обтяження.

Порушення проксимального і дистального транспорту іонів натрію сприяло збільшенню його екскреції із сечею, що за свідченнями літературних даних лежить в основі водно-електролітних

порушень при поєднаній травмі.

Висновки

1. Ішемічно-реперфузійний синдром у піддослідних тварин з травмою органів черевної порожнини та гіповолемічним шоком значно впливає на транспорт проксимального і дистального транспорту іонів натрію, що проявляється значним їх зниженням з першої до сьомої доби після травматичного періоду.
2. Як наслідок порушення проксимального і дистального транспорту іонів натрію суттєво зростає їх екскреція з сечею, ступінь відхилення якої найбільший через 7 діб особливо у групі тварин з поєднанням ішемії-реперфузії кінцівок, поєднаною травмою живота та гіповолемічним шоком.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи отримані дані, перспективним є подальше комплексне дослідження функціонального стану нирок та на основі цього розробка методів корекції ниркової недостатності.

Література

1. Acute Kidney Injury after Hemorrhagic Shock and its Relation to IL-10 and HSP70 / Y. Murao, T. Nakao, T. Sato, T. Ito // *J Trauma Care*. — 2015. — Vol.1 (1). — 1006 p.
2. Dexamethasone Protects Against Tourniquet-Induced Acute Ischemia-Reperfusion Injury in Mouse / M. Corrick Ryan, Tu Huiyin, Zhang Dongze // *Hindlimb Front Physiol*. — 2018. — № 9. — P. 244.
3. Emergency tourniquets for civilians: can military lessons in extremity hemorrhage be translated? / G.Ode, J. Studnek, R.Seymour [et al.]. // *J. Trauma Acute Care Surg*. — 2015. — № 79. — P. 586-591.
4. Fluid Resuscitation Does Not Improve Renal Oxygenation during Hemorrhagic Shock in Rats *Anesthesiology* / Matthieu Legrand, Egbert G. Mik, Gianmarco M. Balestra [et al.] // *Anesthesia*. — 2010. —

- Vol. 112 (1). — P.119–127.
5. Temporal trends of postinjury multiple-organ failure: still resource intensive, morbid, and lethal / Sauaia A, Moore E., Johnson J. [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg.* — 2014. — Vol. 76. — P. 582-592.
 6. Бойчук Т.М. Патолофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії / Т.М. Бойчук, Ю.Є.Роговий, Г.Б. Попович // Чернівці: Медичний університет. — 2012. — 192 с.
 7. Мерлев Д.І. Порушення ниркового транспорту іонів натрію в умовах скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм у період ранніх проявів травматичної хвороби / Д.І. Мерлев, А.А.Гудима // *Шпитальна хірургія.* —2014. — №3. — P. 32-35.
 8. Соков С.Л. Информационное моделирование адаптационных синдромов травматических стресс-ситуаций / С.Л. Соков, Л.П. Соков // *Вестн. РУДН.* — 1999. — № 1. — С. 91-99.
 9. Состояние неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и мышечной ткани крыс при экспериментальном реперфузионном синдроме / О.А. Мальченко, Л.В. Анисимова, А.В. Кубышкин, В.З. Харченко // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* —2014. —Т.2, №2. — С.30-36.
- References**
1. Murao Y, Nakao T, Sato T, Ito T (2015) Acute Kidney Injury after Hemorrhagic Shock and its Relation to IL-10 and HSP70. *J Trauma Care.*, 1 (1), 1006.
 2. Ryan M. Corrick, Huiyin Tu, Dongze Zhang, Aaron N. Barksdale, Robert L. Muelleman, Michael C. Wadman, and Yu-Long Li (2018). Dexamethasone Protects Against Tourniquet-Induced Acute Ischemia-Reperfusion Injury in Mouse. *Hindlimb Front Physiol.*, 9, 244.
 3. Ode G., Studnek J., Seymour R., Bosse M. J., Hsu J. R. (2015). Emergency tourniquets for civilians: can military lessons in extremity hemorrhage be translated? *J. Trauma Acute Care Surg.*, 79, 586-591.
 4. Matthieu Legrand, Egbert G. Mik, Gianmarco M. Balestra, Rene Lutter, Romain Pirracchio, Didier Payen, Can Ince (2010). Fluid Resuscitation Does Not Improve Renal Oxygenation during Hemorrhagic Shock in Rats. *Anesthesiology*, 112 (1), 119-127.
 5. Sauaia A, Moore E., Johnson J., Chin T., Banerjee A, Sperry JL, et al. (2016). Temporal trends of postinjury multiple-organ failure: still resource intensive, morbid, and lethal. *J Trauma Acute Care Surg.*, 76, 582-592.
 6. Boychuk T.M., Rohovyy YU.YE., Popovych H.B. (2012). Patofiziologiya hepatorenal'nogo syndromu pry hemichniy hipoksiyi [Pathophysiology of hepatorenal syndrome with blood hypoxia]. *Chernivtsi, Medychnyy universytet*, 192. [in Ukraine].
 7. Merlyev D.I., Hudyma A.A. (2014). Porushennya nyrkovoho transportu ioniv natriyu v umovakh skeletnoyi, cherepno-mozkovoyi ta poyednanoi travm u period rannikh proyaviv travmatychnoyi khvoroby [Violation of renal transport of sodium ions in conditions of skeletal, craniocerebral and combined injuries in the period of early manifestations of traumatic illness]. *Shpytal'na khirurgiya*, 3, 32-35. [in Ukraine].
 8. Sokov S.L., Sokov L.P. (1999). Informatsionnoe modelirovanie adaptatsionnykh sindromov travmatycheskikh stress-situatsii [Information modeling the adaptation syndromes of traumatic stress situations]. *Vestn. RUDN.*, 1,91-99. [in Russian].
 9. Mal'chenko O.A., Anisimova L.V., Kubyshkin A.V., Kharchenko V.Z. (2014) Sostoyaniye nespetsificheskikh proteinaz i ikh ingibitorov v syvorotke krovi i myshechnoy tkani krysa pri eksperimental'nom reperfuzionnom syndrome [The state of nonspecific proteinases and their inhibitors in blood serum and muscle tissue of rats under experimental reperfusion syndrome]. *Aktual'nyye problemy transportnoy meditsiny.*, 2 (2), 30-36. [in Russian].
- Впервые поступила в редакцию 17.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.1

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525698>

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕДОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ ГІБРИДНОГО
НАВЧАННЯ ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 226 ФАРМАЦІЯ,
ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ. СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ: ТЕХНОЛОГІЇ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПАРФЮМЕРНО-
КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ТА БАД**

Макаров О.В., Борщ О.А.

Одеський національний політехнічний університет, o.a.borsch@opu.ua

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕДОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ГИБРИДНОГО
ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ СПЕЦИАЛЬНОСТИ 226 ФАРМАЦИИ,
ПРОМЫШЛЕННАЯ ФАРМАЦИЯ. СПЕЦИАЛИЗАЦИИ:
ТЕХНОЛОГИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И
ТЕХНОЛОГИИ ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И БАД**

Макаров А.В., Борщ А.А.

Одесский национальный политехнический университет, o.a.borsch@opu.ua

**THE RESEARCH OF ADVANCED HYBRID LEARNING FOR STUDENTS
OF SPECIALTY 226 PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY:
PHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES, PERFUMERY AND COSMETICS
TECHNOLOGIES AND DIETARY SUPPLEMENTS**

Makarov O.V., Borsch O.A.

Odessa National Polytechnic University, o.a.borsch@opu.ua

168

Резюме (Summary)

Розкритий практичний досвід і результати дослідження впливу схеми гібридного освітнього курсу на успішність засвоєння матеріалу й проходження атестації студентами-фармацевтами на Хіміко-технологічному факультеті Одеського національного політехнічного університету. Наведені специфіка впровадження, розгортання й підтримки дистанційних курсів, і фактори, що впливають на успішність гібридного курсу навчання.

Ключові слова: гібридне навчання, дистанційні курси, системи менеджменту навчального процесу, досвід впровадження MOODLE і edX.

Раскрыт практический опыт и результаты исследования влияния схемы гибридного образовательного курса на успешность усвоения материала и прохождения аттестации студентами-фармацевтами на Химико-технологическом факультете Одесского национального политехнического университета. Приведены специфика внедрения, развертывания и поддержки дистанционных курсов, и факторы, влияющие на успешность гибридного курса обучения.

Ключевые слова: гибридное обучение, дистанционные курсы, системы менеджмента учебного процесса, опыт внедрения MOODLE и edX.

The practical experience and research results of hybrid educational course influence on the successful material assimilation and certification by students of CTF ONPU were revealed. The specifics of implementation, deployment and support of distance courses and factors influencing the success of the hybrid learning were given.

Keywords: *hybrid learning, distance learning courses, educational process management systems, experience in implementing MOODLE and edX.*

Проблема інтенсифікації й персоналізації в системі утвору й курсового навчання

Інновації в розвитку освітніх проєктів сьогодні зв'язують у першу чергу із системами масових відкритих онлайн курсів (МООС) і невеликими закритими корпоративними тренінг-системами (SPOC), які здатні донести інформативну й практичну частину курсу до слухача в будь-якій частині миру, вибудувати персональну траєкторію навчання, тестування й сертифікації, опублікувати рейтинг, сертифікати й портфоліо слухача для онлайн перегляду роботодавцям і агентствами по найманню [1]. І всі ці можливості коштують у рази дешевше курсів навчання традиційної системи освіти.

На тлі тенденції зниження популярності традиційної професійно-технічної освіти й переходу економіки на винятково ринкові відносини існує стійка думка про неодмінну трансформацію системи освіти у в цифровий вид і переходу її із системи в набір цифрових сервісів навчання. Дозвольте із цим не погодитися! Давайте простежимо за засобами й методами впровадження цифрової форми підтримки навчального процесу у лабораторії обчислювальної техніки й мережних технологій Хіміко-технологічного факультету Одеського національного політехнічного університету (далі в тексті Лабораторія ВТ ХТФ).

Коротка історія й етапи міграції в цифрові системи підтримки навчального процесу Лабораторії ВТ ХТФ

Бурхливий розвиток цифрових технологій завжди позначався на науковій і освітній діяльності Лабораторії ВТ ХТФ.

Пильно спостерігаючи за трендами в інформаційних технологіях і займаючись реалізацією найрізноманітніших проєктів у стінах Лабораторії ВТ ХТФ у якійсь загальній синергії народжувалися ідеї осучаснення й інтенсифікації навчального процесу. Слід відразу зазначити, що крім базових факультетських дисциплін, що читаються слухачам на ХТФ, було потрібно оптимізувати передачу знань і підготовку фахівців з вузькоспеціалізованих технічних напрямків для розв'язку поточних науково-практичних питань факультету.

Перші практики розв'язку завдань навчального процесу за допомогою веб-ресурсів факультету були початі в далеких "нульових", коли на офіційному ресурсі ХТФ ОНПУ з'явився розділ "Конспекти та методички". Викладаючи оцифровані конспекти матеріалам по базових факультетських предметах вирішувалося завдання поширення їх актуальних версій. Коректування в програмі лекцій і додаткові медійні матеріали доносилися до студентів-фармацевтів більш оперативним чому їх друковані аналоги. Зворотний зв'язок по засобах очних і онлайн коментарів постійно вивчалася й обговорювалася викладачами й співробітниками на факультеті.

Наступним етапом оптимізації цієї діяльності стало виконання робіт з перекладання матеріалу в html-формат з реалізацією зручної навігації й пошуку по електронних джерелах у новому форматі. Таким чином, виклад матеріалу ставав більш наочним і інтерактивним, а витрати на пошук і вивчення потрібної тематики знижувалися. Слід зазначити, що всі ро-

боти в даному напрямку проводилися в “ручному” режимі, тобто без використання систем наповнення вмістом або конструкторів сайтів. Обсяг робіт збільшувався, що зажадало організації спільної роботи викладачів, співробітників і активу студентських груп, що бажають вивчати й практикуватися з web-технологіями.

Популярність інтернет ресурсів факультету росла, але трудомісткість підтримки системи безлічі курсів в актуальному стані росла ще більшими темпами.

І от, в 2012 році із приходом нової дисципліни «Комп’ютерні технології в наукових дослідженнях» для магістрів-фармацевтів на ХТФ був створений власний портал “Проект М.012”. Над структурою, дизайном, наповненням цієї цифрової структури трудилися спільно викладачі дисципліни, студенти потоку й співробітники Лабораторії ВТ ХТФ [2]. Спільна робота з передовими інструментами цифрових технологій дала безліч проектів: коворкінг у хмарних платформах, системи менеджменту робочих проектів, студентські рухи й ініціативи, огляд-конкурс проектів і ідей EOM (<http://EVM.ixtf.od.ua>).

Народилася маса ідей по подальшій інтеграції базового факультетського курсу й цифрових інструментів доставки освітнього контенту.

Але “ручна” реалізація усе ще обходилася дуже дорого. Розуміючи необхідність зниження навантаження на технічну реалізацію, після огляду систем автоматизації освітніх ініціатив була обрана для реалізації концепту гібридного навчання - MOODLE (англ. Modular Object-Oriented Dynamic Learning Environment; <https://moodle.org>). Основними перевагами даної системи, крім поширеності, стабільності й сучасних технологій, стали відмінна документація, ефективна підтримка співтовариства й велика різноманітність готових модулів для побудови онлайн курсу. MOODLE легко інстальовалася на Linux сервера Лабораторії ВТ ХТФ

і органічно впліталася в web-ресурси факультету. Досвід успішного впровадження й супроводу дистанційних курсів на MOODLE дозволив співробітничати в якості консультантів-виконавців із зовнішніми організаціями й виробничими підприємствами при проведенні подібних освітніх проектів. Постійна участь в онлайн форумах системи дозволило накопичити досвід рішень складних організаційно-практичних завдань функціонування гібридної схеми навчання на факультеті.

У такий спосіб на факультеті з’явилася повноцінна система підтримки навчального процесу, яку можна легко масштабувати, підтримувати й розбудовувати. У кожному курсі з’явилися ролі: викладач, асистент, експерт, студент. Технічні питання від напрямку кількості вирішених завдань перемістилися в область якісних показників функціонування системи.

Але час не стоїть на місці й постійно проходячи навчання в різних MOOC співробітники Лабораторії ВТ ХТФ усе більше звертали увагу на популярність системи edX (<https://www.edx.org/>), на базі якої будувалися нові MOOC, а її імениті творці, філософія й методологія побудови курсу вплинули на подальший розвиток факультетської гібридної системи навчання.

Слід зазначити, що edX, це закрита система з доступом тільки авторизованим членам співтовариства засновників, а для підтримки відкритого стандарту системи реалізована версія Open edX.

Порівняння результатів від впровадження

При порівнянні двох реалізованих систем побудови схеми гібридного навчання відразу слід зазначити, що незважаючи на схожість цілей обох систем, вони домагаються їхніми різними стратегіями.

На ХТФ, тепер розгортаються й підтримуються обидві системи, а методологія дослідження їх впливу на процес навчання варіюється кожний семестр. У

Лабораторії ВТ ХТФ є важливе правило по гібридних схемах освітніх процесів: Кожний семестр усе із самого початку!

Кожний семестр системи розгортаються заново й курси навчання формуються з нуля. Ніяких копій і переносів з колишніх систем. Заново проходить процес реєстрації слухачів. Це безумовно збільшує навантаження на технічний персонал і засновників курсів, але приводить до постійного вдосконалювання системи, процесу навчання й підтримці курсів в актуальному стані. Важливою особливістю є постійне вдосконалювання дизайну.

Особливою перевагою цифрових систем є тотальний моніторинг функціонування [3]. Не є виключенням і цифрові системи менеджменту освітнього процесу. Звіти й статистика груп і окремих користувачів збирається буквально в “два кліки”, що дає команді курсу ще один напрямок аналізу якості засвоєння освітнього матеріалу.

Прямий результат від впровадження нашої системи ми одержали відразу: більший обсяг засвоєного матеріалу студентами фармацевтами за менший відведений час на курс лекцій і практику, а також підвищення рейтингу гібридних курсів у загальному рейтингу дисциплін. Варто окремо відзначити, що інформаційні технології не є профільними для них, хоча традиційно викликають інтерес при навчанні. Сертифікати студентів від зовнішніх вендорів курсу й міжнародних конкурсів – це додаткові критерії підвищення успішності курсу.

Технічні особливості впровадження гібридних курсів навчання

Отже, що ж необхідно навчальному закладу, щоб організувати систему гібридного навчання й онлайн підтримки навчального процесу. Знадобитися команда техпідтримки для розгортання й робіт з обслуговування. Потрібні автори курсів і асистенти для вирішення поточних проблем функціонування програми курсу. Потрібна мобільна команда запису

й виробництва відео контенту курсу. Безумовно потрібна потужна рекламна підтримка функціонування й постійне просування як онлайн, так і офлайн технологіями. Потрібні так само налагоджена система зворотного зв'язку й програми зовнішніх заходів, що розширюють її вплив [4]. Не перешкоджають послуги або консультації фахівця з кібербезпеки.

Практичний досвід сприяння по розгортанню й підтримки систем дистанційних SPOC для підприємств і організацій, з якими Лабораторія ВТ ХТФ вела спільні проекти, дозволив визначити, що MOODLE менш вимоглива до ресурсів і вирішенню технічних проблем ведення процесу навчання, в Open edX більша частина курсу, обов'язково представляється у формі коротких відеороликів, що оповідають, що висуває підвищені вимоги до роботи команди курсу й посиленій роботі із чіткої організації його хронології й структури.

Висновки

Методи досягнення освітніх цілей усе більше зміщаються у бік цифрових мобільних технологій, але це лише доповнення до фундаментальної освіти, тому що його основна мета не короткострокове “прокачування навичок”, а повноцінна всебічна підготовка фахівця.

Технології сучасних систем автоматизованого керування освітнім процесом відрізняються в інструментарії й методологіях, але принциповими ці відмінності не назвеш.

Гібридна схема викладання з постійним зворотним зв'язком, різноманітність супутніх курсу ініціатив, зовнішні конкурси й проекти, що сприяють постійному закріпленню отриманих знань і навичок, у підсумку, дають найкращий результат в освітньому процесі.

Для впровадження в курс цифрових технологій супроводу навчального процесу можна вибудувати власну систему, а можна використовувати готові ресурси, багато з яких не вимагають оплати при

створенні власного цифрового курсу.

Постійно діючий студентський «Хаб» з інструментами й матеріалами курсу дуже сприяє згуртуванню студентського колективу при розв'язку завдань гібридного курсу, але головна сила стимуляції проходження курсу, – постійна всебічна робота команди курсу зі студентами. Демонстрація застосування системи на лекціях, додаткові матеріали й завдання до тем курсу, демонстрації виконання, посилання на курси зовнішніх вендорів і експертні ресурси, календарі з повідомленнями, новинні стрічки й дедлайни, зовнішні конкурси й заходи, постійний зворотний зв'язок системою чатів, створення потокових груп для розв'язку практичних завдань усередині потоку, обмін досвідом між ними, семінари й запрошені лектори, постійні мітинги й обговорення, – от короткий перелік напрямків робіт у курсі, які роблять його продуктивним і успішним. Кількість і мультимедійність матеріалу, а також можливість комфортного дистанційного вивчення недостатньо для виживання онлайн курсу, – просто подивитися статистику проходження самих іменитих систем MOOC.

Література

1. Dyomin V., Mozhaeva G., Babanskaya O., Zakharova U. MOOC Quality Evaluation System: Tomsk State University Experience. In: Delgado Kloos C., Jermann P., Pírez-Sanagustín M., Seaton D., White S. (eds) Digital Education: Out to the World and Back to the Campus. EMOOCs 2017. Lecture Notes in Computer Science, vol 10254. Springer, Cham. Стаття в Scopus. Авторська версія: https://ido.tsu.ru/files/pub2017/Dyomin_MOOC.pdf
2. Шляхи реалізації кредитно-модульної системи організації навчального процесу і тестових форм контролю знань студентів. Макаров А.В. Борщ А.А. "Применение информационных технологий и дизайнерских решений в учебном процессе". Матеріали науково-методичного семінару. / Під ред. Гогунського В.Д. Вип.

9: Використання інформаційних технологій у навчальному процесі. – Одеса: Наука і техніка, 2014. – 120 с. ISBN 978-966-190-287-8

3. Режим доступа: http://storage.library.opu.ua/online/periodic/kms_2014_9/gotovo/043-050.pdf
4. Полищук, Д.Ф. Компактное, доступное и качественное образование. – Изд-во НИЦ "Регулярная и хаотическая динамика", 2013. – 332 с. [ISBN: 978-5-93972-953-6].
5. Susan Smith Nash "Moodle 3.x Teaching Techniques", third edition – Packt publishing, 2016, – 240 pages. ISBN-10: 178646229X

References

1. Dyomin V., Mozhaeva G., Babanskaya O., Zakharova U. MOOC Quality Evaluation System: Tomsk State University Experience. In: Delgado Kloos, C., Jermann, P., Pírez-Sanagustín, M., Seaton, D., White S. (eds) Digital Education: EMOOCs 2017. Lecture Notes in Computer Science, vol 10254. Springer, Cham. Scopus article. Author's version: https://ido.tsu.ru/files/pub2017/Dyomin_MOOC.pdf
2. The gowns of the real-world credit-modular system and the organization of the initial process and test forms of control of students. Makarov AV. Borsch AA "The use of information technology and design solutions in the educational process." Material science-methodical seminar. / Ed. Gogunsky V.D. Vip 9: Victory technology information technologies in the primary process. - Odesa: Science and Technology, 2014. - 120 p. ISBN 978-966-190-287-8
3. Access mode: http://storage.library.opu.ua/online/periodic/kms_2014_9/gotovo/043-050.pdf
4. Polishchuk, D.F. Compact, affordable and quality education. - Publishing house SIC "Regular and chaotic dynamics", 2013. - 332 с. [ISBN: 978-5-93972-953-6].
5. Susan Smith Nash "Moodle 3.x Teaching Techniques," third edition - Packt publishing, 2016, - 240 pages. ISBN-10: 178646229X

*Впервые поступила в редакцию 12.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 664.8.014/.019

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525800>

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ ОТХОДОВ ВИНОДЕЛЬЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

**Цымбал И.П., Марченко С.И., Пономарева Л.А., Лялин В.В.,
Шевченко Л. С.**

Одесский национальный политехнический университет, Igortsym60@gmail.com

ОПТИМІЗАЦІЯ ВИДІЛЕННЯ ПОЛІФЕНОЛІВ З ВІДХОДІВ ВИНОРОБНОГО ВИРОБНИЦТВА

**Цимбал І.П., Марченко С.І., Пономарьова Л.А., Лялін В.В.,
Шевченко Л. С.**

Одеський національний політехнічний університет, Igortsym60@gmail.com

OPTIMIZATION OF POLYPHENOLS ISOLATION FROM WASTE OF WINE-HOUSING PRODUCTION

**Tsymbal I.P., Marchenko S.I., Ponomareva L.A., Lyalin V.V.,
Shevchenko L.S.**

Odessa National Polytechnic University, Igortsym60@gmail.com

Резюме (Summary)

В работе изучалась экстракция полифенольных соединений из шкурок винограда сорта Одесский черный водно-спиртовой смесью. Проводились исследования на содержание в экстракте производного стилибена — ресвератрола, а также на содержание в экстрактах антоцианов. Экстракция проводилась при 60° С в течение 40 мин. Установлена зависимость степени извлечения из вторичного сырья ресвератрола и антоцианов от концентрации этанола, температуры экстракции, pH среды, способа обработки сырья. Были определены оптимальные технологические параметры экстракции.

Ключевые слова: экстракция, кожура винограда, ресвератрол, антоцианы.

В роботі вивчалась екстракція полі фенольних сполук з шкірок винограду сорту Одеський чорний водно-спиртовою сумішю. Проводились дослідження на вміст в екстракті похідного стилибену- ресвератролу, а також на вміст в екстрактах антоціанів. Екстракція проводилась при 60°С протягом 40 хвилин. Встановлено, що з підвищенням концентрації етанолу в екстрагенті, з підвищенням температури, при замороженні сировини і при обробці ультразвуком кількість продуктів в екстракті збільшується. При цьому інтенсивніше збільшується вихід з сировини ресвератролу, чим антоціанів. Зменшення pH екстрагенту також веде до збільшення виходу продуктів, але в цьому випадку більш активно виходять з сировини антоціани. Були визначені оптимальні технологічні параметри екстракції.

Ключові слова: екстракція, кожура винограда, ресвератрол, антоціани.

In this work, extraction of polyphenolic compounds from the skins of grapes varieties Odessa black water-alcohol mixture was studied. The content of stilbene derivative — resveratrol — as well as of anthocyanins in the extract was examined.

Extraction was carried out at 60° C for 40 minutes. It was established that the number of products in the extract increases with an increase in the concentration of ethanol in the extractant, with an increase in temperature, during the freezing of raw materials and during sonication. The production of resveratrol from raw materials increases more intensively than anthocyanin production. Reducing the pH of the extractant also leads to an increase in the yield of products, but in this case, anthocyanins more actively leave the raw material. The optimal technological parameters of extraction were determined.

Keywords: *extraction, grape skin, resveratrol, anthocyanins*

Введение

Все больший интерес в Украине и вообще в Европе приобретает лекарственная и парфюмерно-косметическая продукция, пищевые красители растительного происхождения. Это связано как с жесткой регламентацией использования синтетических соединений, так и со стремлением производителей придать продукции статус натуральных.

Жмыхи винограда, получаемые при производстве вина и виноградного сока, являются прекрасным источником получения биологически активных соединений, и по сути являются отходами производства. Они используются как добавка к корму для домашнего скота, но их также можно использовать для получения экстрактов с последующим применением в качестве лекарственных препаратов, пищевых биологически активных добавок, пищевых красителей, косметических средств [1].

Юг Одесской области издавна является виноградарским регионом, проблема эффективной утилизации отходов виноделия и производства соков весьма актуальна.

Экстракт кожуры винограда *Vitis Vinifera* содержит значительные количества биологически активных соединений: органические кислоты — хлорогеновая, кофеиновая, лимонная, яблочная; витамины — С, Е, группы В, каротины, а также обладающие Р-витаминной активностью биофлавоноиды рутин и кверцетин; полифенольные соединения.

Виноград содержит несколько классов полифенолов: антоцианы, флавонолы, катехины и их олигомеры, фенолокислоты, лейкоцианидины. Наибольший интерес, с фармакологической точки зрения представляет производное транс-стильбена — ресвератрол, а также его гликозидные формы. В значительной степени ресвератрол содержится в кожуре темных сортов винограда, гораздо в меньшей степени в светлых сортах [2].

Ресвератрол (рис. 1) используется в фармации как индивидуальное соединение. Он обладает высокими противовоокислительными свойствами. По антиоксидантной активности он превосходит токоферолы, аскорбиновую кислоту, каротины. Также он оказывает ангиопротекторное, гепатопротекторное, нейропротекторное, кардиопротекторное, противовоспалительное действие, обладает противомикробной и противовирусной активностью, снижает уровень сахара в крови [3].

Кроме ресвератрола значительный интерес представляют антоцианы.

Основными антоцианами винограда являются моногликозиды мальвидина (рис. 1), которого в шкурках винограда свыше 50 %, пеонидина, дельфинидина, петунидина, в меньшем количестве — цианидина и ацилированные моногликозиды пеонидина и мальвидина.

У большинства темных сортов винограда антоцианы содержатся в кожуре

ре. Антоцианы обладают антиоксидантной, бактерицидной, противовирусной активностью. Обладают высокой капилляропротекторной активностью [4]. В ряде работ описываются противовоспалительные [5] и кардиопротекторные [6] свойства антоцианов.

Важнейшим свойством полифено-

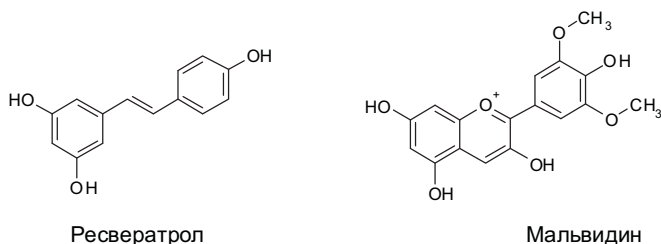


Рис. 1 Структурные формулы экстрагируемых соединений.

лов является синергизм с витаминами, проявляющими антиоксидантную активность [7].

Цель работы

Изучить возможность экстракции полифенольных соединений из жмыхов винограда сорта Одесский черный, а также определить оптимальные условия экстракции.

Материалы и методы

В работе исследовались жмыхи винограда сорта Одесский черный, оставшиеся после получения виноматериала. Жмыхи специально не высушивались до потери влаги, а только слегка подсушивались для удобства работы.

В качестве экстрагента использовалась водноспиртовая смесь, подкисленная соляной кислотой. Учитывая, что расход сырья абсолютно не лимитировал выход продукта, расход растворителя, температуру и время экстракции пытались минимизировать. Для экстракции брали 20 г сырья, к которому добавляли 30 мл растворителя. Эк-

стракция проводилась при температуре 60° С, на водяной бане в течение 40 мин., без перемешивания, методом мацерации.

Оптическую плотность растворов (А) измеряли на спектрофотометре СФ-46. Полученные экстракты разбавлялись спиртом в 5 раз. Измерения проводились при длинах волн 307 нм — λ_{\max} для ресвератрола, и 516 нм — λ_{\max} для антоцианов (мальвидина) в этанольном растворе [8].

Изучалось влияние на результаты экстракции концентрации этанола, pH раствора, температуры, однократного замораживания — размораживания сырья. Кроме этого изучалось влияние ультразвуковой обработки, которая проводилась с помощью лабораторного ультразвукового диспергатора УЗДН-А на частоте 22 кГц, с выходной мощностью 95 Вт.

Результаты и их обсуждение

После получения экстракта был проведен качественный анализ на ресвератрол. Антоцианы сорбировали и осадили тальком. После этого были получены положительные результаты реакций с 1 % раствором ванилина в концентрированной серной кислоте; с 8 % раствором гидроксида натрия и раствором диазотированной сульфаниловой кислоты; с анисовым альдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты.

Кроме этого наблюдается интенсивное поглощение при 307 нм (λ_{\max} для ресвератрола). Некоторый вклад в оптическую плотность раствора вносят катехины и флавонолы, которые хоть и незначительно, но все же поглощают при этой длине волны.

Исследование влияния concentra-

ции этанола в растворе экстрагента представлены в таблице 1. В качестве относительной меры интенсивности экстракции продуктов используется величина оптической плотности растворов (A). Значения pH растворов здесь и ниже 5,1 — 5,3.

Как видно из таблицы повышение концентрации спирта приводит к усилению экстракции. Как правило, чтобы увеличить выход при использовании невысоких концентраций экстрагента, увеличивают время экстракции.

Предварительное замораживание сырья, рекомендованное авторами [1] должно увеличить выход продукта за счет разрушения клеточной стенки.

Результаты представлены в таблице 2. Жмыхи охлаждали при -18° С.

Из таблицы видно, что замораживание увеличивает выход продуктов, причем практически в одинаковой степени как для ресвератрола, так и для антоцианов.

Ультразвуковую обработку сырья с растворителем проводили на частоте 22 кГц при выходной мощности 95 Вт в течение 2 минут. Результаты обработки приведены в таблице 3.

Результаты показывают, что ультразвуковая обработка также увеличивает выход продуктов, хотя и несколько меньше чем при заморозке. Этот ре-

зультат можно повысить, увеличив мощность или время обработки, но учитывая, что при максимальной выходной мощности прибора 130 Вт он потребляет не более 300 Вт, можно сказать ультразвуковая обработка энергетически гораздо экономичнее, чем заморозка. Коэффициент увеличения выхода продуктов практически совпадает с таковым при заморозке.

Влияние температуры экстракции на выход продуктов представлено в таблице 4. Экстракция проводилась 60 % этанолом

Повышение температуры до 70 градусов приводит к некоторому увеличению выхода продуктов, причем приблизительно одинаково для ресвератрола и антоцианов. Дальнейшее увеличение, наоборот снижает выход.

В работе изучалось влияние pH на

Таблица 1

Зависимость оптической плотности (A) от концентрации этанола в экстрагенте при pH = 5,3

Концентрация спирта (%)	50	60	70
A (307нм)	0,655 ± 0,007	0,855 ± 0,011	0,990 ± 0,019
A (516нм)	0,338 ± 0,016	0,429 ± 0,009	0,482 ± 0,032

Таблица 2

Зависимость оптической плотности от замораживания сырья

Концентрация спирта (%)	60	70
A (307нм)	1,435 ± 0,008	1,669 ± 0,013
A (516нм)	0,601 ± 0,034	0,804 ± 0,021

Таблица 3

Зависимость оптической плотности от ультразвуковой обработки

Концентрация спирта (%)	60	70
A (307нм)	1,275 ± 0,025	1,461 ± 0,028
A (516нм)	0,534 ± 0,019	0,709 ± 0,011

Таблица 4

Зависимость оптической плотности от температуры экстракции

Температура	50	60	70	90
A (307нм)	0,817 ± 0,016	0,855 ± 0,023	0,891 ± 0,009	0,799 ± 0,018
A (516нм)	0,404 ± 0,005	0,429 ± 0,031	0,457 ± 0,025	0,391 ± 0,020

Таблица 5

Зависимость оптической плотности от концентрации этанола в экстрагенте при pH = 3,65

Концентрация спирта (%)	50	60	70
A (307нм)	1,021 ± 0,011	1,449 ± 0,015	1,720 ± 0,042
A (516нм)	0,820 ± 0,026	0,941 ± 0,009	1,059 ± 0,019

ход экстракции. Извлечение продуктов проводилось при различных концентрациях этанола, температуре 60° С, значении рН — 3,65 в течение 40 минут. Результаты представлены в таблице 5.

Из таблицы видно, что снижение рН экстрагента существенно увеличивает выход продуктов. При этом в данном случае, в отличие от аналогичного эксперимента с рН = 5,3, наблюдается более интенсивное увеличение выхода антоцианов, чем ресвератрола. Причем, с понижением концентрации этанола эта тенденция усиливается. Это можно объяснить тем, что при низких значениях рН антоцианы находятся во флавилиевой форме, которая легче растворима в водно-спиртовых растворах.

На основании изложенного можно предложить оптимальные условия получения экстракта из жмыхов винограда. Учитывая доступность сырья, с учетом минимизации расхода реактивов и энергии, а также сокращения времени экстракции, было предложено проводить экстракцию 60 % раствором этанола при 60° С. Сырье предварительно необходимо либо заморозить, либо обработать ультразвуком, причем ультразвук энергетически выгоднее. Экстракцию можно проводить при значении рН около 5, но для обогащения экстракта антоцианами рН нужно значительно понижать.

Выводы

В ходе работы были получены положительные результаты по экстракции полифенольных соединений из кожуры винограда Одесский черный. Предварительная заморозка сырья или обработка ультразвуком существенно увеличивают выход продуктов. Снижение значения рН экстрагента увеличивает выход продуктов, в первую очередь антоцианов.

References/Литература

1. Bondakova M.V., Butova S.N., Soldatova S.Yu. Poluchenie i ispolzovanie krasyaschih veschtstv vinograda v kosmeticheskikh produktah. Vestnik NVGU/ 2015/ N.1. P.49-56. (in Russian) / Бондакова М.В., Бутова С.Н., Солдатова С.Ю. Получение и использование красящих веществ винограда в косметических продуктах. Вестник НВГУ. 2015. №1. С.49-56.
2. Levicki A.P., Vlasov V.V., Makarenko O.A./ Sortovi osoblivosti vmistu bioflavonoidiv v listyah i yagodah vinogradu. Vinogradarstvo ta vinorobstvo. 2012. N.2. P.12-15. / Левицкий А.П., Власов В.В., Макаренко О.А. Сортіві особливості вмісту біофлавоноїдів в листях і ягодах винограда. Виноградарство та виноробство. 2012. №2. С.12-15.
3. Baur J.A., Sinclair D.A Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nature Reviews Drug Discovery. 2006. N.5. P.493-506.
4. Constantini A, De Bernardi T., Gotti A Clinical and capillaroscopic evaluation of chronic uncomplicated venous insufficiency with procyanidins extracted from Vitis vinifera Minerva Cardioangiol. 1999. V.47. N.1-2. P.39-46.
5. Hou D.X., Ose T., Lin S., Harazoro K., Imamura I., Kubo M., Uto T., Terahara N., Yoshimoto M., Fujii M. Anthocyanidins induce apoptosis in human promyelocytic leukemia cells: structure-activity relationship and mechanisms involved. Int. J. Oncol. 2003. V.23. N.3. P.705-712.
6. Fremont L., Belguendouz L., Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. Life Sci. 1999. V.64. N.26. P.2511-2521.
7. Птицын А.В., Мухтаров Э.И., Мухтарова С., Каплун А.П. Флавоноиды красного винограда Vitis Vinifera — перспективы применения в медицине и косметике. Косметика и медицина. 2005. №3. С.44-53.
8. Yu Z., Ying L., Yue Z., Yuebing W. Extraction and stability of red pigment from grape skin. Adv. J. Food Sci. Technol., 2014 V.6. N.8. P.1005-1007.

*Впервые поступила в редакцию 08.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

Обзорные статьи

Review Articles

УДК 612.181:577.31:612.67 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2526928>

**ДОБОВІ РИТМИ ТА ЇХ ДИСБАЛАНС, ЯК ОДИН З МЕХАНІЗМІВ
ПОРУШЕННЯ ЗДОРОВ'Я СУЧАСНОЇ ЛЮДИНИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Гоженко А. І., Гришко Ю. М.

*Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична
стоматологічна академія», Полтава*

**СУТОЧНЫЕ РИТМЫ И ИХ ДИСБАЛАНС, КАК ОДИН ИЗ
МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ СОВРЕМЕННОГО
ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Гоженко А. И., Гришко Ю. М.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская
медицинская стоматологическая академия», Полтава*

**CIRCADIAN RHYTHMS AND THEIR IMBALANCE AS ONE OF THE
MECHANISMS OF HEALTH DISRUPTION IN MODERN PEOPLE
(REVIEW)**

A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

178

Резюме (Summary)

У статті розглядаються питання функціонування циркадних ритмів і їх значення в регуляції фізіологічних процесів. Обговорено роль фізіологічних біоритмів і гормону мелатоніну як універсального біорегулятора, адаптогена і стабілізатора функцій ЦНС. Одними з найбільш важливих процесів в організмі є метаболічні циркадні ритми. Аналізуються також молекулярно-генетичні аспекти біологічного годинника і питання його взаємозв'язку з метаболізмом ліпідів. Узагальнено сучасні уявлення про біологічні ритми вуглеводного обміну і його ролі в етіології і патогенезі цукрового діабету. Обговорюється вплив циркадних ритмів на показники ПОЛ.

У статті приділяється увага питанням десинхроноза, його причинам та наслідкам. Дисбаланс добових ритмів, викликаний зовнішніми або внутрішніми факторами, може призвести до зриву регуляторних систем організму, який полягає в розвитку метаболічних порушень, що в свою чергу може стати причиною порушень здоров'я сучасної людини.

Ключові слова: циркадні ритми, десинхроноз, мелатонін, метаболізм.

В статье рассматриваются вопросы функционирования циркадных ритмов и их значение в регуляции физиологических процессов. Обсуждена роль физиологических биоритмов и гормона мелатонина как универсального биорегулятора, адаптогена и стабилизатора функций ЦНС. Одними из наиболее важных про-

цессов в организме являются метаболические циркадные ритмы. Анализируются также молекулярно-генетические аспекты биологических часов и вопросы их взаимосвязи с метаболизмом липидов. Обобщены современные представления о биологических ритмах углеводного обмена и его роли в этиологии и патогенезе сахарного диабета. Обсуждается влияние циркадных ритмов на показатели ПОЛ.

В статье уделяется внимание вопросам десинхроноза, его причинам и следствиям. Дисбаланс суточных ритмов, вызванный внешними или внутренними факторами, может привести к срыву регуляторных систем организма, который заключается в развитии метаболических нарушений, что в свою очередь может стать причиной нарушений здоровья современного человека.

Ключевые слова: циркадные ритмы, десинхроноз, мелатонин, метаболизм.

The paper examines the issues of circadian rhythms functioning and their significance in the regulation of physiological processes. The author discusses the role of physiological biorhythms and melatonin as a universal bioregulator, adaptogen, and stabilizer of the CNS functions. Metabolic circadian rhythms are among the most important processes in the body. The paper analyzes the molecular and genetic aspects of the biological clock and its interrelation with lipid metabolism. The modern views on the biological rhythms of carbohydrate metabolism and its role in the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus have been summarized. The influence of circadian rhythms on the LPO parameters has been discussed.

The paper focuses on the issues of desynchronization, its causes and consequences. The imbalance of circadian rhythms, caused either by external or internal factors, may lead to the disruption of the body's regulatory systems, which consists in the development of metabolic disorders. This, in its turn, may cause disorders of the modern person's health.

Key words: circadian rhythms, desynchronization, melatonin, metabolism.

Вступ

Найважливішими проблемами сучасної медицини продовжують залишатися профілактика і лікування захворювань людини. Безсумнівно, що перспективи прогресу в медичних технологіях залежать не тільки від досягнень фундаментальних наук, а й особливо від розуміння сутності життя людини в його двох основних станах — здоров'я і хвороби. У зв'язку з цим останнім часом магістральним напрямком медицини стає здоров'я, його підтримка, особливо шляхом його управління [1].

Проблеми фізіології і патофізіології циркадних ритмів, аналізу їх ролі в патогенезі різних захворювань, як і питання хронобіології і хрономедицини в

цілому, є сьогодні одними з найбільш актуальних з точки зору клінічної практики. Інтенсивне вивчення механізмів циклічності процесів життєдіяльності організму на молекулярному, клітинному і системному рівнях дозволило наблизитися до розуміння можливостей їх спрямованої регуляції при самих різних формах патології та, перш за все, захворюваннях ЦНС.

Порушення циклу сон-неспанья, пов'язані з цим зрушення в секреції гормонів і нейромедіаторів сьогодні розглядають як важливий фактор старіння мозку, розвитку стресіндукованих реакцій і, нарешті, як суттєвий компонент патогенезу різних неврологічних і психічних захворювань і, зокрема, не-

врозів, цереброваскулярної патології, депресивних розладів та ін. [2].

Уявлення про ритмічність в живій природі є ключовим. Ритми присутні в організмі з моменту його зародження до смерті, набуваючи при цьому особливих рис. Під біологічними ритмами розуміють фізіологічні процеси, що повторюються через рівні проміжки часу, що відрізняються інтенсивністю і складністю втягнених структур (періодично повторювані зміни характеру і інтенсивності біологічних процесів та явищ, властиві живій матерії на всіх рівнях її організації — від молекулярних і субклітинних). Залежно від походження індукуючого агента біологічні ритми поділяються на екзогенні, викликані періодичним впливом ззовні, і ендогенні, автономні, обумовлені активними процесами в самому організмі [3].

Встановлено, що цілодобові зміни запрограмовані генетично і забезпечують особливості протікання всіх біохімічних, молекулярних і фізіологічних процесів в організмі гоміотермних тварин, до числа яких належить і людина. До теперішнього часу виявлено понад 300 функцій, які мають добову синхронність. Серед величезного числа показників, які схильні до циклічності протягом 24 год, можна виділити наступні: масу тіла, кількість еритроцитів і лейкоцитів в крові, рівень гормонів в плазмі, артеріальний тиск, фізичну витривалість, температуру тіла, больовий поріг чутливості та ін. [4].

Біоритмологія ввела принципово нове в клінічному плані поняття «десинхроноз», яке практично не застосовувалося в клінічній практиці, незважаючи на закладене в ньому розуміння стану живого організму і, звичайно, організму людини. Тільки за допомогою цього поняття можна пояснити зміни в організмі, що викликаються десинхронозом, які можна передбачити і попередити. Під десинхронозом розуміють

неблагополуччя організму, патологічний синдром, що супроводжує десинхронізацію ритмів. Розрізняють зовнішній і внутрішній десинхроноз, ступінь його вираженості — початковий, помірний, виражений. Причиною зовнішнього десинхроноза найчастіше є перебудова звичного заданого часу, що веде до конфліктів з циркадіанними ритмами, їх перебудова (наприклад, при трансмеридіанних перельотах, змінній і нічній роботі і т. д.). Десинхроноз може також виникати як порушення адаптації при різній патології, старості. За механізмом розвитку десинхроноз є стресом [3].

Циркадіанний ритм закріплений генетично і підлаштований під зміну дня і ночі. Його порушення клінічно проявляється втому, нездужанням, порушенням сну, нерідко загостренням захворювання або навіть його виникненням. Для наочності практичним прикладом виникнення десинхроноза може служити стан, що викликається перельотом на далекі дистанції зі зміною часових поясів, так званий Джет Лаг (від англ. Jet Lag). Люди, за родом своєї діяльності змушені здійснювати трансмеридіанне переміщення (бізнесмени, туристи, військові, спортсмени, льотчики, залізничники) добре знайомі з цими розладами, ступінь вираженості яких нерідко є серйозною перешкодою для успішного здійснення їх професійних обов'язків [5].

Для забезпечення циркадіанної ритміки організму — найдавнішої адаптаційної системи — в організмі людини існує система, що складається з сітківки ока (світло, темрява), супрахізматичного ядра (СХЯ), гіпоталамуса, епіфіза. Ця система по суті і визначає цілодобовий і відповідно сезонні ритми організму. Саме вони є визначальними у функціонуванні організму і виникнення десинхроноза [3].

Роль мелатоніну в регуляції циркадних ритмів організму

Основним синхронізатором біологічного годинника організму є світло, що досягає СХЯ від фоторецепторів сітківки через спеціалізовану систему провідних шляхів [2,6]. Подальша реалізація регуляторних хронобіологічних процесів здійснюється через залучення в цей процес іншого ядра гіпоталамуса — паравентрикулярного (ПВЯ), від якого провідні шляхи йдуть до епіфізу, де здійснюється синтез і продукція «гормону сну» — мелатоніну — головного чинника гуморальної регуляції циклу сон-неспанння і одного з ключових чинників, що визначають адаптаційні можливості ЦНС і всього організму [2]. За даними В. Я. Бродського і співавт. [3,7], мелатонін — маркер прямих міжклітинних взаємодій. Синхронізація ритму — важливий процес функціонування органів ссавців, показник прямих міжклітинних взаємодій [3].

Роль і функції мелатоніну в організмі дійсно унікальні і в найзагальнішому вигляді включають [2,8]:

а) регуляцію циркадних і сезонних ритмів; б) регуляцію психоемоційної і когнітивної сфери; в) антиоксидантну, нейро- і геропротекторну дію; г) імуномодулюючу дію; д) вегетостабілізуючу дію; е) онкопротекторну дію; ж) універсальну стреспротекторну дію. Свої ефекти мелатонін реалізує двома шляхами: 1) через систему специфічних мелатонінових рецепторів (MT1, MT2, MT3), різних по функції (збуджуючі і гальмівні) і локалізації (мембранні та ядерні) і широко представлених в ЦНС і периферичних органах; 2) шляхом взаємодії (за рахунок свого вільного проникнення через всі тканинні і гістогематичні бар'єри) з іншими ядерними рецепторами і субклітинними структурами [2, 9].

Мелатонін бере участь у створенні та коригуванні циркадного ритму,

здійснюючи його синхронізацію з циклом «світло-темрява». Це досягається за рахунок його впливу на СХЯ, а також шляхом зміни секреції інших гормонів і біологічно активних речовин. Мелатонін вважається контролером роботи багатьох залоз внутрішньої секреції. Під його регуляцією знаходяться такі процеси організму, як «сон-неспанння», локомоторна активність, температура тіла і деякі інші. Встановлено, що синтез гормону епіфізу має добові особливості і починається за кілька годин до сну. При цьому найвищий рівень його в крові відзначається до середини ночі, а до моменту пробудження його кількість поступово зменшується [4]. Будучи природним хронобіотіком, який синхронізує циркадні біоритми, мелатонін забезпечує нормалізацію різних сторін діяльності ЦНС, виведених з рівноважного стану, тобто десинхронізованих. У клінічній практиці це відображається в наявності гіпногенного ефекту мелатоніну, який є основою для провідного клінічного показання до його застосування — інсомнія різної природи [2]. Порушення клітинної взаємодії призводить до включення механізмів клітинної загибелі. Мелатонін визначає ритмічну діяльність, тобто, по суті є універсальним адаптогеном, який «підлаштовує» функції (внутрішній годинник) організму до постійно мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Ця обставина є ключовим у питанні виживання організму, ефективності його функціонування незалежно від рівня його організації. Крім того, антиоксидантні властивості мелатоніну визначають його протективні здатності при вільнорадикальних ураженнях ДНК, ліпідів, білків. Мелатонін може впливати на вільнорадикальні процеси в будь-якій клітині організму. Не менш значимими видаються й імуномодулюючі властивості мелатоніну, обумовлені регуляцією як продукції самих імунокомпетен-

тних клітин, так і секреції ними цитокінів. Доведено, що мелатонін є месенджером не тільки основного ендогенного ритму, але і його коректором щодо навколишнього середовища. У зв'язку з цим, будь-яка зміна продукції мелатоніну, що виходить за рамки природних фізіологічних коливань, може призвести до неузгодженості біологічних ритмів як організму між собою (внутрішній десинхроноз), так і з ритмами навколишнього середовища (зовнішній десинхроноз). Зокрема, порушення продукції мелатоніну є причиною синдрому раптової смерті, ідіопатичної кишкової коліки новонароджених, сезонних афективних розладів [3].

Як було сказано, будь-яке захворювання супроводжується десинхронозом і чим воно важче протікає, тим яскравіше він виражений. Це було показано на прикладі хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), гіпертонічну хворобу (ГХ), виразкову хворобу та з іншими захворюваннями. Маркером ступеня десинхроноза служать кількість і ритм продукції мелатоніну протягом доби. Встановлено, що чим важче протікає захворювання, або чим частіше настає загострення, тим менше стає продукція мелатоніну, тим більше згладжується різниця між нічною і денною його продукцією, яка зменшується і у важких випадках практично стає однаковою. У період ремісії крива продукції мелатоніну повертається до тієї, яка була до загострення. Проте вона не буде відповідати нормальній, що підтверджує точку зору про те, що хворий з хронічним захворюванням в більшій чи меншій мірі залишається в стані нестійкої рівноваги. Важливими виявилися дослідження, які показали прогресивне зниження продукції мелатоніну епіфізом зі збільшенням віку, що призводить до значного зменшення різниці між нічним і денним рівнем гормону. Особливий інтерес представ-

ляють сезонні загострення захворювань внутрішніх органів. У період біологічної весни і осені параметри циркадіанних ритмів організму знаходяться в процесі підйому або зниження їх амплітуди, тобто в протифазі. Цей момент, з нашої точки зору, є одним з вирішальних у патогенезі сезонних загострень захворювання, так як призводить до стану, який можна назвати сезонним фізіологічним десинхронозом [3].

Наявність циркадіанної ритміки артеріального і венозного тиску у людей свідчить про участь мелатоніну в регуляції функцій серцево-судинної системи. На користь цього також свідчить присутність рецепторів до мелатоніну в міжм'язовому шарі і ендотелії судин. У більшості досліджень на тваринах в умовах підвищеного тону артеріальних судин *in vitro* і *in vivo* продемонстровано, що як фізіологічні, так і фармакологічні дози мелатоніну дають судинорозширювальний ефект, однак вплив мелатоніну на судинний тонус неоднозначний і залежить не тільки від стану судин. Механізми, за допомогою яких мелатонін впливає на судинний тонус, включають в себе зв'язування мелатоніну з власними рецепторами гладком'язових клітин і ендотелію судин, впливаючи на адренергічні і пептидергічні закінчення периваскулярних нервів і на вторинні месенджери в ланцюзі адренергічної стимуляції м'язового скорочення, а також пригнічення секреції серотоніну структурами центральної нервової системи, вазопресину, гіпоталамусу і норадреналіну наднирниками. Роль мелатоніну в канцерогенезі старіння, порушеннях сну і при ряді захворювань надзвичайно важлива. Не менш важлива роль в організації праці і відпочинку. Таким чином, в багатьох сферах життя людини, будь-то праця, відпочинок, хвороби, вік, лікування і т. ін., — в усьому ключову роль відіграє ритмічна організація людини; вона є фундамен-

тальною основою [3]. Аналіз результатів недавніх досліджень дозволив зробити висновок, що існує тісний взаємозв'язок між системою синхронізації і процесами регулювання обміну речовин і енергії [4, 10]. Це пов'язано в першу чергу з тим, що робота циркадних ритмів допомагає ссавцям регулювати такі фізіологічні етапи, як прийом їжі під час неспанья, а також голодування і відновлення сил в момент сну. Одними з найбільш важливих процесів в організмі є метаболічні циркадні ритми. Встановлено, що існує пряма залежність між синхронізом і процесами регуляції синтезу, всмоктування і секреції ліпідів [4, 11, 12]. При цьому зв'язок відзначається на декількох рівнях: біохімічному, молекулярному і генетичному. Крім мелатоніну існують і інші гормони, які демонструють циркадні коливання і впливають на метаболізм ліпідів (наприклад, адипонектин, кортикостерон, лептин і грелін) [4].

Молекулярно-генетичні аспекти циркадних ритмів

Нобелівська премія в галузі фізіології і медицини в 2017 р. присуджена за відкриття генів, що визначають роботу біологічного годинника — внутрішньоклітинного механізму, який управляє циклічними коливаннями інтенсивності різних біологічних процесів, пов'язаних зі зміною дня і ночі. Добові або цілодобові (циркадні) ритми присутні у всіх живих організмах від ціанобактерій до вищих тварин [13]. Кожна клітина на молекулярному рівні має спеціальні білки і транскрипційні ланцюги, які в певний час необхідно «вмикати» або «вимикати» для забезпечення їх належного функціонування. Молекулярні циркадні годинники можуть контролювати метаболічні процеси, ритмічно активуючи або пригнічуючи гени, залучені в обмін речовин [4, 14]. Тисячі годинних генів володіють циркадним характером експресії тривалістю приблизно 24 год.,

але насправді тільки близько третини з них виявляють циклічність в конкретних тканинах [4,15]. Безліч білків-осциляторів, які перебувають під контролем циркадних ритмів, помітно різняться в тканинах. Однак це вказує на те, що програма транскрипції є тканиноспецифічною і визначається експресією певних генів [4, 14]. Найбільші циклічні коливання експресії відзначаються в таких білках годинних генів (clock-genes proteins) як period (годинні білки Per1, Per2, Per3), cryptochrome (фоторецепторні білки Cry1, Cry2), CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput і його функціональний дублер білок NPAS2), BMAL1 (Brain and Muscle Arnt-like protein 1, або Arnt1), TIMELESS, PGC-1 β (ко-активатор PPAR γ), які взаємопов'язані петлями позитивних і негативних зворотних зв'язків [4]. Clock-білки здатні виконувати такі функції: регулювання обміну речовин і енергії і формування метаболічних циркадних ритмів; формування добових ритмів рухової активності, сну і неспанья; взаємодія з іншими осциляторами циркадніанного ритму і деякі інші [4]. Білки-активатори BMAL1 і CLOCK зв'язуються з регуляторною ділянкою ДНК (E-box), при цьому «включаються в роботу» годинні гени Per в Cry (Cryptochrome). Це відбувається рано вранці. Через 2 години після активації годинних генів в клітині спостерігається пік концентрації відповідних мРНК, а до полудня напрацьовується максимальна кількість білків PER і CRY. Ці білкові молекули спочатку накопичуються в клітинній цитоплазмі, а в нічний період поступово повертаються в ядро і пригнічують активність білків BMAL1 і CLOCK, утворюючи з ними міцний комплекс, що призводить до блокування генів Per і Cry. Потім білки PER і CRY поступово розпадаються, і молекули BMAL1 і CLOCK вивільняються, щоб почати новий добовий цикл у клітині.

Сумарна тривалість такого циклічного процесу становить близько 24 годин. Ця транскрипційно-трансляційна петля сприяє підтримці чіткого прояву циркадіанної ритміки у ссавців [16, 17]. Показано, що світло безпосередньо впливає на експресію деяких генів, які забезпечують циркадіанний ритм. Ці гени регулюють функції клітин, контролюючи експресію генів ключового клітинного циклу і генів апоптозу. Мутації в деяких годинних генах драматично позначаються на багатьох функціях організму і призводять до розвитку патологічних процесів і скорочення тривалості життя. Багато проблем зі сном обумовлені неможливістю правильно «налаштувати» циркадіанний годинник відповідно до добового чергуванням дня і ночі [18]. Встановлено також роль білкового комплексу CLOCK / BMAL1 в регуляції довголіття клітин. Вчені виявили, що ядерні рецептори REV-ERB α і REV-ERB β в клітинах мишей мають значення для підтримки нормального сну і циклів прийому їжі, а також метаболізму поживних речовин. Дослідження L. Solt і співавт. [4, 19] підтвердили, що зв'язування рецепторів REV-ERBs з лігандами призводить до зміни експресії генів, що регулюють обмін ліпідів і глюкози, а його блокування стимулює гіперглікемію. Відзначено зв'язок між синхронизмом і ліпогенезом, який включається через рецептор REV-ERB α . Так, REV-ERB α контролює сигнали SREBP і гомеостаз жовчних кислот. Обидва ці процеси мають важливе значення для ліпідного обміну. Годинні гени також побічно регулюють ліпогенез через PPARs [4, 19]. Слід зазначити, що під добовим контролем знаходяться також всі члени сімейства рецепторів PPAR [15], в тому числі і PPAR β , який сприяє транспортуванню, а також мітохондріальному в-окисленню жирних кислот. PPAR β є членом сім'ї ядерних рецепторів, який регулює транскрипцію генів,

залучених в обмін жирів і глюкози. Ритмічність виробництва PPAR β є прикладом взаємозв'язку між циркадними і метаболічними процесами. У ссавців вираженість PPAR β досягає свого піку на початку ночі. PPAR γ (рецептор, що активізує проліферацію пероксисом γ) регулює процеси зберігання жирних кислот і метаболізму глюкози. Активовані за допомогою PPAR γ гени стимулюють поглинання ліпідів жировими клітинами, а також кодують мітохондріальні, пероксисомальні і деякі ферменти метаболізму жирних кислот в печінці [4].

Метаболізм ліпідів та добові ритми

Одними з найбільш важливих процесів в організмі є метаболічні циркадні ритми. Встановлена пряма залежність між синхронизмом і процесами регуляції синтезу, всмоктування і секреції ліпідів [4, 12]. M. Sotak і співавт. [20] в дослідженнях на гризунах встановили, що годинні гени жирової тканини (Bmal1 і Per2) регулюють гідроліз триацилгліцеролів в жировій тканині і забезпечують ритмічне вивільнення вільних жирних кислот і гліцерину з адипоцитів. При цьому порушення їх роботи знижує загальну ліполітичну активність і зменшує відповідь на голодування. Таким чином, мобілізація триацилгліцеролів в жировій тканині і вивільнення вільних жирних кислот в кров має вирішальне значення для виживання в період тривалої фізичної активності. У людини встановлені два окремих стрибка рівня триацилгліцеролів в плазмі крові: перший — через 8 годин після пробудження, другий — через 20 год. При цьому показано, що експериментальний десинхронизм не впливає на перший стрибок, але призводить до втрати другого. На підставі цього L. Morgan і співавт. [21] висунули припущення, що перший пік в основному залежить від ендогенного циркадного регулювання, а другий, ймовірно, від більш тонко налаштова-

них циклів сну. З цього випливає, що внутрішній циркадний годинник є головним регулятором коливань ліпідного профілю плазми. Отже, зміни в графіку сну або прийому їжі не можуть впливати на цю систему. Ряд дослідників встановили, що молекулярний годинник бере участь в контролі ліпогенезу. Так, F. W. Turek і співавт. [11] довели, що у мишей з мутацією в годинному гені можливий розвиток гіпертриацилгліцеролемії. Як пізніше встановлено J. E. Baggs і співавт. [22], це пов'язано в першу чергу з впливом ритмів на печінку і кишечник. Відомо, що для багатьох функцій кишечника, таких як синтез ДНК, оновлення епітеліальних клітин, всмоктувальна моторика і ін., характерна циркадність. Досліди на тваринах показали, що у гризунів всмоктування ліпідів ентероцитами було вище вночі і нижче вдень. При цьому ключову роль у контролі цих процесів відіграє ген Clock. Clock-гени здатні не тільки контролювати процес всмоктування ліпідів, а й брати участь в регуляції їх біосинтезу. Так, процес синтезу холестеролу в печінці і кишечнику має циркадні особливості (вище вночі і нижче вдень), які досягаються за рахунок експресії в-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) і CYP7A1. У ссавців добові зміни спостерігалися також в коливанні концентрації кількох ключових білків, що беруть участь в регуляції метаболізму триацилгліцеролів (ліпофільні ферменти, ApoAIV і PPAR). При цьому в жировій тканині й печінці відзначалися коливання в синтезі жирних кислот (FaS), ацетил-СоА- карбоксилази (AcC), SREBP1c і FABP4 [23]. За даними J. Baggs і співавт. [22], добові коливання таких речовин як лептин, глюкоза, тригліцериди, вільні жирні кислоти і холестерин ЛПНЩ в плазмі крові знаходяться під контролем часових ритмів адипоцитів. Циркадні ритми в жировій тканині

підтримують її стан і енергетичний гомеостаз [4, 22].

Метаболізм глюкози та добові ритми

Передбачається, що одним з можливих механізмів добових коливань показників вуглеводного обміну у здорових і хворих людей може бути циркадіанна ритмічність змін периферичної рецепції інсуліну. При ЦД як гетерогенному захворюванні порушуються практично всі види обміну речовин, виникає десинхроноз, який пов'язаний не тільки з порушенням або відсутністю секреції ендогенного інсуліну, але і з індукуванням штучного ритму вуглеводного обміну гіпоглікемічними препаратами [24]. Піки рівня глюкози мають ритмічний характер і визначаються, з одного боку, екзогенним надходженням глюкози з їжею, всмоктуванням вуглеводів з шлунково-кишкового тракту і складними метаболічними процесами глікогенолізу і глюконеогенезу, а з іншого боку — засвоєнням глюкози периферійними тканинами (окиснення, синтез і т. д.) [24]. Крім того відомо, що циклічна чутливість до екзогенного інсуліну залежить від ритму прийому їжі, стану кишкового всмоктування, біоритмів ферментативної активності організму і ряду інших чинників. У ряді експериментальних робіт встановлено, що в крові здорових людей рівень глюкози протягом доби істотно не змінюється, а у хворих на ЦД відзначені добові підйоми і падіння концентрації глюкози в крові з урахуванням хронобіологічного ритму і прийому їжі. Також можна припустити, що зміна рівня глюкози в крові у хворих, що дотримуються суворої дієти, залежить від толерантності до глюкози і від стану процесів всмоктування і обміну глюкози [24]. Добовий і сезонний вуглеводний баланс залежить від взаємодії інсуліну і контрінсулярних гормонів, серед яких найбільше значення мають глюкостероїди, катехоламіни,

глюкагон, соматотропний гормон, тиреоїдні гормони, кожен з яких має свої добові ритми секреції з акрофазами, які охоплюють практично всю добу. Дані про достовірне підвищення рівня глюкози та інсуліну в денні години і їх зниження в нічний час доби у здорових людей, які отримують їжу три рази на день, знайшли своє підтвердження і в роботах дослідників, де відзначена тимчасова узгодженість акрофаз секреції інсуліну і С-пептиду, які на кілька годин передують акрофазі добового ритму вмісту рівня глюкози в крові і активності ферментів травного тракту. Одним з механізмів змін толерантності до глюкози протягом доби може бути добовий ритм секреції кортизолу. Відомо, що одноразове пероральне призначення здоровим людям гідрокортизону в дозі 100 мг супроводжувалося швидким зниженням секреції інсуліну без зміни вмісту в крові глюкози, проте через 4-6 годин рівень інсуліну збільшувався і зберігався підвищеним протягом 16 год [24]. Добовими коливаннями толерантності до глюкози обумовлений так званий феномен «ранкової зорі» (down phenomenon), який полягає в підвищенні рівня глюкози в крові в ранні ранкові години. Механізм розвитку феномена «ранкової зорі», властивого як здоровим людям, так і хворим на ЦД, прийнято вважати вплив ряду гормональних контрінсулярних гормонів (соматотропного гормону, кортизолу та ін.), акрофаза секреції яких припадає на зазначений час доби. Для здорових людей характерна індивідуальна добова чутливість тканин до інсуліну. Встановлено, що потреба в інсуліні в розрахунку на одиницю введеної глюкози зростає в денний час доби і знижується у вечірні та нічні години [24]. Як було відзначено, ЦД значно впливає на добову динаміку показників вуглеводного обміну. Так, у хворих на ЦД 2 типу, а також у осіб з ожирінням можуть зникати властиві здоровим людям добові

коливання толерантності до глюкози. Встановлено взаємозв'язок фізичної активності у хворих на ЦД 1 і 2 типу та рівня глюкози в крові в залежності від часу доби: в денний час цей показник вище, ніж в ранкові години. З численних і часто суперечливих досліджень, присвячених хронобіологічним аспектам ЦД і хронозмінам регуляції глюкози у хворих на ЦД, можна зробити висновки, що для людей з ЦД характерні два види змін. По-перше, збільшення толерантності до глюкози з ранку до вечора у хворих на ЦД пов'язано з підвищенням чутливості тканин-мішеней до інсуліну. Даний факт знаходиться в протиріччі зі станом вуглеводного обміну в здоровому організмі, коли толерантність до глюкози і чутливість до інсуліну максимальна вранці, а не ввечері. По-друге, швидкий підйом рівня глюкози в крові в кінці періоду сну, тобто так званий феномен «ранкової зорі», можна спостерігати найбільш часто у пацієнтів з інсулін-незалежним ЦД і гіперглікемією, що має сприяти продовженню терміну утримання в прийомі їжі перед сном [24].

ПОЛ та добові ритми

Відомо, що процес ПОЛ знаходиться під контролем ферментативних та неферментативних систем клітини. Вивчення циркадного ритму показників системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — антиоксидантного захисту (АОЗ) показало, що ферментативні і неферментативні ланки АОЗ мають узгоджений ритм роботи, спрямований протягом доби на підтримку стаціонарного рівня [25]. Так, згідно даних деяких авторів [25], максимальна концентрація фермента каталази спостерігалась о 7 год., СОД — о 12 год. Протягом доби концентрація ферментів поступово знижувалась і найнижче значення каталази відмічалось о 17 год., СОД — 2 год. Максимальним значенням показників ПОЛ протягом доби

відповідали мінімальні значення ферментативної антиоксидантної системи [25]. Розвиток окисного стресу може бути пов'язаний зі зниженням рівня мелатоніну в організмі, який крім різноманіття біологічних регуляторних ефектів володіє і антиоксидантною активністю. Крім прямої дії на вільні радикали мелатонін впливає на активацію ферментів системи АОЗ, таких як СОД, каталаза, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктаза і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, а його дефіцит в організмі сприяє розвитку окисного стресу [26]. Біологічне значення природних добових коливань фізіологічних функцій полягає в забезпеченні високої активності, витривалості і працездатності вдень і, відповідно, відпочинку і відновлення вночі. Однак слід уважно звертати увагу на порушення в циркадному годиннику, які призводять до дисбалансу циркадних ритмів (ЦР), що є серйозною проблемою, яка зачіпає основні функції живих організмів [16, 27]. Напрямок хронобіологічних досліджень дуже численні і включають дослідження в області порівняльної анатомії, фізіології, генетики, молекулярної біології та біології поведінки організмів. У здоровому стані годинна організація організму людини характеризується фазовою синхронізацією в області довгохвильових ритмів; з іншого боку, вона відрізняється впорядкованою дією автономних ритмів в середньо- і короткохвильовому діапазоні спектра (частотна і фазова координація). Зовнішні та внутрішні порушення синхронізації ЦР зі зміщенням фаз і відхиленням від 24-годинного циклу періодично спостерігаються при різних захворюваннях, наприклад, депресіях, онкологічних захворюваннях, кардіоваскулярній патології. Порушення частотної та фазової координації автономних ритмів в середньохвильовому діапазоні характеризується відхиленнями нормальної реакційної готовності вегетативних функцій і розладами

регуляторної економії [16]. Крім того, порушення ЦР в коротких тимчасових масштабах призводить до порушення добової активності, втоми, безсоння і дезорієнтації. Такі захворювання як маніакально-депресивний психоз, а також багато порушень сну, асоційовані з патологічними розладами ЦР. Тривалі порушення ЦР можуть призводити до погіршення стану внутрішніх тканин і органів, наприклад, серцево-судинних захворювань (ССЗ). Необхідно вказати, що неузгодженість біологічних ритмів і порушення їх природного перебігу може бути не тільки предикторами розвитку патології, але і наслідком вже наявного захворювання. Це, в свою чергу, стає ще більш несприятливим, оскільки порушення ЦР може сприяти виникненню цілого ряду ускладнень первинної патології. Провідну роль в координації циклічних процесів в організмі відіграють циркадні коливання функціональної активності нервової системи. Добові коливання ВНС тісно пов'язані з циклом світло-темрява, неспання-сон. Тонус симпатичного відділу ВНС переважає в період денної активності, парасимпатичної частини — під час нічного сну. Крім того, разом з ВНС за циркадні зміни у здорових людей протягом доби відповідальні — фізична активність, положення тіла в просторі, барорефлекси [16].

Висновки

Зараз відомі базові механізми циркадних ритмів, але безліч деталей залишаються незрозумілими. Наприклад, як в одному організмі одночасно співіснують кілька «годинників», як реалізується кілька процесів, що йдуть з різним періодом? Вивчення циркадних ритмів важливо і для розуміння функціонування організму в екстремальних умовах [13]. Той факт, що порушення тимчасової координації функцій організму є одними з перших свідчень розвитку патологічного процесу, робить

дослідження змін біоритмів важливими в оцінці передпатологічних станів, діагностиці передхвороби, в організації профілактичних заходів, а також в прогнозі перебігу та результату захворювань, розвитку їх ускладнень і адекватного лікування вже наявної патології з урахуванням хронотерапевтичних принципів [16].

Таким чином, вивчення циркадних ритмів відкриває можливості для пошуку нових шляхів обмеження і попередження негативних наслідків впливу абіотичних факторів на експресію генів, біохімічні параметри, функціональний і структурний стан органів і тканин, що виконують специфічні функції. Це дозволить здійснити цілеспрямовану профілактику та лікування при виникненні патологічних процесів [4].

Література

1. Гоженко А. И. Теория болезни. — Одесса: Феникс, 2017. — 142 с.
2. С. Г. Бурчинский Циркадные ритмы и нарушения сна: возможности патогенетической фармакотерапии Семейная медицина, №2 (58), 2015. С. 30-33.
3. С. И. Рапопорт Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? Клиническая медицина, №8, 2012. С. 73-75.
4. Соболевская И. С. Циркадные ритмы и метаболизм липидов в животных клетках. Часть I. Молекулярно-генетические аспекты биологических часов / И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, Е. С. Пашинская // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. біял. навук. — 2017. — №2. — С. 100-111.
5. Vosko A M., Colwell Ch. S., Avidan A Y. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. *Nat. Sci. Sleep* 2010; 2: 187—198.
6. Klein D.C., Moore R.Y., Reppert S.M. *Suprachiasmatic Nucleus: The Minds Clock*. — N.Y.: N.Y. Univ.Press, 1991. — 225 p.
7. Бродский В. Я., Рапопорт С. И., Дубовая Т. К. и др. Влияние мелатонина, введенного внутривентриально крысам, и ритм синтеза белка в превечных культурах гепатоцитов. В кн.: *Руководство по хронобиологии и хрономедицине*. М.: Изд. МИА; 2012. 41—42.
8. Srinivasan V., Smits M., Spence M. et al. Melatonin in mood disorders // *World J. Biol. Psychiat.* — 2006. — V. 7. — P. 138—152.
9. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // *Therapie*. — 1998. — V. 53. — P. 411—420.
10. Froy, O. Long-lived bMUPA transgenic mice exhibit pronounced circadian rhythms / O. Froy, N. Chapnik, R. Miskin / *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 291. — P. E1017—E1024.
11. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F.W. Turek [et al.] // *Science*. — 2005. — Vol. 308. — P. 1043—1045.
12. Brain and muscle arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis / S. Shimba [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 2005. — Vol. 102 (34). — P. 12071—12076.
13. Открытие молекулярных механизмов работы циркадного ритма // *Наука из первых рук*. — 31 декабря 2017. Т. 76, №5/6. <https://scfh.ru/papers/otkrytie-mekhanizmov-raboty-tsirkadnogo-ritma/>
14. Panda, S. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock / S. Panda // *Cell*. — 2002. — Vol. 109. — P. 307—320.
15. Yan, J. Analysis of Gene Regulatory Networks in the Mammalian Circadian Rhythm / J. Yan // *PLOS Computational Biology*. — 2005. — Vol. 4 (10). — P. e1000193
16. Снежицкий В. А. Циркадианные ритмы в кардиологической практике / В. А. Снежицкий, Н. Ф. Побиванцева // *Journal of Grodno State Medical University*. — 2013. — №1. — P. 9-13.
17. Dunlap, J. C. Molecular bases for circadian clocks / J. C. Dunlap // *Cell*. — 1999. Vol. 96. — P. 271-290.
18. А. О. Таранов, А. Н. Пучкова, К. А. Лемешко, В. Б. Дорохов Генетические исследования циркадных ритмов работников, занятых операторской дея-

- тельностью <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-issledovaniya-tsirkadnyh-ritmov-rabotnikov-zanyatyh-operatorskoy-deyatelnostyu.pdf>
19. Solt, L. A. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists / L. A. Solt, Y. Wang, S. Banerjee // *Nature*. — 2002. — Vol. 485 (7396). — P. 62–68.
 20. Circadian regulation of electrolyte absorption in the rat colon / M. Soták [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P. G1066–G1074.
 21. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism / L. Morgan [et al.] // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 157. — P. 443–451.
 22. Network features of the mammalian circadian clock / J. E. Baggs [et al.] // *PLOS. Biol.* — 2009. — Vol. 7. — P. e52.
 23. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka [et al.] // *Cell Metab.* — 2007. — Vol. 6. — P. 414–421.
 24. Бухтіярова І. П. Хронобіологічні аспекти цукрового діабету / І. П. Бухтіярова, В. О. Уланова // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. — 2010. — Т. 5, №4. — С. 20-23.
 25. Сейтмаганбетова С. А. Временная организация перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в головном мозгу крыс / С. А. Сейтмаганбетова, Ш. А. Байдуллаева, Н. М. Мавлюдова // *Вестник КРСУ*. — 2004. — Т. 4, №3. — С. 99-102.
 26. Колесникова Л. И. Оценка системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» у женщин с нарушениями сна в перипаузальном периоде / Л. И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, Е.И. Солодова, Л.А. Гребёнкина, М.А. Даренская // *Вестник РАМН*. — 2014. — № 11-12. — С. 11-16.
 27. Ohdo, S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption / S. Ohdo // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2010. — Vol. 62. — P. 859-75.
 28. S. G. Burchinsky Circadian rhythms and sleep disturbances: possibilities of pathogenetic pharmacotherapy *Family medicine*, №2 (58), 2015. P. 30-33.
 29. S. I. Rapoport Chronomedicine, circadian rhythms. Who needs it? *Clinical Medicine*, №8, 2012. P. 73-75.
 30. Sobolevskaya I. S. Circadian rhythm and lipid metabolism in animal cells. Part I. Molecular and genetic aspects of the biological clock / I. S. Sobolevskaya, O. D. Myadelets, E. S. Pashinskaya // *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, biological series*. — 2017. — №2. — P. 100-111.
 31. Vosko A. M., Colwell Ch. S., Avidan A. Y. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. *Nat. Sci. Sleep* 2010; 2: 187–198.
 32. Klein D. C., Moore R.Y., Reppert S. M. *Suprachiasmatic Nucleus: The Minds Clock*. — N.Y.: N.Y. Univ.Press, 1991. — 225 p.
 33. Brodsky V. Ya., Rapoport S. I., Dubovaya T. K., et al. The effect of melatonin administered intraperitoneally to rats and the rhythm of protein synthesis in predominant cultures of hepatocytes. In the book: *Guide to chronobiology and chronomedicine*. M.: Pbl. MIA; 2012. 41–42.
 34. Srinivasan V., Smits M., Spence M. et al. Melatonin in mood disorders // *World J. Biol. Psychiat.* — 2006. — V. 7. — P. 138–152.
 35. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // *Therapie*. — 1998. — V. 53. — P. 411–420.
 36. Froy, O. Long-lived 6MUPA transgenic mice exhibit pronounced circadian rhythms / O. Froy, N. Chapnik, R. Miskin / *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 291. — P. E1017–E1024.
 37. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F. W. Turek [et al.] // *Science*. — 2005. — Vol. 308. — P. 1043–1045.
 38. Brain and muscle arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis / S. Shimba [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 2005. — Vol. 102 (34). — P. 12071–

References

1. Gozhenko A I. *Disease theory*. — Odessa: Fenix, 2017. — 142 p.

- 12076.
13. The discovery of the molecular mechanisms of the circadian rhythm // Science First Hand. — December 31, 2017. Vol. 76, No. 5/6. <https://scfh.ru/papers/otkrytie-mekhanizmov-raboty-tsirkadnogo-ritma/>
 14. Panda, S. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock / S. Panda // Cell. — 2002. — Vol. 109. — P. 307–320.
 15. Yan, J. Analysis of Gene Regulatory Networks in the Mammalian Circadian Rhythm / J. Yan // PLOS Computational Biology. — 2005. — Vol. 4 (10). — P. e1000193
 16. Snezhitskiy V. A. Circadian rhythms in cardiological practice / V. A. Snezhitskiy, N. F. Pobivantseva // Journal of Grodno State Medical. University. — 2013. — №1. — P. 9-13.
 17. Dunlap, J. C. Molecular bases for circadian clocks / J. C. Dunlap // Cell. — 1999. Vol. 96. — P. 271-290.
 18. A. O. Taranov, A. N. Puchkova, K. A. Lemeshko, V. B. Dorokhov Genetic studies of circadian rhythms of workers engaged in operator work <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-issledovaniya-tsirkadnyh-ritmov-rabotnikov-zanyatyh-operatorskoy-deyatelnostyu.pdf>
 19. Solt, L. A. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists / L. A. Solt, Y. Wang, S. Banerjee // Nature. — 2002. — Vol. 485 (7396). — P. 62–68.
 20. Circadian regulation of electrolyte absorption in the rat colon / M. Sotbк [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2011. — Vol. 301. — P. G1066–G1074.
 21. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism / L. Morgan [et al.] // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 157. — P. 443–451.
 22. Network features of the mammalian circadian clock / J. E. Baggs [et al.] // PLOS. Biol. — 2009. — Vol. 7. — P. e52.
 23. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka [et al.] // Cell Metab. — 2007. — Vol. 6. — P. 414–421.
 24. Bukhtiyarova I. P. Chronobiological aspects of the diabetes mellitus. / I. P. Bukhtiyarova, V. O. Ulanova // Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine. — 2010. — Vol. 5, №4. — P. 20-23.
 25. Seitmaganbetova S. A Temporary organization of lipid peroxidation and antioxidant system in the brain of rats S. A Seitmaganbetova, Sh. A Baidullaeva, N. M. Mavludova // Bulletin of KRSU. — 2004. — Vol. 4, No. 3. — p. 99-102.
 26. Kolesnikova L.I. Evaluation of the system “lipid peroxidation — antioxidant protection” in women with sleep disorders in the peripuale period / L. I. Kolesnikova, I. M. Madaeva, N.V. Semenova, E.I. Solodova, L.A. Grebyonkina, M.A. Darenskaya // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. — 2014. — № 11-12. — P. 11-16.
 27. Ohdo, S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption / S. Ohdo // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2010. — Vol. 62. — P. 859-75.

*Впервые поступила в редакцию 07.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

Наши поздравления!

Our Congratulations!

95-ЛЕТИЕ ПАТРИАРХА УКРАИНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ



11 ноября 2018 года исполняется 95 лет почетному председателю Ассоциации микроэлементологов Украины, доктору медицинских наук, профессору, академику НАМН Украины, члену-корреспонденту Национальной Академии наук Украины, заслуженному деятелю науки и техники, лауреату Государственной премии, руководителю лаборатории промышленной токсикологии и гигиены труда при использовании химических веществ Института медицины труда НАМН Украины Исааку Михайловичу Трахтенбергу.

Исаак Михайлович — живая легенда украинской медицинской науки, Гражданин, Интеллигент, Ученый, Энциклопедист, Учитель в самом высоком понимании этого слова. Благодаря широчайшей эрудиции, жизненному опыту, прирожденной доступностью, обаянием и тактом он стал примером и сыграл важную

роль в становлении множества людей разных специальностей, положения и возраста.

Литературный талант юбиляра позволяет ему донести до потомков не только сухие данные научных монографий, справочных изданий, учебно-методических пособий, сотен научных работ по проблемам гигиены, токсикологии, химической безопасности, но увлекательные зарисовки общественной жизни, исторические эссе и мемуары. Не случайно, его единодушно избрали членом Правления Всеукраинского творческого союза “Конгресс литераторов Украины” и членом редакционной коллегии периодического издания “Литература и жизнь”. Исаак Михайлович успешно выполняет важную для нашего общества роль культуртрегера, борца за сохранение исторического, культурного наследия и утверждение принципа интеллигентности и интеллекта в общественных и человеческих отношениях. Он является первым и бессменным председателем общественного клуба творческой интеллигенции им. академика Владимира Вениаминовича Фролькиса.

Редколлегия и научный редакционный совет журнала «Актуальные проблемы транспортной медицины», коллектив Украинского НИИ медицины транспорта сердечно поздравляют Исаака Михайловича со славным юбилеем и желают крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов во всех направлениях его неутомимой и многогранной деятельности врача и ученого, учителя и гражданина.

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 AA, Author B.V., Author C.C. 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. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста. В случае отсутствия рецензии статья будет рецензирована членами научного редакционного совета.
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.