

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (176) 2019



ISSN 2226-2008

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## ***Засновник***

Одеський національний медичний університет

## ***Головний редактор***

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,  
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

## ***Науковий редактор***

Доктор медичних наук, професор Р. С. ВАСТЬЯНОВ

## ***Відповідальний секретар***

Кандидат медичних наук Я. В. БЄСЄДА

## ***Редакційна колегія***

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. В. Безруков, Я. В. Беседа,  
І. Ю. Борисюк, Г. М. Бутенко, Т. А. Бухтіярова, В. О. Гельмбольдт,  
Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, Б. П. Громовик, А. Г. Гу-  
люк, Б. С. Запорожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн, О. О. Мар-  
дашко, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, В. О. Ситнікова, О. І. Тихонов,  
В. В. Трохимчук, Л. М. Унгурян, О. А. Шандра

## ***Редакційна рада***

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету  
(Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богат-  
ського НАН України (Одеса, Україна), І. І. Гук — Віденський універ-  
ситет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан,  
Китай), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болга-  
рія), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін —  
НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), Д. Уїтлі —  
Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський  
університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констан-  
ца, Румунія)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (176) 2019

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(048) 723-74-24, (048) 728-50-32,  
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

**E-mail:**

odmeded@onmedu.edu.ua

**Сайт:**

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску  
**О. В. Бровкін**

Літературні редактори  
і коректори  
**А. А. Гречанова**  
**І. К. Каневський**  
**Р. В. Мерешко**  
**О. В. Титова**

Технічний редактор  
**Р. В. Мерешко**

Художній редактор  
**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет  
**А. В. Попов**

Поліграфічні роботи  
**М. Р. Мерешко**

Фото на обкладинці:  
**А. В. Попов**

*На фото:*  
Зима в Одесі

Одеський медичний журнал  
№ 6 (176) 2019  
ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві юстиції України

Свідоцтво про реєстрацію  
КВ № 22730-12630ПР від 12.04.2017

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 26.12.2019.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 7,68.  
Тираж 130. Зам. 2113.

Видано і надруковано  
Одеським національним  
медичним університетом.  
65082, Одеса, Валіховський пров., 2  
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ CONTENTS

### Актуальна тема Actual Topic



ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В У ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ.  
30-РІЧНИЙ ЕКСКУРС У ПРОБЛЕМУ  
СОЦІАЛЬНО ЗНАЧУЩИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
К. О. Талалаєв  
VIRAL HEPATITIS B IN THE ODESA REGION.  
A 30-YEAR INSIGHT INTO THE PROBLEM OF  
SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIOUS DISEASES  
K. O. Talalayev ..... 4

ЕНДЕМІЧНІСТЬ ГЕПАТИТУ А НА ТЕРИТОРІЇ ОДЕСЬКОЇ  
ОБЛАСТІ ЗА РІВНЕМ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТІ  
О. В. Козишкурт  
SEROPREVALENCE OF HEPATITIS A IN  
THE ODESSA REGION AS AN INDICATOR OF ENDEMICITY  
O. V. Kozishkurt ..... 9

### Клінічна практика Clinical Practice



ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НОВОГО АПИГЕЛЯ  
ПРИ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ТКАНЕЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
О. В. Гончаренко, Н. А. Бас, Н. А. Ивченко,  
О. И. Аксинорская, И. В. Герасимова  
FEATURES OF INFLUENCE OF NEW APGEL IN  
THE LOCAL THERAPY TISSUES OF ORAL CAVITY IN  
PATIENTS WITH DISEASES OF ORAL MUCOSA  
O. V. Goncharenko, N. O. Bas, N. A. Ivchenko,  
O. I. Aksinorska, I. V. Gerasimova ..... 16

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РОТОВОЇ РІДИНИ  
ТЮТЮНОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ  
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА  
НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ  
О. Л. Золотухіна, В. А. Чумаченко, Ю. Г. Романова  
BIOCHEMICAL ORAL LIQUID MARKERS OF SMOKERS  
WITH INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES IN  
THE COURSE OF CHRONIC HYPERACID GASTRITIS  
O. L. Zolotukhina, V. A. Chumachenko, Yu. G. Romanova ..... 20



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2019



ПРАКТИЧНЕ ВЕДЕННЯ СУПРОВІДНИХ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ А. А. Капустянська, Н. В. Моїсєєва, О. Г. Шумейко, М. А. Румянцева .....	24
PRACTICAL MANAGEMENT OF RELATED SOMATOFORMAL DISORDERS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE A. A. Kapustyanska, N. V. Moisyeyeva, O. G. Shumeiko, M. A. Rumyantseva	
СТАН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ Л. С. Кравченко, А. Є. Поляков, Я. І. Іванова .....	28
STATE OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND WAYS OF ITS CORRECTION L. S. Kravchenko, A. Ye. Polyakov, Ya. I. Ivanova	
ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДІТЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ Ю. П. Харченко, А. В. Зарецька, І. В. Юрченко, Е. А. Буйко CHARACTERISTICS OF CHILDREN'S INFECTIOUS MONONUCLEOSIS OF HERPES VIRUS ETIOLOGY Yu. P. Kharchenko, A. V. Zaretska, I. V. Yurchenko, O. O. Buyko .....	33
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ОСТЕОМАЛЯЦІЇ ТА ОСТЕОПОРОЗІ В ПОСТМЕНОПАУЗІ О. М. Ігнат'єв, М. І. Турчин, Т. О. Єрмоленко, Т. Л. Прутіян STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN OSTEOMALACIA AND OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN O. M. Ignatiev, M. I. Turchin, T. O. Yermolenko, T. L. Prutyian .....	36



***Теорія та експеримент***  
***Theory and Experiment***

ОЦІНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ МЕТАДОКСИНУ НА МОДЕЛІ ХЕМОІНДУКОВАНИХ СУДОМ, ВИКЛИКАНИХ КОРАЗОЛОМ, БІМЕГРИДОМ І СТРИХНІНОМ І. Ю. Борисюк, М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, І. П. Валіводзь EVALUATION OF METADOXINE NEUROPROTECTOR ACTIVITY ON MODELS OF CHEMICALLY INDUCED SEIZURES CAUSED BY PENTYLENETETRAZOLE, BIMEGRIDE AND STRICHNINE I. Yu. Borysiuk, M. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, I. P. Valivodz .....	42
ДИСБАЛАНС СИСТЕМ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ МІКРОАНГІОПАТІЯХ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ І ПЕРСПЕКТИВИ ЇХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ І. І. Грицан, Я. В. Сірман, Н. І. Прейс, І. В. Савицький DISORDERS OF THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT PROTECTION AND LIPID PEROXIDATION IN MICROANGIOPATHIES ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS I. I. Grytsan, Ya. V. Sirman, N. I. Preis, I. V. Savitsky .....	46



***Новітні методи і технології***  
***The Latest Methods and Technologies***

РОЗРОБКА ТА ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ЗА ДСТУ ISO 9001:2015 В НАУКОВО-ДОСЛІДНОМУ ІНСТИТУТІ МЕДИЧНОГО ПРОФІЛЮ. ВЛАСНИЙ ДОСВІД Т. А. Ковальчук, М. В. Савочкіна, В. В. Івчук DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF A QUALITY MANAGEMENT SYSTEM ACCORDING TO DSTU ISO 9001:2015 AT THE RESEARCH INSTITUTE OF MEDICAL PROFILE. OWN EXPERIENCE T. A. Kovalchuk, M. V. Savochkina, V. V. Ivchuk .....	51
МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ САМОРЕГУЛЯЦІЇ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ДЛЯ ДОСЯГНЕННЯ ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я Є. В. Опря, М. М. Пустовойт POSSIBILITY OF USE OF THE HUMAN BODY SELF-REGULATION TO ACHIEVE MENTAL HEALTH Ye. V. Oprya, M. M. Pustovoyt .....	55







«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ .....	63
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	63
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	65



*Information for Authors*

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION .....	66
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) .....	66
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER.....	68

### **ДО ВІДОМА АВТОРІВ**

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

**З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Ярослава Віталійовича Бєсєди за тел. +38 (048) 723-74-24 (р.), +38 (067) 272-90-63 (м.), e-mail: beseda21@gmai.com, yaroslav.beseda@onmedu.edu.ua.**

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для Я. В. Бєсєди.

***До відома авторів! Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології.***

***By the Order of the Department of Education and Science of Ukraine № 515 of 16.05.2016 “The Odessa Medical Journal” is added to the list of editions which publish results of dissertations in medicine and biology.***

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 11 від 24.06.2019 р.

Printed by the decision of Academic Council of the Odessa National Medical University  
Protocol № 11 of 24.06.2019

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /  
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National  
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2019  
2019 N 6 (176). – 130 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський національний медичний університет, 2019





УДК 616.36-002.12-036.22(477.7)

К. О. Талалаєв

## ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В У ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ. 30-РІЧНИЙ ЕКСКУРС У ПРОБЛЕМУ СОЦІАЛЬНО ЗНАЧУЩИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.12-036.22(477.7)

К. А. Талалаев

### ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В В ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ. 30-ЛЕТНИЙ ЭКСКУРС В ПРОБЛЕМУ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В статье представлены результаты проведенного сравнительного ретроспективного анализа проявлений эпидемического процесса и заболеваемости вирусным гепатитом В в течение 1978–1987 и 2008–2017 гг. в Одесской области. Даны практические рекомендации относительно особенностей профилактики с учетом сезонных колебаний заболевания.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит В, заболеваемость, социально значимые инфекционные заболевания.

UDC 616.36-002.12-036.22(477.7)

К. О. Talalayev

### VIRAL HEPATITIS B AT THE ODESA REGION. A 30-YEAR INSIGHT INTO THE PROBLEM OF SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIOUS DISEASES

*The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

The article presents the results of comparative retrospective analysis of the epidemic process manifestations and incidence of viral hepatitis B during 1978–1987 and 2008–2017 at the Odesa region. Practical recommendations of prevention and seasonal variations of the disease are given.

**Key words:** viral hepatitis B, morbidity, socially significant diseases.

#### Вступ

В 1973 р. наукова група Комітету ВООЗ із гепатитів затвердила офіційну номенклатуру вірусних гепатитів [1]. Сьогодні вірусний гепатит В не втрачає актуальності у зв'язку з поширеними, багатофакторними умовами передачі, можливістю розвитку тяжких клінічних форм, особливо при одночасному з іншими інфекційними збудниками зараженні.

Вірусний гепатит В, раніше званий сироватковим гепа-

титом, був визначений як незалежна нозологічна форма, збудником якого є вірус гепатиту В (ВГВ). Наприкінці XIX ст. серед осіб, які були вакциновані проти різних інфекційних хвороб, почали з'являтися відомості про групові захворювання з тривалим інкубаційним періодом, що супроводжуються жовтяницею. У 30–40-х рр. XX ст. відзначена велика кількість повідомлень про захворювання на катаральну жовтяницю після різноманітних лікувальних парентеральних втручань: ін'єкцій лікарських засобів, переливання продуктів крові тощо [2].

В 1963 р. американський учений В. Blumberg виявив у крові австралійського аборигена преципітуючу білкову субстанцію, яка умовно дістала назву «австралійський антиген», потім — HBsAg. Аналогічну речовину почали знаходити у хворих на гемофілію, лейкемію, пацієнтів, що отримували гемотрансфузії; це стало приводом для припущення про наявність зв'язку між австралійським антигеном і сироватковим гепатитом.

Відповідно до оцінок ВООЗ, 3,5 % населення світу (Ді 95 %: 2,7–5,0 %), або 257 млн осіб (199–368 млн), хронічно ін-



фіковані ВГВ (що визначається наявністю HBsAg протягом, принаймні, 6 міс.); близько 686 тис. людей помирають щороку від ВГВ-інфекції, у тому числі від цирозу, гепатоцелюлярної карциноми, хронічного інфекційного процесу. У глобальному масштабі більшість людей з хронічною ВГВ-інфекцією були народжені до початку вакцинального періоду новонароджених проти ВГВ [3].

Виділяються країни з низьким (менше 2 %) та високим (більше 8 %) рівнями ендемічності за ВГВ [4]. Поширеність ВГВ залежить від соціально-економічного статусу регіону, дотримання урядових програм вакцинації та ефективності протівірусного лікування [5]. Процеси глобалізації світу, постійна міграція населення впливають на поширеність і захворюваність у країнах Європи з низькою ендемічною складовою (Італія, Німеччина). Високий рівень захворюваності серед мігрантів і біженців з різних країн посилює поширеність серед населення Європи [6; 7].

Серед груп високого ризику випадкам інфікування ВГВ не завжди можна запобігти навіть із застосуванням універсальних програм вакцинації, що пов'язано з постійною ризикованою поведінкою їхніх представників [8].

**Метою** дослідження було ретроспективне порівняльне вивчення проявів епідемічного процесу вірусного гепатиту В у Одеській області в історичному аспекті (30 років тому) і в сучасному періоді.

#### Матеріали та методи дослідження

Нами вивчено звіти ДУ «Лабораторний центр МОЗ України в Одеській області» за 2008–2017 рр. і архівні дані щодо захворюваності на вірусний гепатит В за 1978–1987 рр., звіти вірусологічної лабораторії КУ «Одеська міська інфекційна лікарня», при якій функціонує гепатоцентр, за 2010–2017 рр., про результати серологічних досліджень на HBsAg. При виконанні роботи застосовано методи ретроспективного епідемічного аналізу, описово-аналітичний, серологічний і статистичний.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Із застосуванням описово-аналітичного методу дослідження кількісних і якісних проявів епідемічного процесу (ЕП) ВГВ було проведено порівняльне дослідження протягом двох періодів: 1978–1987 і 2008–2017 рр. Зважаючи на сучасний рівень знань про клініко-епідеміологічні аспекти цього захворювання, науковий інтерес становить вивчення проблеми з 30-річним історичним екскурсом.

В аналізі проявів ЕП ВГВ у період 1978–1987 рр. в Одеській області та в м. Одеса встановлено, що середня частота захворюваності становила  $36,87 \pm 2,51$  і достовірно перевищувала інтенсивні показники, зафіксовані в регіоні, —  $30,01 \pm 1,40$  на 100 тис. населення ( $t=5,96$ ;  $p=0,0002$ ). Питома вага ВГВ у структурі гострого гепатиту, зареєстрованого в Одеській області протягом зазначеного періоду, в середньому сягала  $(19,06 \pm 2,28)$  % (табл. 1).

У другому періоді порівняння захворюваність на ВГВ

Таблиця 1

**Захворюваність на вірусний гепатит В у м. Одеса та Одеській області у 1978–1987 і 2008–2017 рр.**

Рік	Захворюваність на ВГВ, на 100 тис. нас.			Рік	Захворюваність на ВГВ, на 100 тис. нас.		
	м. Одеса	Одеська область	Питома вага ВГВ у структурі гострих гепатитів (область), %		м. Одеса	Одеська область	Питома вага ВГВ у структурі гострих гепатитів (область), %
1978	23,80	22,21	19,32	2008	3,21	5,42	28,82
1979	33,12	26,74	19,65	2009	2,62	4,08	33,79
1980	34,41	28,65	17,42	2010	3,42	7,38	33,68
1981	39,22	32,14	16,30	2011	3,42	5,97	38,21
1982	37,52	31,04	8,63	2012	2,62	4,57	43,36
1983	36,00	29,32	9,92	2013	3,25	2,47	28,71
1984	33,04	29,38	17,24	2014	2,97	2,09	42,85
1985	34,72	28,24	25,58	2015	2,97	2,79	50,00
1986	44,84	35,84	29,02	2016	3,42	2,48	15,82
1987	52,04	36,52	27,52	2017	2,52	2,60	8,43
Усього, $M \pm m$	$36,87 \pm 2,51$	$30,01 \pm 1,40$	$19,06 \pm 2,28$	Усього, $M \pm m$	$3,04 \pm 0,12$	$3,99 \pm 0,60$	$32,37 \pm 4,23$



**Результати серологічних досліджень на HBsAg  
у період 2010–2017 рр.  
(за даними вірусологічної лабораторії гепатоцентру)**

Місяць	Середня кількість обстежених осіб за місяць	Середня кількість виявлених серопозитивних осіб	Середньомісячна кількість зареєстрованих випадків ВГВ	Розрахункова питома вага незареєстрованих випадків ВГВ
I	201,50	17,33	5,5	68,26
II	204,20	17,00	5,88	65,44
III	228,30	19,00	5,63	70,39
IV	209,90	15,67	5,38	65,70
V	216,50	15,89	4,38	72,47
VI	209,67	15,63	4,75	69,61
VII	188,22	16,50	4,88	70,45
VIII	176,44	14,75	5,38	63,56
IX	201,78	18,25	5,25	71,23
X	188,44	17,88	7,75	56,66
XI	215,11	20,38	7,25	64,43
XII	184,89	14,88	4,75	68,08
Усього	2534,11±22,27	190,00±1,45	66,75±0,37	67,19±1,59

була приблизно рівномірно зафіксована в м. Одеса —  $3,04 \pm 0,12$  та Одеській області —  $3,99 \pm 0,60$ , водночас відмічено значне і надійне зниження її показників порівняно з першим періодом ( $t=12,87$ ;  $p<0,0001$ ). Питома вага ВГВ у структурі гострого гепатиту в означений період у середньому становила ( $32,37 \pm 4,23$ ) %, що значно вище, ніж у попередньому періоді ( $t=2,47$ ;  $p<0,05$ ).

Значне зниження захворюваності між 2008 і 2017 рр. пояснюється, з одного боку, проведеною вакцинаційною кампанією проти ВГВ: внесенням до національного календаря щеплення новонароджених, масовою кампанією з вакцинації медичного персоналу в 2001–2004 рр. в Одеській області, а з другого — значною недореєстрацією випадків ВГВ (табл. 2).

Нами проведено аналіз результатів досліджень на наявність HBsAg у хворих з клінікою гепатиту, виконаних вірусологічною лабораторією КУ «Одеська міська інфекційна лікарня» за період 2010–2017 рр. Було встановлено, що в середньому ( $2534,11 \pm 22,27$ ) людей обстежуються протягом року, в  $190,00 \pm 1,45$  з яких ідентифікують HBsAg. Тим же часом близько ( $66,75 \pm 0,37$ ) випадку реєструють щороку, що становить  $32,81 \pm 1,23$  від кількості серопозитивних осіб. Якщо виходити з результатів тільки однієї з лабораторій, то щороку незареєстрованими лишаються близько ( $67,19 \pm 1,59$ ) випадку захворювання. Якщо помножити орієнтовну кількість незареєстрованих випадків за рік на кількість років тільки на основі даних, що були проаналізовані, частота захворюваності збільшиться утричі, враховуючи, що патології притаманний зазвичай хронічний перебіг.

Таким чином, сьогодні не є можливим підтвердити достовірність офіційних даних про захворюваність на ВГВ на території, яка досліджується, посиляючись на рівень, що реєструється, а про справжній рівень можна судити тільки ймовірно. Водночас необхідно відзначити чітке зниження інтенсивності захворюваності на ВГВ. При порівнянні якісних проявів ЕП виявлено, що вікова захворюваність також зазнала значних змін. Так, загальний показник захворюваності серед дітей у перший період у порівнянні не мав надійних відмінностей з групою дорослих:  $31,19 \pm 3,53$  та  $39,43 \pm 2,96$  ( $t=-1,85$ ;  $p>0,05$ ), у другому періоді захворюваність серед дітей була достовірно нижчою, ніж серед дорослих:  $0,95 \pm 0,19$  і  $4,23 \pm 0,23$  ( $t=7,16$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 3, див. табл. 2).

Аналіз захворюваності серед дитячих вікових груп показав, що у перший період діти віком до одного року частіше хворіли —  $67,61 \pm 12,67$  ( $t=3,58$ ;  $p=0,006$ ), як і 3–6 років —  $42,83 \pm 4,37$  ( $t=5,95$ ;  $p<0,001$ )

порівняно із загальною групою до 14 років —  $36,87 \pm 2,51$ . У другому періоді, що аналізували, недостовірно, але в середньому в кілька разів частіше хворіли діти до року —  $2,89 \pm 1,15$  і 15–17-річні підлітки —  $2,12 \pm 0,79$  по відношенню до загальної групи дітей ( $t=1,93$ ;  $p>0,05$ ) та ( $t=1,77$ ;  $p=0,11$ ) відповідно, серед дітей інших вікових груп ВГВ або не реєстрували, або захворюваність була достовірно нижчою, ніж у загальній групі.

За даними медичних форм 066/у встановлено, що середній вік хворих дорослих ( $32,4 \pm 2,8$ ) року. При порівнянні захворюваності на ВГВ протягом двох періодів як у групі дітей, так і дорослих, встановлено достовірне зниження інтенсивності ЕП ( $t=9,35$ ;  $p<0,0001$ ) і ( $t=11,70$ ;  $p<0,0001$ ) відповідно (табл. 4).

Таким чином, у другому періоді аналізу захворюваність на ВГВ реєструється переважно серед дорослих. Водночас у дитячій групі можна відзначити тенденцію до більш високих рівнів серед дітей до 1 року і 15–17-річних підлітків.





**Захворюваність на вірусний гепатит В серед жителів м. Одеса  
в період 1978–1987 рр., на 100 тис. населення**

Рік	Діти, вікові групи, років					Дорослі	Усе населення
	До 1	1–2	3–6	7–14	Усього		
1978	91,61	25,01	18,62	17,11	19,52	25,21	23,81
1979	8,93	34,52	26,58	15,29	15,41	43,52	33,12
1980	43,22	34,82	40,02	16,31	23,04	42,48	34,44
1981	88,04	43,44	55,67	50,89	43,78	37,89	39,23
1982	79,03	86,92	61,59	25,49	40,92	36,51	37,50
1983	120,39	56,93	51,31	33,62	46,12	33,42	36,02
1984	120,42	18,42	51,11	19,44	35,09	32,48	33,04
1985	45,42	31,84	37,03	13,19	24,12	37,42	34,71
1986	45,37	22,68	43,18	22,48	29,18	48,89	44,82
1987	33,62	62,29	43,23	23,62	34,69	56,52	52,04
M±m	67,61±12,61	41,69±7,10	42,83±4,37	23,74±3,75	31,19±3,53	39,43±2,96	36,87±2,51

Таблиця 4

**Захворюваність на вірусний гепатит В серед мешканців м. Одеса  
в період 2008–2017 рр., на 100 тис. населення**

Рік	Діти, вікові групи, років						Дорослі	Усе населення
	до 1	1–4	5–9	10–14	15–17	Усього		
2008	0	0	0	1,84	—	0,50	6,27	5,43
2009	0	0	0	1,79	—	0,49	4,70	4,10
2010	3,21	0,89	0	0,90	1,32	0,96	4,61	4,10
2011	11,30	1,52	0	2,80	0	1,82	7,03	5,97
2012	0	1,52	0	1,40	6,19	1,82	5,27	4,57
2013	3,30	0,95	0	0	5,32	1,38	2,71	2,47
2014	3,73	0	0	0	1,33	0,47	2,45	2,09
2015	3,56	0	0	0,91	3,70	1,11	3,19	2,79
2016	0	0	0	0,91	0	0,22	3,01	2,48
2017	3,77	0	0	0	3,30	0,68	3,06	2,60
M±m	2,89±1,15	0,49±0,22	0	1,06±0,31	2,12±0,79	0,95±0,19	4,23±0,23	3,66±0,46

Примітка. «—» — дані відсутні, оскільки в 2010 р. змінився діапазон реєстрації захворюваності в дитячих вікових групах.

При вивченні річної динаміки захворюваності виявлено, що в першому періоді випадки ВГВ були зареєстровані протягом року, з невеликим зростанням з вересня по січень, тобто показник сезонних коливань (ПСК) мав осінньо-зимовий характер (рис. 1). У другому періоді спостерігався більш виражений ПСК з вересня по грудень, з максимальним зростанням у листопаді.

Під час дослідження цього питання нами проведено порівняння середньої питомої ваги

зареєстрованої щомісячної захворюваності та середньої кількості позитивних результатів у обстежених пацієнтів з клінічними проявами гепатиту, які зверталися по допомогу в інфекційний стаціонар і гепатоцентр протягом другого періоду, що вивчався.

Отримана кореляція середньої сили між сезонною частотою виявлення HBsAg та рівнем зареєстрованої захворюваності на ВГВ ( $r=0,68$ ). Відомо, що збільшення питомої ваги захворюваності за місяць понад 8,3 % від річного рівня

свідчить про вплив сезонних чинників.

Середня кількість обстежуваних осіб протягом місяця має рівномірний характер і в період 2010–2017 рр. становила ( $202,08\pm 5,57$ ) випадку при середньому виявленні ( $7,59\pm 0,58$ ) %.

Таким чином, сезонні характеристики зареєстрованої захворюваності на ВГВ протягом двох порівнюваних періодів не зазнали значних змін і мають осінньо-зимовий характер.

Середня кількість обстежених осіб на місяць є однорід-



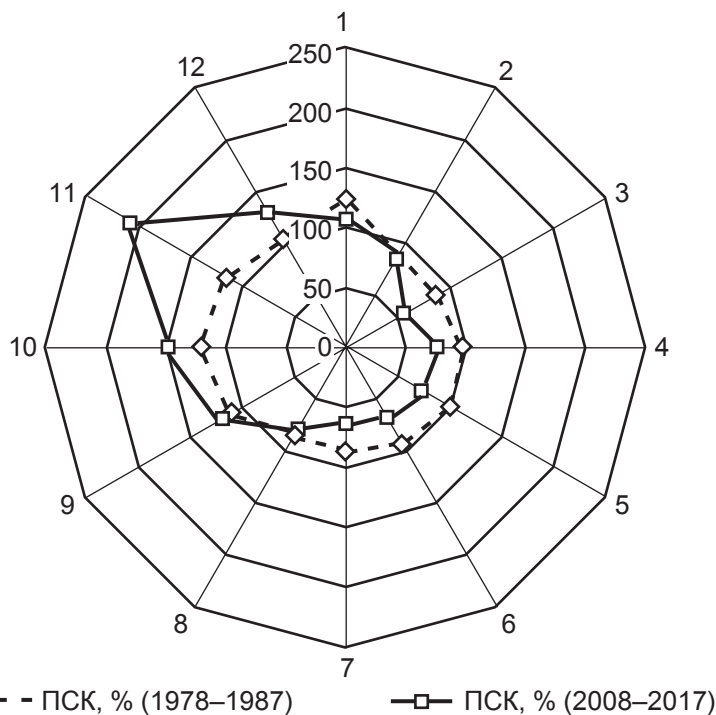


Рис. 1. Річна динаміка захворюваності на вірусний гепатит В (за показником сезонних коливань) в Одеській області між 1978–1987 і 2008–2017 рр.

ною в період 2010–2017 рр. і становила ( $202,08 \pm 5,57$ ) випадку при середньому виявленні ( $7,59 \pm 0,58$ ) %.

На прикладі Одеської області ми проаналізували якість реєстрації захворюваності на ВГВ у період 2010–2017 рр. Протягом досліджуваного періоду щороку вперше виявляли від 283 (2011 р.) до 152 (2017 р.) HBsAg-позитивних осіб, водночас реєструвалося від 98 (2010 р.) до 48 (2014 р.) випадків захворювань на рік. Слід зазначити, що з кожним роком кількість випадків захворюваності зменшується, але 2/3 випадків залишаються недореєстрованими.

### Висновки

1. Через 30 років було встановлено достовірне зниження інтенсивності епідемічного процесу гепатиту В на території м. Одеса та області, що проявлялося зниженням рівня захворюваності, зареєстрованої як серед дітей, так і серед дорослих осіб, що пояснюється

проведенням вакцинальної кампанії проти ВГВ з 2001 р. серед новонароджених, а також медперсоналу у 2003–2004 рр.

2. Установлено, що вікова захворюваність зазнала значних змін: у 1978–1987 рр. загальний рівень дитячої захворюваності не мав достовірних відмінностей з групою дорослих, достовірно частіше хворіли діти до року життя:  $67,61 \pm 12,67$  ( $t=3,58$ ;  $p=0,006$ ) і 3–6 років:  $42,83 \pm 4,37$  ( $t=5,95$ ;  $p<0,001$ ) порівняно з показниками у загальній групі до 14 років —  $36,87 \pm 2,51$ . У період 2008–2017 рр. достовірно більш високий рівень установлено серед дорослих ( $t=7,16$ ;  $p<0,0001$ ), захворюваність у дитячій групі в основному виявлена серед 15–17-річних підлітків.

3. Сезонна характеристика зареєстрованої захворюваності на ВГВ протягом двох порівнюваних періодів не зазнала істотних змін і продовжує мати осінньо-зимовий характер, що пов'язано з можливим інфікуванням у весняно-літній пері-

од (початок курортного сезону, значна міграція, активність ризикованої поведінки серед осіб з ключових груп) і тривалістю інкубаційного періоду.

4. При вивченні характеру виявлення HBsAg у осіб з клінікою вірусного гепатиту В установлено, що в середньому щороку 2/3 випадків захворюваності на ВГВ не реєструється.

5. З огляду на результати аналізу, можна з упевненістю стверджувати, що епідемічний процес ВГВ у Одеській області має прихований перебіг, тому важко дати об'єктивну характеристику щодо ендемічності захворювання на зазначеній території.

**Ключові слова:** вірусний гепатит В, захворюваність, соціально значущі інфекційні захворювання.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарев Л. С. О проблеме вирусных гепатитов в историческом аспекте. *Новости медицины и фармации. Инфекционные болезни, гепатология*. 2009. № 281 (тематический номер). URL: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/10516](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/10516).
2. Сергеева Т. А. Епидемиология гепатиту В в Украине: официальная статистика, реалии, проблемы, перспективы. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 5 (102). С. 9–20.
3. ВООЗ. Гепатит В. Информационный бюллетень. Апрель 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>.
4. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013 / A. Schweitzer, J. Horn, R. T. Mikolajczyk et al. *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 1546–1555.
5. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan / C.-L. Chen, J.-Y. Yang, S.-F. Lin et al. *J. Hepatol*. 2015. Vol. 63. P. 354–363.
6. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, Janu-



ary 2012 to June 2013 / N. Coppola, L. Alessio, L. Gualdieri et al. *Euro Surveill.* 2015. Vol. 20. P. 30009.

7. Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany / A. Hampel, P. Solbach, M. Cornberg et al. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016. Vol. 59. P. 578–583.

8. Epidemiology of acute hepatitis B in the united states from population-based surveillance, 2006–2011 / K. Iqbal, R. M. Kleven, M. A. Kainer et al. *Clin Infect Dis.* 2015. Vol. 61. P. 584–592.

#### REFERENCES

1. Bondarev L.S. About a problem of viral hepatitis under history aspect. *Novosti meditsiny i farmatsii. Infektsionnye bolezni, gepatologiya.* 2009; 281 (tematichaskiy nomer). URL: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/10516](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/10516).

2. Serheyeva T.A. Epidemiology of hepatitis B in Ukraine: official statistics, realities, problems, perspectives. *Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektolohiya.* 2017; 5 (102): 9–20.

3. VOOZ. Hepatitis B. Informationsnyy byulleten. April 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>.

4. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet.* 2015; 386: 1546–1555.

5. Chen C.-L., Yang J.-Y., Lin S.-F. et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J. Hepatol.* 2015; 63: 354–363.

6. Coppola N., Alessio L., Gualdieri L. et al. Hepatitis B virus, hepatitis C

virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill.* 2015; 20: 30009.

7. Hampel A., Solbach P., Cornberg M. et al. Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016; 59: 578–583.

8. Iqbal K., Kleven R.M., Kainer M.A. et al. Epidemiology of acute hepatitis B in the united states from population-based surveillance, 2006–2011. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 584–592.

Надійшла до редакції 21.11.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. М. І. Голубятніков,  
дата рецензії 27.11.2019

УДК 616.36-002.12-036.21-044.67/77(477.74)

О. В. Козишкурт

## ЕНДЕМІЧНІСТЬ ГЕПАТИТУ А НА ТЕРИТОРІЇ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА РІВНЕМ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.12-036.21-044.67/77(477.74)

Е. В. Козишкурт

### ЭНДЕМИЧНОСТЬ ГЕПАТИТА А НА ТЕРРИТОРИИ ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ ПО УРОВНЮ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проведено сравнительное изучение серопревалентности населения Одесской области в отношении вируса гепатита А (ГА) в годы различной интенсивности эпидемического процесса. В 2004 г., когда уровень заболеваемости ГА среди детского населения области составил 96,14, среди взрослых — 12,91, общего населения — 37,10 на 100 тыс., а серопревалентность детей до 10 лет составляла 68,25 %, детского населения до 15 лет — 71,95 %, лиц до 30 лет — 77,97 %, после 30 лет — 97,14 %.

В 2015 г. при уровнях заболеваемости детей до 17 лет — 1,8 на 100 тыс., взрослых — 1,31, общего населения — 1,38 серопревалентность детей до 10 лет составила 22,26 %, до 15 лет — 20,31 %, лиц до 30 лет — 33,33 %, после 30 лет — 86,25 %. По результатам изучения серопревалентности, согласно резолюции ВОЗ, Одесскую область Украины сегодня можно отнести к территориям с низкой эндемичностью эпидемического процесса ГА, тогда как в 2004 г. это была территория со средним уровнем эндемичности. Полученные результаты указывают на возможность рассмотрения вопроса об иммунизации детей по вирусу гепатита А на местном уровне и взрослых людей из групп риска.

**Ключевые слова:** серопревалентность, эндемичность, вирус гепатита А.



**SEROPREVALENCE OF HEPATITIS A IN THE ODESA REGION AS AN INDICATOR OF ENDEMICITY***The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

A comparative study of the seroprevalence of the population of the Odesa region in relation to the hepatitis A (HA) virus was carried out, which was investigated in the years of different intensity of the epidemic process of hepatitis A. In 2004, when the incidence of HA among the pediatric population of the region was 96.14, among adults — 12.91, general population — 37.10 per 100 thousand population, the seroprevalence of children under 10 years was 68.25%, children population up to 15 years — 71.95%, persons under 30 years — 77.97%, over 30 years — 97.14%.

In 2015, at the incidence rates of children under 17 years old — 1.8, adults — 1.31, of the general population — 1.38 per 100 thousand, the seroprevalence of children under 10 years was 22.26%, under 15 years old — 20.31%, persons under 30 years old — 33.33%, over 30 years — 86.25%. According to the results of the study of seroprevalence, according to the resolution of the WHO, the Odesa region of Ukraine in the present period can be attributed to the territories with low endemicity of the epidemic process of HA, whereas in 2004 it was the territory with the average level of endemicity. The findings indicate that there is a possibility to solve the problem of immunization of children and adults with liver disease at the local level.

**Key words:** seroprevalence, endemicity, hepatitis A virus.

**Вступ**

Гепатит А (ГА) продовжує бути однією з актуальних проблем сучасності у зв'язку зі значною поширеністю та стійкими властивостями виживати у водних об'єктах довкілля, розмаїттям генетичних варіантів вірусу, що циркулюють на різних континентах, та можливістю викликати тяжкі форми захворювання за наявності інфікування вірусами гепатитів В або С [1].

Вірус гепатиту А (ВГА) безоболонковий, РНК-вмісний, розмірами 27–28 нм, високовірулентний, з низькою інфікуючою дозою (від 100 до 1000 віріонів). Найчастіше захворювання перебігає у вигляді безсимптомних форм, у результаті чого формується менш напружений імунітет, ніж за наявності клінічно виражених проявів. Надійним індикатором проявів епідемічного процесу (ЕП) ГА на території служить серопревалентність населення [2].

Інтенсивність ЕП ГА у світі значно варіює, що пов'язано з нерівномірним розподілом на різних континентах і в різних країнах. Умовно виділяють регіони з високою (Азія, Африка), середньою (Південна і Східна Європа) і низькою (Скандинавія, Центральна Європа, Північ-

на Америка) ендемічністю ГА. Рівень захворюваності на ГА корелює з санітарно-гігієнічним станом окремих територій [3].

**Мета** дослідження — порівняльне вивчення серопревалентності населення Одеської області до вірусу гепатиту А як об'єктивного показника ендемічності у роки з різною інтенсивністю епідемічного процесу.

**Матеріали та методи дослідження**

Матеріалами дослідження стали форми медичної статистичної звітності ДУ «Лабораторний центр МОЗ України в Одеській області» за 2004 та 2015 рр. Дослідження серопревалентності населення Одеської області проведено в 2004 і 2015 рр. у вірусологічній лабораторії КУ «Одеська міська інфекційна лікарня» з використанням тест-систем «Векторбест». При виконанні роботи використані методи: ретроспективний епідеміологічний аналіз, описово-аналітичний, серологічний і статистичний.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Нами проведено порівняльне вивчення серопревалентності населення Одеської області щодо ВГА, що було до-

сліджено у роки різної інтенсивності епідемічного процесу ГА.

Так, у 2004 р. рівень захворюваності серед дитячого населення Одеської області становив 96,14, серед дорослих — 12,91, загального населення — 37,10 на 100 тис., що вказує на середній рівень поширеності ГА. У цей період було обстежено 176 осіб у віці від 1 до 49 років, що постійно мешкали на території області, у 139 (78,98 %) з яких виявлені антитіла до ВГА. Серед 39 дітей від 1 до 4 років у 26 (66,67 %) були виявлені анти-HAV IgG, серед 5–10-річних рівень серопревалентності був вищим — 70,83 %.

Обстежено 19 підлітків 11–14 років, 16 з яких виявилися серопревалентними (84,21 %). Дорослі до 30 років у 77,97 % випадків були серопревалентними, після 30 років — у 97,14 % (табл. 1).

При вивченні серопревалентності осіб різних вікових груп було встановлено, що у 2004 р. діти молодших вікових груп досить рано стикалися з ВГА. Так, до 10 років 68,25 % мали анти-HAV IgG, що наближається до значень серопревалентності на територіях з середнім рівнем ендемічності ГА. З віком рівень серопревалентності





**Серопревалентність жителів Одеської області  
до вірусу гепатиту А у 2004 р.**

Вікова група, років	Кількість обстежених	Кількість серопозитивних осіб	Питома вага, %
1–4	39	26	66,67
5–10	24	17	70,83
до 10	63	43	68,25
11–14	19	16	84,21
До 15	82	59	71,95
15–18	30	20	66,67
19–29	29	26	89,66
Дорослі до 30	59	46	77,97
Усього до 30	141	105	74,47
30–39	18	18	100,00
40–49	17	16	94,12
Після 30	35	34	97,14
Усього дорослі	94	80	85,11
Разом	176	139	78,98

Таблиця 2

**Серопревалентність жителів Одеської області  
до вірусу гепатиту А у 2015 р.**

Вікова група, років	Кількість обстежених	Кількість серопозитивних осіб	Питома вага, %
1–4	22	5	22,73
5–10	21	5	23,81
До 10	43	10	22,26
11–14	21	3	14,29
До 15	64	13	20,31
15–18	20	6	30,00
19–29	22	8	36,36
Дорослі до 30	42	14	33,33
Усього до 30	141	105	74,47
30–39	20	16	80,00
40–49	20	15	75,00
50–59	20	19	95,00
60–79	20	19	95,0
Після 30	80	69	86,25
Усього дорослі	122	83	68,03
Разом	186	96	51,61

був вищим, загалом діти до 15 років мали серопревалентність у 71,95 % випадків. Тим же часом серед загальної групи дорослих осіб рівень серопревалентності сягав 85,11 %, у групі 30–39-річних — 100 %.

У 2015 р. інтенсивний показник серед дитячого населення області становив 1,8 на 100 тис., серед дорослих — 1,31, загального населення — 1,38, що відповідає низькому рівню розповсюдженості ГА. У цей період обстежено 186 осіб, анти-HAV IgG були виявлені у 96 (51,61 %) осіб (табл. 2).

Проте слід зауважити, що з віком серед дорослих осіб, які мешкають в Одеській області, рівень імунізації наближається до 100-відсоткової позначки. У групі осіб після 30 років анти-HAV IgG виявлені у 86,25 %, у тому числі у 13 (20,31 %) з 64 обстежених дітей від 1 до 15 років та у 83 (68,03 %) із 122 обстежених дорослих осіб. При вивченні серопревалентності осіб різних вікових груп було встановлено, що діти до 10 років мали анти-HAV IgG у 22,26 % випадків, до 15 років — у 20,31 %, серед дорослих осіб до 30 років — у 33,33 %, що наближається до значень серопревалентності на територіях з низьким рівнем ендемічності ГА (рис. 1).

Таким чином, при захворюваності на ГА, що зареєстрована у 2004 р. серед загального населення області — 37,10 на 100 тис. населення, рівень серопревалентності населення (78,98 %) відповідав середньому рівню ендемічності. При захворюваності серед дітей до 15 років — 96,14, серопревалентність яких становила 71,95 %, а серед дітей до 10 років — 68,25 %. Це також відповідає середньому рівню ендемічності ГА (згідно з визначенням ВООЗ, середнім рівень ен-

демічності вважається, коли серед дітей до 10 років < 90,0 % мають анти-HAV IgG, серед дітей до 15 років  $\geq$  50,0 %).

Отже, за результатами порівняльного вивчення серопревалентності населення Одеської області у 2004 р. та у 2015 р. встановлено вірогідно нижчий рівень імунізації дитячого населення щодо ВГА:

у вікових групах 1–4, 5–10 років і загальній групі до 10 років ( $t=5,43$ ;  $p<0,001$ ), серед 11–14-річних підлітків та у групі до 15 років ( $t=6,65$ ;  $p<0,05$ ). Вірогідне зменшення рівня серопревалентності дорослих осіб: 15–18, 19–29 років, у загальній групі населення до 30 років ( $t=8,79$ ;  $p>0,01$ ) та у старших вікових групах: 30–39, 40–49



Питома вага серопревалентних осіб, %

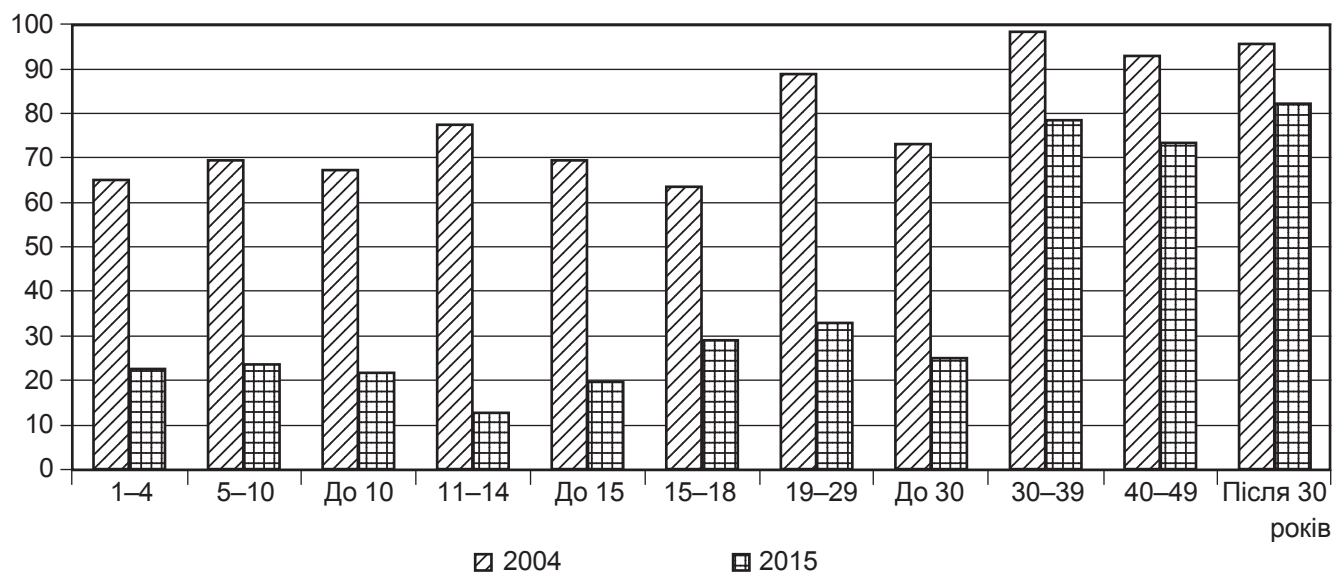


Рис. 1. Серопревалентність населення Одеської області до вірусу гепатиту А у 2004 та 2015 рр.

та загальній групі осіб після 30 років ( $t=4,82$ ;  $p<0,05$ ).

Нині Одеську область України можна зарахувати до територій з низьким рівнем ендемічності щодо гепатиту А, при таких умовах, згідно з резолюцією ВООЗ, можливо розглядати питання про імунізацію дітей на місцевому рівні за епідемічними показниками та дорослих людей з груп ризику.

Імунітет до ВГА вважається напруженим, якщо кількість антитіл визначається в межах від 20 мМО/мл сироватки крові і вище. Це свідчить про перенесене захворювання або зустріч з вірусом, проте для професійних груп населення рівень імунітету повинен бути не менш ніж 30 мМО/мл [4].

Результати вивчення напруженості імунітету до ВГА за рівнем анти-HAV IgG населення

Одеської області у 2004 р. представлені у табл. 3.

Напруженість імунітету до ВГА у різних вікових групах коливалася в досить широких межах: серед дітей до 15 років — від 20,76 до 235,47 мМО/мл, серед дорослих осіб — від 21,98 до 294,73 мМО/мл. При оцінці кількісного вмісту анти-ВГА в досліджених зразках установлено, що у 33,33 % обстежених дітей та у 14,89 % обстежених до-

Таблиця 3

**Напруженість імунітету до вірусу гепатиту А у жителів Одеської області у 2004 р.**

Вікова група, років	Напруженість імунітету, мМО/мл							Усього імунізованих, n
	Відсутні, або < 20,0	20,1–100,0		100,1–200,0		200,1–300,0		
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	
1–4, n=39	13	10	34,53±6,05	5	157,03±36,96	11	216,42±6,32	26
5–10, n=24	7	8	40,12±19,70	5	136,13±29,62	4	222,54±8,02	17
До 10, n=63	20	18	37,02±17,87	10	144,41±10,66	15	218,05±7,08	43
11–14, n=19	3	5	51,66±26,89	5	152,69±35,39	6	220,14±10,34	16
До 15, n=82	23	23	40,20±18,79	15	148,65±32,95	21	218,84±7,97	59
15–18, n=30	10	11	45,65±13,63	2	186,70±4,30	7	252,62±23,28	20
19–29, n=29	3	0	0	0	0	26	273,31±18,31	26
До 30, n=141	36	34	42,93±15,28	17	167,68±13,25	54	248,26±12,44	105
30–39, n=18	0	3	63,49±30,74	3	143,57±47,69	12	270,98±17,27	18
40–49, n=17	1	2	51,21±5,25	0	0	14	270,10±18,11	16
Після 30, n=35	1	5	58,57±22,77	3	143,57±47,69	26	270,62±17,67	34
Дорослі, n=94	14	16	49,69±17,33	5	160,82±41,23	59	266,75±11,14	80
Усього, n=176	37	39	50,14±16,23	20	155,63±14,52	80	259,44±21,18	139

Примітка. У табл. 3, 4: n — кількість осіб; M±m — середній рівень антитіл до ВГА.



рослих титр антитіл виявився нижче захисного рівня, тому ці особи вважаються серонегативними.

У зв'язку із зазначеним, захищеними від ВГА могли бути визнані (78,98±3,60) % обстежених осіб. Залежно від кількості антитіл обстежувані особи розділені на 3 групи. У групі дітей до 10 років низький рівень антитіл виявлено у 18 ((37,02±0,82) мМО/мл), середній у 10 ((146,58±0,71) мМО/мл) і високий у 15 ((218,05±0,48) мМО/мл) серопозитивних осіб. Усього серед дітей до 15 років низький рівень антитіл виявлено у 23 ((40,20±0,64) мМО/мл), середній у 15 ((148,65±2,31) мМО/мл) і високий у 21 ((218,84±1,68) мМО/мл). У дорослих осіб низький рівень відзначений у 16 ((48,50±2,68) мМО/мл), середній — у 5 ((165,14±0,64) мМО/мл) і високий у 59 ((266,75±1,89) мМО/мл).

Таким чином, значна частина ((21,79±1,32) %) анти-ВГА-позитивних осіб мала низький кількісний вміст антитіл ((50,14±16,23) мМО/мл), що може вказувати на те, що перенесення стертих

форм інфекції не завжди завершується формуванням повноцінного імунітету до ВГА. Сероепідеміологічний контроль ГА є необхідною ланкою епідеміологічного нагляду, що дозволяє отримати реальні уявлення про інтенсивність епідемічного процесу ГА і його особливості, завчасно планувати цілеспрямовані профілактичні заходи, у тому числі з використанням засобів специфічної профілактики. Найбільш імунізованими були діти 11–14 років (84,21 %), найменш імунізованою групою — 1–4-річні (66,67 %). Серед дорослих найвища питома вага імунізованих — серед осіб 30–39 років (100 %), найменша — серед молодих осіб 15–18 років (66,67 %).

Отже, середня поширеність антитіл до ВГА у 2004 р. становила (78,98±2,10) %. Усі обстежені особи 30–39 років були серопревалентними до ВГА, серед осіб після 30 років більшість населення є імунним щодо ВГА (у середньому (97,14±2,76) %).

У 2015 р. напруженість імунітету до ВГА у різних вікових групах коливалася в досить широких межах: серед дітей

до 15 років — від 20,67 до 219,46 мМО/мл, серед дорослих осіб — від 25,21 до 238,38 мМО/мл. При оцінці кількісного вмісту анти-ВГА в досліджених зразках встановлено, що у дітей до 15 років у 79,69 % випадків (51 із 64) та у 31,97 % обстежених дорослих титр антитіл виявився нижче захисного рівня (39 із 122 обстежених), тому ці особи вважаються серонегативними. У зв'язку із зазначеним, захищеними від ВГА могли бути визнані (51,61±2,86) % обстежених осіб.

Залежно від кількості антитіл обстежувані особи розділені на 3 групи. У групі дітей до 10 років низький рівень антитіл виявлено у 9 ((32,53±1,84) мМО/мл), середній у 1 (124,20 мМО/мл) із серопозитивних осіб. Усього серед дітей до 15 років низький рівень антитіл виявлено у 12 ((30,81±1,94) мМО/мл) і середній у 1. У дорослих осіб низький рівень відзначений у 12 ((45,02±1,72) мМО/мл), середній — у 13 ((164,24±1,27) мМО/мл) і високий у 58 ((227,61±2,12) мМО/мл) (табл. 4).

Таблиця 4

Напруженість імунітету до вірусу гепатиту А у жителів Одеської області у 2015 р.

Вікова група, років	Напруженість імунітету, мМО/мл							Усього імунізованих, n
	Відсутні або < 20,0	20,1–100,0		100,1–200,0		200,1–300,0		
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	
1–4, n=22	17	4	33,99±5,12	1	124,20	0	0	5
5–10, n=21	16	5	31,36±2,36	0	0	0	0	5
До 10, n=43	33	9	32,53±4,85	1	124,20	0	0	10
11–14, n=21	18	3	25,66±2,87	0	0	0	0	3
До 15, n=64	51	12	30,81±1,89	1	124,20	0	0	13
15–18, n=20	14	4	45,46±3,87	1	145,97	1	238,38	6
19–29, n=22	14	1	31,65	1	169,42	6	225,77±31,28	8
До 30, n=106	79	17	34,31±6,52	3	146,53±21,36	7	227,57±9,85	27
30–39, n=20	4	3	58,85±5,62	1	167,00	12	218,37±14,27	16
40–49, n=20	5	1	31,81	2	179,15±12,54	12	217,23±28,91	15
50–59, n=20	1	2	76,74±8,75	7	179,39±10,28	10	219,46±18,01	19
60–79, n=20	1	1	43,78	1	169,57	17	219,46±22,12	19
Після 30, n=80	11	7	57,94±4,52	11	177,33±22,47	51	218,68±14,23	69
Дорослі, n=122	39	12	45,02±6,41	13	164,24±22,14	58	227,61±11,24	83
Усього, n=186	90	24	41,20±4,58	14	170,73±16,23	58	219,75±11,38	96



Таблиця 5

**Серопревалентність жителів Одеської області до вірусу гепатиту Е у 2015 р.**

Вікова група, років	Кількість серопозитивних осіб	Питома вага, % $\pm$ m	Напруженість імунітету, титри антитіл, 1 : 10–1 : 1280
1–4, n=22	0	0	0
5–10, n=21	0	0	0
11–14, n=21	1	4,76	1 : 1280
До 15, n=64	1	1,56	1 : 1280
15–18, n=20	0	0	—
19–29, n=22	2	9,09	> 1 : 1280
До 30, n=106	3	2,83	> 1 : 1280
30–39, n=20	3	15,00	> 1 : 1280
40–49, n=20	2	10,00	> 1 : 1280
50–59, n=20	3	15,00	> 1 : 1280
Після 60, n=20	4	20,00	> 1 : 1280
Усього, n=186	15	8,06 $\pm$ 1,50	1 : 1280

Таким чином, четверта частина обстежених ((25,00 $\pm$ 1,01) %) анти-ВГА-позитивних осіб мали низький кількісний вміст антитіл ((41,20 $\pm$ 4,58) мМО/мл). Із 13 серопозитивних дітей до 15 років у 12 був визначений низький вміст анти-ВГА ((30,81 $\pm$ 0,95) мМО/мл). У більшості (69,88 % серопозитивних) дорослих визначався високий рівень антитіл ((227,61 $\pm$ 3,21) мМО/мл).

Установлено, що напруженість імунітету до ВГА з віком вірогідно (t=5,12; p<0,001) зрос-

тає, на що вказують результати вивчення, як у 2004 р. (73,75 %), так і у 2015 р. (69,88 %), коли більшість серопревалентних дорослих мали високий рівень анти-HAV IgG.

У 2015 р. нами вивчено серопревалентність жителів Одеської області до ВГЕ (табл. 5). Установлено, що серед 186 обстежених на анти-ВГЕ IgG осіб 9 вікових груп у 15 виявлені антитіла ((8,06 $\pm$ 1,50) %), що свідчить про перенесений ГЕ. З віком частота виявлення

анти-ВГЕ зростає, так, серед осіб 50–59 років серопревалентність становила 15,0 %, серед осіб 60–79 років — 20,0 % (рис. 2). Вивчення серопревалентності до ВГЕ показало, що на території Одеської області епідемічний процес ГЕ дійсно має прихований характер, причому ніхто з обстежених осіб не мав у анамнезі жовтяничного синдрому та знаходився на стаціонарному лікуванні з приводу соматичного захворювання.

Отримані результати вивчення серопревалентності населення Одеської області до ВГЕ свідчать про те, що поряд з вірусом ГА циркулює і вірус ГЕ, особливо в період епідемічних підйомів захворюваності на ГА. Маючи загальні закономірності реалізації механізму передачі, обидва збудники можуть потрапляти в організм як аліментарним, так і водним шляхами. Будучи зоонозом (3-й і 4-й генотипи) вірус ГЕ циркулює серед диких і синантропних тварин, домашніх і перелітних птахів, що підвищує ймовірність зараження сільського населення через вживання контамінованої

Питома вага серопревалентних осіб, %

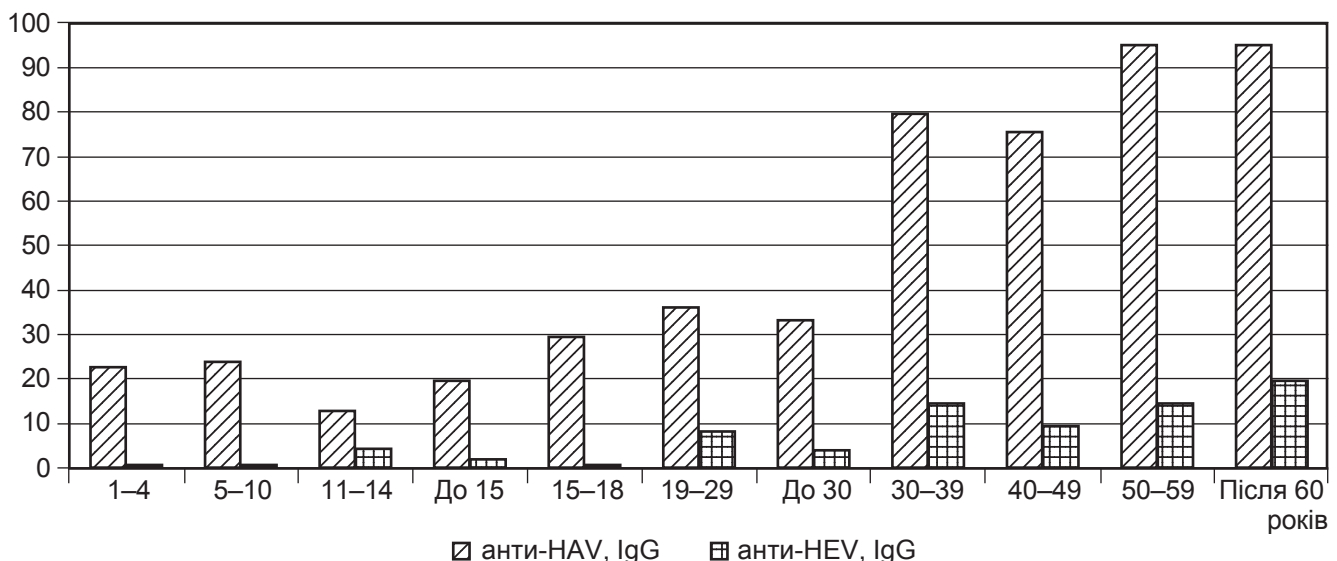


Рис. 2. Серопревалентність населення Одеської області до вірусів гепатитів А та Е у 2015 р.



води або харчовим шляхом, що і характеризує сьогодні епідемічний процес ГЕ на території України.

У відповідності з визначенням ВОЗ, ендемічність території щодо ВГЕ можна встановлювати за рівнем серопревалентності населення. В Одеській області встановлено низьку ендемічність ГЕ, серопревалентність дітей до 15 років становила 1,56 %, серед осіб до 30 років — 2,83 %. Тимчасом у серопозитивних осіб, в анамнезі яких не було синдрому жовтяниці, встановлено достатній рівень антитіл, що перевищував захисний. Так, у 12-річного підлітка він становив 149,66 мМО/мл при одночасній відсутності антитіл до ВГА. Із 14 дорослих осіб, у яких виявлені анти-ВГЕ, було 10 чоловіків і 4 жінки, що свідчить про більшу ураженість чоловічого населення до ВГЕ, пов'язану з професійною належністю. У 12 осіб (1 підліток, 10 чоловіків і 1 жінка) одночасно виявлені анти-ВГА.

Таким чином, у всіх серопозитивних осіб рівень антитіл до ВГЕ був у захисних титрах. У 80,0 % випадків (у 12 із 15) одночасно виявлено антитіла до ВГА, що залежало від соціального статусу (серед чоловіків: 3 робітники тваринницьких господарств, 2 — комунальних підприємств, 4 — безробітних, 1 — службовець) та місця проживання обстежених осіб (8 осіб проживає у сільській місцевості, 2 — у міській зоні).

## Висновки

1. За результатами порівняльного вивчення серопревалентності населення Одеської області щодо ВГА у 2004 р. та 2015 р. встановлено вірогідно нижчий рівень імунізації: дитячого населення до 10 років ( $t=5,43$ ;  $p<0,001$ ), до 15 років

( $t=6,65$ ;  $p<0,05$ ), дорослих осіб до 30 років ( $t=8,79$ ;  $p>0,01$ ), після 30 років ( $t=4,82$ ;  $p<0,05$ ).

2. Серед населення Одеської області з віком відбувається вірогідне зростання напруженості імунітету до ВГА ( $t=5,12$ ;  $p<0,001$ ), на що вказують результати вивчення як у 2004 (73,75 %), так і у 2015 р. (69,88 %), коли більшість із серопревалентних дорослих мали високий рівень анти-HAV IgG.

3. Результати вивчення серопревалентності населення Одеської області свідчать про те, що поряд з ВГА циркулює ВГЕ, у всіх випадках рівень антитіл до якого був у захисних титрах. Серед серопревалентних осіб переважали чоловіки, що пов'язано із професійною належністю. У 12 (80,0 %) із 15 серопозитивних осіб одночасно виявили антитіла до ВГА та ВГЕ, що залежало від їхнього соціального статусу та місця проживання.

5. Сероепідеміологічний контроль ГА є необхідною ланкою епідеміологічного нагляду, що дозволяє завчасно планувати цілеспрямовані профілактичні заходи, у тому числі з використанням засобів специфічної профілактики.

**Ключові слова:** серопревалентність, ендемічність, вірус гепатиту А.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту. 2016–2021. На пути к ликвидации вирусного гепатита. — ВОЗ, Женева, Швейцария. 2016. 56 с. URL: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA69/A69\\_32-ru.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-ru.pdf?ua=1&ua=1).

2. Seroepidemiology of hepatitis A in Korea: changes over the past 30 years / H. Lee, H. K. Cho, J. H. Kim, K. H. Kim. *J. Korean Med Sci.* 2011. № 26 (6). P. 791–796. doi: 10.3346/jkms.2011.26.6.791. [PMC free article].

3. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries / E. Fran-

co, C. Meleleo, L. Serino et al. *World J Hepatol.* 2012. Vol. 4 (3). P. 68–73. Published online 2012 Mar 27. doi:10.4254/wjh.v4.i3.68.

4. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита А / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, О. Н. Ершова и др. *Бюллетень. Вакцинация.* 2010. № 2. С. 42–49.

## REFERENCES

1. Global strategy of healthcare sector for viral hepatitis 2016–2021. At the way to viral hepatitis removal. WHO, Geneva, Switzerland, 2016. 56 p. URL: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA69/A69\\_32-ru.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-ru.pdf?ua=1&ua=1).

2. Lee H., Cho H.K., Kim J.H., Kim K.H. Seroepidemiology of hepatitis A in Korea: changes over the past 30 years. *J Korean Med Sci.* 2011; 26 (6): 791–796. doi: 10.3346/jkms.2011.26.6.791. [PMC free article].

3. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries / E. Franco, C. Meleleo, L. Serino et al. *World J Hepatol.* 2012; 4 (3): 68–73. Published online 2012 Mar 27. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.68.

4. Shakhgildyan I.V., Mikhaylov M.I., Yershova O.N. et al. Modern epidemiologic characteristics of hepatitis A. *Bulleten. Vaktsinatsiya* 2010; 2: 42–49.

Надійшла до редакції 14.11.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. М. І. Голубятніков,  
дата рецензії 20.11.2019





UDC 616.314-17-008.1-084-085

O. V. Goncharenko, N. O. Bas, N. A. Ivchenko,  
O. I. Aksinorska, I. V. Gerasimova

## FEATURES OF INFLUENCE OF NEW APGEL IN THE LOCAL THERAPY TISSUES OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH DISEASES OF ORAL MUCOSA

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

УДК 616.314-17-008.1-084-085

О. В. Гончаренко, Н. А. Бас, Н. А. Ивченко, О. И. Аксинорская, И. В. Герасимова  
ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НОВОГО АПИГЕЛЯ ПРИ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ТКАНЕЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В клинических обследованиях и биохимических исследованиях ротовой жидкости пациентов с заболеваниями слизистой оболочки определена эффективность использования гигиенического средства — апигеля на течение заболеваний по данным маркеров воспаления (белка и протеазы), бактериального обсеменения (уреазы), содержания свободнорадикального окисления липидов, за степенью дисбиоза, активностью лизоцима и антиоксидантной системы (каталазы, СОД) с положительным влиянием на неспецифическую резистентность ротовой полости в сравнении со стандартной терапией.

**Ключевые слова:** ротовая жидкость, воспаление, дисбиоз, ферменты, лизоцим.

UDC 616.314-17-008.1-084-085

O. V. Goncharenko, N. O. Bas, N. A. Ivchenko, O. I. Aksinorska, I. V. Gerasimova  
FEATURES OF INFLUENCE OF NEW APIGEL IN THE LOCAL THERAPY TISSUES OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH DISEASES OF ORAL MUCOSA

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

On the base of clinical observations and biochemical study of oral fluid in patients with diseases of oral mucous membrane the efficiency of use the hygienic agent — apigel is proved by decrease of the level of the markers of inflammation (protein and protease), bacterial insemiation (urease), inhibition of free-radical oxidation and the degree of dysbiosis, stimulate lysozyme secretion and activity of anti-oxidant system (catalase, SOD), has positive influence on nonspecific resistance in oral cavity in comparison with a standard therapy.

**Key words:** oral liquid, inflammation, disbiosis, enzymes, lysozyme.

Diseases of the oral mucosa (OM), periodontal disease occupy a leading place in the structure of dental diseases, to this day remain unresolved problem of dentistry, which is associated with the multifactorial origin of them.

The low efficacy of traditional therapy for OM and periodontal disease induces the search for new means and

methods of their treatment. Taking into account the pathogenesis of inflammatory diseases of OM, periodontal disease, prophylactic and therapy should be aimed at the restoration of impaired homeostasis of the oral cavity, the removal of local factors that initiate metabolic and immunological shifts in the oral fluid. Therefore, development and study of new means of lo-

cal therapy of OM lesions that possess anti-inflammatory, antibacterial, anti-edema, pain-relieving, hemostatic, wound healing properties, which will allow them to be used in cases of pathology periodontal diseases, ММОС, is an actual problem of modern dentistry.

The purpose of this work is evaluation of efficiency of local application of developed oral care gel in the combination therapy of the OM diseases.



## Materials and Methods of Research

42 persons (15–30 years old) had complex dental exam, and were divided into 3 groups. The basic group and group of comparison included 27 patients with the OM diseases. The diagnosis was established on the basis of objective examination, anamnesis, clinical, clinical and laboratory and biochemical examinations. In order to obtain objective results all examined patients in these groups were comparable by age, sex, disease course and level of injury. 15 patients had mechanical trauma of OM (8 patients with the chronic traumatic erythema, 7 — with the chronic traumatic erosion), 12 patients had toxic stomatitis as a result of mechanical, chemical-toxic irritation while using removable denture. The basic group included 14 patients, who were treated with local application of a new hygienic agent in the combination therapy — the gel on the basis of apiproducs and other biologically active matters [1] as applications, layer thickness 0.5–0.8 mm 2–3 times per a day during 5–7 days (depending on type and severity of inflammatory process). The group of comparison consisted of 13 patients with OM, which had a standard therapy, without application of gel. The group of control consisted of 15 persons of the same age without dental pathology. All examined patients had no serious concomitant diseases.

Efficiency of treatment was evaluated taking into account the common condition of patients, clinical and laboratory data. Therapy was evaluated by the next parameters: level of oral hygiene by dynamics of OHI-S (oral hygiene index); presence of inflammatory process by PMA index; bleeding by PBI (papilla

bleeding index) Muhlemann-Saxer index; pain severity by the visual-analog ten-point scale [2]. In the oral fluid sampled in fasting state [3] there was determined protein level by O. H. Lowry et al., total proteolytic activity (TPA) [4], malonic dialdehyde (MDA) concentration by tiobarbituric method [5], urease activity and dysbiosis level in oral cavity by fermentation method [6], activity of antioxidant defence by catalase (K) [7] and superoxide dismutase (SOD) activity [8] antioxidant-prooxidant index (API) in relation of K to MDA, lysozyme activity by bacteriologic technique [9].

The statistical analysis of obtained data was conducted with Student's t-test.

## Results of Research and Discussion

As a result of dental examination all patients were revealed clinical signs of the inflammatory diseases of OM. Clinical examination detected that all persons with injured OM had change in color of oral mucosa (hyper-

emia of different intensity — from slight reddening to bright red coloration). These changes were accompanied by edema in 25%, by burning and dry mouth in 50%; 3 (11.1%) patients had increase in *Candida* fungi. The application of apigel in the combination therapy of patients with the OM diseases improved basic clinical symptoms.

Gel applications with professional hygiene improved the oral hygiene level dramatically (Table 1). So, oral hygiene index decreased from  $2.56 \pm 0.14$  to  $0.15 \pm 0.03$ , i. e. 17 times after the administered treatment. In case of a standard therapy there was a rise of oral hygiene index: the index of hygiene decreased from  $2.42 \pm 0.16$  to  $0.53 \pm 0.05$  after the treatment, i. e. only 4.5 times.

The application of apigel resulted in reduction of gingival bleeding on average from  $2.92 \pm 0.09$  to  $0.76 \pm 0.04$ , in the group of comparison decrease is less pronounced — on average from  $2.74 \pm 0.11$  to  $1.25 \pm 0.14$ .

Stable subsided inflammation was confirmed by positive dy-

Table 1  
Dynamics of Clinical Signs of Oral Cavity in Patients at the Background of Administered Therapy

Data	Control group	Groups of patients			
		Basic group		Group of comparison	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Oral hygiene index OHI-S	$0.12 \pm 0.03$	$2.56 \pm 0.14$ P<0.05	$0.15 \pm 0.03$ P>0.05 P <sub>1</sub> <0.05	$2.46 \pm 0.16$ P<0.05	$0.53 \pm 0.05$ P<0.05 P <sub>1</sub> <0.05
PMA	$2.40 \pm 1.04$	$45.30 \pm 2.40$ P<0.05	$3.10 \pm 1.31$ P>0.05 P <sub>1</sub> <0.05	$43.25 \pm 1.65$ P<0.05	$9.10 \pm 1.28$ P<0.05 P <sub>1</sub> <0.05
Bleeding index PBI	$0.64 \pm 0.06$	$2.92 \pm 0.09$ P<0.05	$0.76 \pm 0.04$ P>0.05 P <sub>1</sub> <0.05	$2.74 \pm 0.11$ P<0.05	$1.25 \pm 0.14$ P<0.05 P <sub>1</sub> <0.05
Evaluation of pain severity by 10-point score	0	$7.10 \pm 0.20$ P<0.05	$1.68 \pm 0.11$ P<0.05 P <sub>1</sub> <0.05	$6.40 \pm 0.28$ P<0.05	$3.30 \pm 0.18$ P<0.05 P <sub>1</sub> <0.05

Note. P — statistical significance with the control group; P<sub>1</sub> — statistical significance with group "before treatment".



namics of PMA index in both groups of the OM patients, the more intensive anti-inflammatory reaction was observed in the basic group. By the end of treatment the PMA index in patients with common therapy fell down from  $43.25 \pm 1.65$  to  $9.10 \pm 1.28$ , while in basic group of patients — from  $45.3 \pm 2.4$  to  $3.10 \pm 1.31$ .

As the inflammatory diseases of OM are accompanied by pain, great attention was attached to the analysis of anaesthetic effect of the new hygienic agent. Pain severity in patients of the basic group on 3rd–5th day of apigel applications decreased on average from  $7.10 \pm 0.20$  to  $1.68 \pm 0.11$ . The patients of comparison group had pain relief from  $6.40 \pm 0.28$  to  $3.30 \pm 0.18$ , remaining at the same level up to 7th day of treatment.

The pronounced improvement of clinical symptoms in patients with the OM diseases in case of apigel applications is conditioned by its anti-inflammatory and anesthetic properties.

The conducted biochemical analysis of oral fluid in patients with the OM diseases revealed the increase of inflammation markers — TPA and MDA (1.6 and 2.2 times correspondingly). The local application of apigel in the combination therapy of these patients allowed to lower the TPA level in 7 days, level of protein and MDA came to the norm. The Table 2 demonstrates that the comparison group patients had higher indices which did not reach the norm.

Along with intensification of lipid peroxidation and inflammation in the oral cavity in case of the OM diseases there was a great rise in conditioned pathogenic and pathogenic bacterial flora, which is confirmed by growing activity of urease in the oral fluid. The level of this enzyme in the oral fluid of patients

**Influence of Combination Therapy on the Biochemical Indexes of Oral Fluid in Patients with Traumatic Injuries of Oral Mucosa**

Table 2

Data	Control (norm) p=15	Patients with OM diseases			
		Basic group		Group of comparison	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TPA, ncat/l	$1.74 \pm 0.20$	$2.87 \pm 0.38$ P<0.05	$1.82 \pm 0.28$ P>0.05 P <sub>1</sub> <0.05	$2.99 \pm 0.40$ P<0.05	$2.27 \pm 0.46$ P>0.05 P <sub>1</sub> >0.05
Level of protein, g/l	$1.68 \pm 0.06$	$2.19 \pm 0.10$ P<0.05	$1.84 \pm 0.08$ P<0.05 P <sub>1</sub> >0.05	$2.42 \pm 0.12$ P<0.05	$2.12 \pm 0.12$ P<0.05 P <sub>1</sub> >0.05
MDA, mcmol/l	$0.27 \pm 0.02$	$0.40 \pm 0.02$ P<0.05	$0.30 \pm 0.03$ P>0.05 P <sub>1</sub> <0.05	$0.46 \pm 0.05$ P<0.05	$0.40 \pm 0.03$ P<0.05 P <sub>1</sub> >0.05
Activity of catalase, mlcat/l	$0.42 \pm 0.06$	$0.28 \pm 0.03$ P<0.05	$0.38 \pm 0.02$ P>0.05 P <sub>1</sub> >0.05	$0.22 \pm 0.02$ P<0.05	$0.30 \pm 0.03$ P<0.05 P <sub>1</sub> <0.05
Activity of SOD, RU/l	$0.50 \pm 0.05$	$0.32 \pm 0.03$ P<0.05	$0.40 \pm 0.06$ P>0.05 P <sub>1</sub> <0.05	$0.28 \pm 0.03$ P<0.05	$0.38 \pm 0.04$ P>0.05 P <sub>1</sub> <0.05
API	1.55	0.70	1.26	0.48	0.75
Urease, mccat/l	$0.050 \pm 0.006$	$0.140 \pm 0.040$ P<0.05	$0.087 \pm 0.030$ P<0.05 P <sub>1</sub> <0.05	$0.154 \pm 0.040$ P<0.05	$0.120 \pm 0.040$ P<0.05 P <sub>1</sub> >0.05
Lysozyme, mcg/ml	$0.28 \pm 0.05$	$0.14 \pm 0.06$ P>0.05	$0.26 \pm 0.04$ P>0.05 P <sub>1</sub> >0.05	$0.16 \pm 0.03$ P>0.05	$0.20 \pm 0.04$ P>0.05 P <sub>1</sub> >0.05
Level of dysbiosis	0.17	1	0.33	0.96	0.60

Note: P — statistical significance with the control group; P<sub>1</sub> — statistical significance with group “before treatment”.

increased 3 times as much. Urease activity in patients who were administered standard therapy was at the definite high level as compared with the control group and exceeded the corresponding values in the basic group. During treatment in the basic group of patients the activity of urease fell down by 38%, in the group of comparison only by 22%, 3 times decrease of oral disbiosis level in the patients of the basic group, 1.6 times in the group of comparison, which proves antimicrobial local action of the new gel.

Growth of pathogenic bacterial flora in the oral cavity is connected with decrease of lys-

ozyme activity in case of the OM diseases. Prescription of gel for patients of the basic group contributed to rise of lysozyme activity up to the normal level, while it was only a tendency to rise in the group of comparison.

Analysis of oral fluid in patients with the OM diseases revealed significant decrease of basic enzymes activity of antioxidant defense: catalase on average by 66.6% and SOD — by 64%, correspondingly the antioxidant-prooxidant index decreased too. The local application of apigel, lowering inflammatory phenomena, activated AOS protective enzymes in the oral





fluid. Level of K and SOD activity in patients of the basic group rose by the end of treatment up to the norm, which proves antioxidant properties of the new gel. The activity of given enzymes had a less pronounced dynamics in the group of comparison.

So, the conducted examination revealed positive action of local application of the new oral care agent in the combination therapy of the OM diseases on the dynamics of clinical symptoms due to its anti-inflammatory and anesthetic properties. Biochemical analysis of oral fluid in patients with the OM diseases showed that the use of apigel prevents from growth of pathogenic bacterial flora, and rise in inflammation and lipid peroxidation, stimulates activity of lysozyme and enzymes of the antioxidant system, which improves nonspecific resistance in the oral cavity.

### Conclusions

1. Local application in the combination therapy of the new hygienic agent on the basis of apiproducs positively affects on dynamics of clinical symptoms of the OM diseases, improving oral hygienic condition, rendering antiinflammatory and anaesthetic action.

2. New apigel with OM diseases lowers level of inflammation and oral disbiosis, having an antimicrobial effect.

3. Use of developed hygienic agent increases nonspecific reactivity in the oral cavity due to antioxidant defence enzymes activation.

4. Obtained results prove gel application perspective during treatment of the OM diseases for improvement of rehabilitation and quality of life of patients.

**Ключові слова:** ротова дінина, запалення, дисбіоз, ферменти, лізоцим.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Kravchenko L.S. (patentee) Patent of Ukraine 119715 MPK (2017.01) A61K36/00, A61K36/00, A61K8/42. Gel "Apisan" for prophylaxis and treatment of traumatic defects of oral mucosa Bulletin, 19. 2017.

2. Golovko N. V., Babenko A. D. Evaluation of state of hygiene of oral cavity and parodontal tissues in patients suffering from chronic hypertrophic gingivitis against a background of treatment of non-removable technique. *Ukrainskyy stomatologichnyy almanakh*. 2010. № 1. P. 8–10.

3. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Rossakhanova L. N. Salivation in healthy persons of different age and in dental patients. *Visnyk stomatologii: Spets. Vypusk*. 2005. № 2. P. 7–8.

4. Barabash R. D., Levitskiy A. P. Casein-lytic and BAEE-esterase activity of saliva and salivary glands at rats in the postnatal ontogenesis. *Bulleten eksperimentalnoi biologii*. 1973. № 8. P. 65–67.

5. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoi kisloty* [Method of malonic dialdehyde detection with tiobarbituric acid]. Modern methods in biochemistry. Moscow: Medicine, 1977. P. 66–68.

6. Levitskiy A. P. *Fermentativnyi metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringa proprebiotikov. Metodicheskiye rekomendatsii* [Fermentation method of oral disbiosis detection for screening prorebiotics. Methodical recommendations]. Kiev, 2007. 20 p.

7. Korolyuk M. A., Ivanova D. I., Mayrova I. G. Method of catalase activity. *Laboratornoye delo*. 1988. № 1. P. 16–18.

8. Chevri S., Chaba I., Sekey I. Role of superoxide dismutase in oxidizing processes and method of its evaluation in biological material. *Laboratornoye delo*. 1985. № 11. P. 678–681.

9. Levitskiy A. P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa: KPOGT, 2005. 74 p.

### REFERENCES

1. Kravchenko L.S. (patentee) Patent of Ukraine 119715 MPK (2017.01) A61K36/00, A61K36/00, A61K8/42. Gel "Apisan" for prophylaxis and treatment of traumatic defects of oral mucosa Bulletin, 19. 2017.

2. Golovko N.V., Babenko A.D. Evaluation of state of hygiene of oral cavity and parodontal tissues in patients suffering from chronic hypertrophic gingivitis against a background

of treatment of non-removable technique. *Ukrainskyy stomatologichnyy almanakh* 2010; 1: 8–10.

3. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Rossakhanova L.N. Salivation in healthy persons of different age and in dental patients. *Visnyk stomatologii: Spets. Vypusk* 2005; 2: 7–8.

4. Barabash R.D., Levitskiy A.P. Casein-lytic and BAEE-esterase activity of saliva and salivary glands at rats in the postnatal ontogenesis. *Bulleten eksperimentalnoi biologii* 1973; 8: 65–67.

5. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoi kisloty* [Method of malonic dialdehyde detection with tiobarbituric acid]. Modern methods in biochemistry. Moscow, Medicine, 1977. p. 66–68.

6. Levitskiy A.P. *Fermentativnyi metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringa proprebiotikov. Metodicheskiye rekomendatsii* [Fermentation method of oral disbiosis detection for screening prorebiotics. Methodical recommendations]. Kiev, 2007. 20 p.

7. Korolyuk M.A., Ivanova D.I., Mayrova I.G. Method of catalase activity. *Laboratornoye delo* 1988; 1: 16–18.

8. Chevri S., Chaba I., Sekey I. Role of superoxide dismutase in oxidizing processes and method of its evaluation in biological material. *Laboratornoye delo* 1985; 11: 678–681.

9. Levitskiy A.P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KPOGT, 2005. 74 p.

Submitted 14.11.2019

Reviewer MD,

prof. R. S. Vastyanov,  
date of review 16.11.2019



О. Л. Золотухіна, В. А. Чумаченко, Ю. Г. Романова

## БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РОТОВОЇ РІДИНИ ТЮТЮНОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.316-06:616.314.17/.33-002]-056.83-074/-078

Е. Л. Золотухина, В. А. Чумаченко, Ю. Г. Романова

### БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ТАБАКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКО- ГО ГИПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТА

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В результате проведенного исследования установлено, что более тяжелые нарушения гомеостаза полости рта наблюдаются у пациентов с коморбидной патологией (хронический генерализованный пародонтит, хронический гиперацидный гастрит) на фоне фактора риска — табаконезависимости в течение 10 лет: усиливаются процессы ПОЛ на фоне угнетения антиоксидантной системы защиты, отмечается повышение степени дисбиоза полости рта. Следовательно, можно сделать вывод, что проблема исследования этиопатогенеза хронических воспалительных заболеваний пародонта при коморбидности патологии желудочно-кишечного тракта на фоне табачной зависимости требует большей конкретизации и дальнейших исследований. Полученные результаты исследования дают возможность разработки новых эффективных методов лечения и профилактики заболеваний пародонта при данных условиях, направленных на улучшение гомеостаза, антиоксидантной защиты и местного иммунитета тканей ротовой полости.

**Ключевые слова:** пародонтит, гастрит, курение, ротовая жидкость.

UDC 616.316-06:616.314.17/.33-002]-056.83-074/-078

O. L. Zolotukhina, V. A. Chumachenko, Yu. G. Romanova

### BIOCHEMICAL ORAL LIQUID MARKERS OF SMOKERS WITH INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES IN THE COURSE OF CHRONIC HYPERACID GASTRITIS

*The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

**Introduction.** Our analysis of scientific data has showed that the problem of studying the etio-pathogenesis of chronic inflammatory periodontal diseases with comorbidity of the gastrointestinal tract pathology in the course of tobacco smoking requires more specificity and further research.

**Objective.** To evaluate the levels of biochemical oral fluid markers of smokers with inflammatory periodontal diseases in the course of chronic hyperacid gastritis.

**Materials and methods.** We examined 90 patients (men and women) aged 25 to 44 years, who were divided into 3 groups. The first group (main group) consisted of 48 smoking patients with chronic generalized periodontitis of the initial-I, I stage in the course of chronic hyperacid gastritis. Smoking experience in the main group was more than 10 years, the number of cigarettes smoked from 15 to 25 per day. The second group (comparison group) consisted of 22 patients with chronic generalized periodontitis of the initial stage-I, I stage in the course of chronic hyperacid gastritis without a bad habit. The control group consisted of 20 healthy individuals. To evaluate lipid peroxidation processes, the levels of malondialdehyde and diene conjugates were determined. The state of antioxidant protection was studied by catalase and superoxide dismutase activity levels. The antioxidant-prooxidant index was calculated by catalase activity and the malondialdehyde concentration. The activity of the urease enzyme was determined as a marker of the oral cavity microbial contamination. The level of nonspecific immunity was assessed by lysozyme activity. The degree of dysbiosis was calculated by urease and lysozyme activity. The activity of the elastase enzyme was determined as an indicator of inflammation and destruction of the periodontal tissues.

**Results.** The study revealed that the values of all oral fluid biochemical markers in patients of the main group were significantly different from those in the comparison group and control group: the activity of catalase, lysozyme and the value of the antioxidant-prooxidant index were significantly lower, the concentration of malondialdehyde, diene conjugates, superoxide dismutase, the activity of urease and elastase, the degree of dysbiosis is much higher, which indicates more pronounced violations of oral homeostasis.

**Conclusion.** Our research discovered that the more severe changes of the oral homeostasis of the main group patients compared with the comparison group are due to the course of comorbid pathology (chronic generalized periodontitis, chronic hyperacid gastritis and tobacco smoking for 10 years), which worsened the course of the pathological process both in the oral cavity and in the gastrointestinal tract.

**Key words:** periodontitis, gastritis, smoking, oral liquid.



Сьогодні питання запальних захворювань тканин пародонта є найбільш актуальними. Серед них наша увага прикута саме до хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП), який пов'язаний зі шкідливими звичками і супровідними захворюваннями. Розглядаючи пародонтит на сучасному рівні, можна стверджувати, що запальні захворювання пародонта та внутрішніх органів — це негативна коморбідність, яка ускладнює перебіг як основного, так і супровідного захворювання [1].

Патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) має прояви у порожнині рота та часто супроводжується захворюваннями тканин пародонта, слизової оболонки порожнини рота, слинних залоз, каріозними і некаріозними ураженнями зубів. Це можна пояснити анатомо-фізіологічною, нейрогуморальною спільністю тканин порожнини рота і ШКТ [2]. Найпоширенішою патологією ШКТ у людей середнього віку є хронічний гіперацидний гастрит (ХГГ), який супроводжується підвищеною секрецією шлункового соку [3].

Відомо, що патологія шлунка та дванадцятипалої кишки частіше розвивається у курців порівняно з некурцями. Це можна пояснити тим, що тютюнопаління викликає дисбаланс шлункової секреції, порушує пілоричну активність, знижує секрецію бікарбонату підшлунковою залозою та перешкоджає загоєнню виразок [4]. При поєднанні факторів ризику та супровідної патології тканини пародонта зазнають більш значного негативного впливу, що може проявлятися у затяжному запальному процесі, рецидивному характері, обтяженні перебігу, резистентності до лікування [5].

У своїй роботі ми вирішили розглядати обидва патологічні стани та їхній вплив на тканини пародонта одночасно, спираючись на рівні біохімічних маркерів ротової рідини.

**Мета роботи:** оцінити рівні біохімічних маркерів ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту.

### **Матеріали та методи дослідження**

Було проведено обстеження 90 пацієнтів (чоловіків і жінок) віком від 25 до 44 років, розподілених на групи залежно від наявності патології порожнини рота (ХГП), супровідної патології шлунка (ХГГ) та шкідливої звички (тютюнопаління). Перша група (основна) — це 48 пацієнтів, хворих на ХГП початкової-І, І стадії на тлі ХГГ та хронічного тютюнопаління. Стаж тютюнопаління в основній групі становив більш ніж 10 років, кількість викурених цигарок від 15 до 25 на добу. Друга група (порівняння) складалася з 22 пацієнтів, хворих на ХГП початкової-І, І стадії на тлі супровідного ХГГ без шкідливої звички. Контрольна група — 20 здорових осіб, які не мали в анамнезі патології порожнини рота, супровідних соматичних захворювань і шкідливих звичок.

Усі пацієнти основної групи та групи порівняння мали підтвердження діагнозу супровідної патології (ХГГ) у лікаря-гастроентеролога. Діагноз хронічного гастриту підтверджено за допомогою відеофіброгастроскопії (апарат "Olympus" GIF-160) та біопсії. Обстеження проводили до лікування. Діагноз ХГП встановлювали на підставі зібраних даних анамнезу, клінічного обстеження,

рентгенографії, визначення гігієнічних і пародонтальних індексів відповідно до систематики хвороб пародонта Н. Ф. Данилевського (1994) [6].

Дослідження проведені з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участі людини», затверджених Гельсінської декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996) та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., за добровільною інформованою згодою пацієнта.

Для проведення біохімічних досліджень ротову рідину в усіх пацієнтів брали натще, після полоскання ротової порожнини дистильованою водою за методикою А. П. Левицького [7].

Для оцінки інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали рівень вторинних продуктів ліпопероксидації: малонового діальдегіду (МДА) за методом І. Д. Стальної, Т. Г. Гарішвілі (1977) за допомогою 2-тіобарбітурової кислоти, принцип методу заснований на утворенні забарвленого триметилового комплексу [8]; дієнових кон'югатів (ДК) за методом І. Д. Стальної (1977), модифікованою методикою з урахуванням молярного коефіцієнта екстинкції [9].

Стан антиоксидантного захисту вивчали за рівнями активності ферментів каталази за методом М. А. Корольок і співавт. (1988), який базується на здатності пероксиду водню утворювати з солями молібдату стійкий забарвлений комплекс [10], та супероксиддисмутази (СОД) за методом В. А. Костюка і співавт. (1990), принцип методу заснований на реакції окиснення кверцетину





[11]. За співвідношенням активностей каталази і концентрації МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [12].

Як маркер мікробного обсіменіння ротової порожнини визначали активність уреазі — ферменту, який продукується патогенною мікрофлорою. Принцип методу ґрунтується на здатності уреазі розщеплювати сечовину з утворенням аміаку, який кількісно визначається за допомогою реактиву Несслера [13]. Рівень неспецифічного імунітету оцінювали за активністю лізоциму спектрофотометричним методом Горіна (1971) у модифікації А. П. Левицького і О. О. Жигіної (1974) за швидкістю просвітлення суспензії *M. lysodeikticus* [14]. За співвідношенням відносних активностей уреазі і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методикою А. П. Левицького [15].

Як показник запалення та деструкції тканин ротової порожнини визначали активність ферменту еластази за ступенем гідролізу синтетичного субстрату за методами L. Visser, E. R. Blout (1972); А. П. Левицького, А. В. Стефанова (2002) [16].

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмних пакетів Microsoft Excel XP, Statistica 6.0. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних значень (M) і середньої похибки ( $\pm m$ ). Розбіжності результатів вважали статистично вірогідними за значенням  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами визначення рівнів біохімічних маркерів ротової рідини в групах дослідження видно, що тютюнозалежні пацієнти із ХГП і супро-

відним ХГГ мали більш виражені порушення гомеостазу ротової порожнини порівняно з пацієнтами з даною патологією без шкідливих звичок і найгірші показники у порівнянні з контрольною групою (табл. 1).

У пацієнтів групи порівняння щодо контрольної групи вірогідно зростають рівні МДА на 30,4 %, що вказує на активацію процесів ПОЛ і ДК на 45,3 %. Зумовлено це, мабуть, хронічним перебігом патологічного процесу в ротовій порожнині через ХГП, за якого вміст ДК залишається підвищеним унаслідок можливого прогресування за відсутності належного профілактичного лікування; рівні ферментів уреазі у 2,1 разу й еластази у 1,5 рази, що вказує на зростання мікробного обсіменіння ротової порожнини і посилення процесів запалення та деструкції тканин пародонта відповідно; рівень СОД на 54,6 %, що свідчить про активацію компенсаторних механізмів у відповідь на гіперактивацію процесів ПОЛ при початковій-І, І стадії розвитку запальних процесів у пародонті.

Також у даних пацієнтів зростає ступінь дисбіозу порожнини рота у 2,8 разу і, навпаки,

активність лізоциму на тлі дисбіозу знижується на 22,9 %. Рівень антиоксидантної системи захисту послаблюється за рахунок зниження рівня ферменту каталази на 23,7 %, що віддзеркалюється у зниженні рівня АПІ на 43,2 % — показника, який відображає баланс між захисним ферментом ротової рідини каталазою та МДА, що є основним продуктом при активації системи ПОЛ. Це зумовлює порушення захисної функції тканин пародонта та слизової оболонки ротової порожнини, зокрема проти бактеріальних агентів, та обтяжує перебіг запальних процесів пародонта.

Слід також наголосити, що значення всіх біохімічних маркерів ротової рідини у пацієнтів основної групи вірогідно відрізнялися від показників у групі порівняння: активність каталази, лізоциму та значення АПІ були значно нижчими (на 32,6, 42,6 і 50,9 % відповідно), вміст МДА, ДК, СОД (на 38, 46,2 і 36,7 % відповідно), активність уреазі (на 47,5 %) та еластази (на 72,8 %), ступінь дисбіозу (у 2,6 разу) — значно вищими, що свідчить про більш виражені порушення гомеостазу ротової порожнини і потребує особливого

Таблиця 1

#### Біохімічні маркери ротової рідини пацієнтів досліджуваних груп, M $\pm$ m

Показник	Контрольна група, n=20	Група порівняння, n=22	Основна група, n=48
Каталаза, мккат/л	0,173 $\pm$ 0,004	0,132 $\pm$ 0,002*	0,089 $\pm$ 0,001*#
Уреаза, мккат/л	0,056 $\pm$ 0,004	0,118 $\pm$ 0,002*	0,174 $\pm$ 0,001*#
МДА, мкмоль/л	0,125 $\pm$ 0,004	0,163 $\pm$ 0,002*	0,225 $\pm$ 0,002*#
АПІ	1,423 $\pm$ 0,073	0,809 $\pm$ 0,006*	0,397 $\pm$ 0,002*#
Лізоцим, Од/мл	0,140 $\pm$ 0,001	0,108 $\pm$ 0,002*	0,062 $\pm$ 0,001*#
СОД, ум. од.	0,374 $\pm$ 0,011	0,578 $\pm$ 0,018*	0,790 $\pm$ 0,006*#
Еластаза, мккат/л	0,319 $\pm$ 0,026	0,478 $\pm$ 0,009*	0,826 $\pm$ 0,011*#
ДК, мкмоль/л	6,154 $\pm$ 0,063	8,939 $\pm$ 0,115*	13,069 $\pm$ 0,127*#
Ступінь дисбіозу	0,993 $\pm$ 0,069	2,767 $\pm$ 0,072	7,117 $\pm$ 0,235

Примітка. \* — вірогідно порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); # — вірогідно порівняно з групою порівняння ( $p < 0,05$ ).





підходу до призначення лікувальних і профілактичних заходів.

## Висновки

Спираючись на дані нашого дослідження, можна стверджувати, що більш тяжкі зміни гомеостазу ротової порожнини у пацієнтів основної групи, порівняно з групою порівняння, зумовлені перебігом коморбідної патології (ХГП, ХГГ і тютюнова залежність протягом 10 років), яка погіршувала перебіг патологічного процесу як у ротовій порожнині, так і у ШКТ хворих, що віддзеркалювалось у порушенні стану ротової рідини.

Отримані результати дослідження біохімічних маркерів ротової порожнини пацієнтів з ХГП на тлі коморбідності факторів ризику — соматичної патології ШКТ і тютюнопаління, дають можливість розробки за даних умов нових ефективних методів лікування та профілактики захворювань пародонта, спрямованих на покращання гомеостазу, антиоксидантного захисту й місцевого імунітету тканин ротової порожнини.

**Ключові слова:** пародонтит, гастрит, тютюнопаління, ротова рідина.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гончарук Л. В., Косенко К. Н., Гончарук С. Ф. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии. *Современная стоматология*. 2011. № 1. С. 37–40.
2. Цимбалитов А. В. Патологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта. *Стоматология для всех*. 2005. № 1. С. 28–34.
3. Манащук Н. В., Чорний Н. В., Шманко В. В. Взаемозв'язок патології пародонта та патології шлунково-кишкового тракту. *Клінічна стоматологія*. 2011. Т. 1, № 2. С. 23–27.
4. Голубь А. А., Чемикосова Т. С., Гуляева О. А. Влияние курения и наличия соматической патологии на состояние слизистой оболочки полости рта. *Пародонтология*. 2011. Т. 16, № 3. С. 66–69.
5. Матвійчук Х. Б. Пародонтальный статус у хворих на виразкову хворобу

бу шлунка і дванадцятипалої кишки. *Актуальні питання стоматології сьогодні*. 2010. № 1. С. 11–12.

6. Данилевский Н. Ф., Борисенко А. В. Заболевания пародонта. Киев: Здоров'я, 2000. 462 с.

7. Лечебно-профилактические зубные эликсиры / под ред. А. П. Левицкого. Одесса: КП ОГТ, 2010. 246 с.

8. Стальная И. Д., Гаршвили Г. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. Москва: Медицина, 1977. С. 57–59.

9. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот. *Современные методы в биохимии*. Москва: Медицина, 1977. С. 64–65.

10. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–18.

11. Костюк В. А., Попович А. И. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990. № 2. С. 88–91.

12. Левицкий А. П., Денга О. В., Макаренко О. А. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации. Одесса, 2010. 16 с.

13. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская и др. Киев: ГФЦ, 2007. 26 с.

14. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ, 2005. 74 с.

15. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин: пат. на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48 / Левицкий А. П., Денга О. В., Селиванская І. О. та ін.; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

16. Левицкий А. П., Стефанов А. В. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов. Киев: ГФЦ, 2002. 15 с.

## REFERENCES

1. Goncharuk L.V., Kosenko K.N., Goncharuk S.F. The relationship of inflammatory periodontal diseases and somatic pathology. *Sovremennaya stomatologiya* 2011; 1: 37-40.
2. Tsimbalistov A.V. Pathophysiological aspects of the development of combined pathology of the oral cavity and gastrointestinal tract. *Stomatologiya dlya vseh* 2005; 1: 28-34.
3. Manashchuk N.V., Chorniy N.V., Shmanko V.V. Relationship between periodontal pathology and gastrointestinal pathology. *Klinichna stomatologiya* 2011; 1/2: 23-27.
4. Golub A.A., Chemikosova T.S., Gulyaeva O.A. The effect of smoking and the presence of somatic pathology on the condition of the oral mucosa.

*Parodontologiya*. 2011; 16 (3): 66-69.

5. Matviychuk Kh.B. Periodontal status in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum. *Aktualni pytannya stomatologiyi siyogodennya* 2010; 1: 11-2.

6. Danilevsky N.F., Borisenko A.V. *Zabolevaniya parodonta* [Periodontal Disease]. Kiev: Health, 2000. 462 p.

7. Levitsky A.P. (ed.) *Lechebno-profilakticheskie zubnye eliksiry* [The therapeutic and preventive dental waters]: the manual. Odessa, KP OGT, 2010: 246.

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

9. Stalnaya I.D. *Metod opredeleniya dienovoy konyugatsii nenasasyshchennykh zhirnykh kislot* [Method for the determination of diene conjugation of unsaturated fatty acids]. Moskva, Meditsina, 1977: 64-65.

10. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. Method for determining the activity of catalase. *Laboratornoye delo* 1988; 1: 16-8.

11. Kostyuk V.A., Popovich A.I. A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the oxidation reaction of quercetin. *Voprosy meditsinskoy khimii* 1990; 2: 88-91.

12. 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.

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

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

15. Levytskyi A.P., Denga O.V., Selivanska I.O. et al. A method of assessing the degree of dysbiosis (dysbiosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine № 43140, МПК (2009) G01N 33/48 № u200815092; appl. 26.12.2008, publ. 10.08.2009. Bull. Number 15.

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

Надійшла до редакції 18.10.2019  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. Н. Горохівський,  
дата рецензії 01.11.2019



А. А. Капустянська, Н. В. Моїсєєва, О. Г. Шумейко, М. А. Румянцева

## ПРАКТИЧНЕ ВЕДЕННЯ СУПРОВІДНИХ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

УДК 616.24-002-08

А. А. Капустянская, Н. В. Моисеева, А. Г. Шумейко, М. А. Румянцева  
ПРАКТИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина*

Лечение соматоформных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является актуальным и должно проводиться в соответствии с международными рекомендациями. Выбор антидепрессанта должен быть безопасным и эффективным даже при комплексных паттернах коморбидности. Это позволит использовать патогенетический подход к обеспечению помощи данным больным. Пароксетин — наиболее эффективный и безопасный антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Целью работы было проведение комплексной оценки воздействия пароксетина на уровень соматоформных расстройств при обострении ХОБЛ тяжелой степени течения (группа D) у женщин. При синхронизации стандартной терапии соматоформных расстройств у пациенток с обострением ХОБЛ тяжелой степени отметили эффективное воздействие на каскад патологических поражений. Результаты проведенных исследований позволяют достичь консенсуса относительно менеджмента лечения и рекомендовать как дополнение к базисной терапии прием пароксетина для замедления прогрессирования соматоформных расстройств.

**Ключевые слова:** соматоформные расстройства, хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, пароксетин.

UDC 616.24-002-08

А. А. Kapustyanska, N. V. Moisyeyeva, O. G. Shumeiko, M. A. Rummyantseva  
PRACTICAL MANAGEMENT OF RELATED SOMATOFORMAL DISORDERS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava, Ukraine*

Treatment of somatoform disorders in patients with COPD, as well as treatment of COPD in patients with somatic disorders, is relevant and should be carried out in accordance with international recommendations. The choice of antidepressant should be safe and effective even with complex comorbidity patterns. This will allow using a pathogenetic approach to provide assistance to these patients. Paroxetine is the most effective and safe antidepressant group of selective serotonin reuptake inhibitors.

The aim of the work was to conduct a comprehensive assessment of the effects of paroxetine on the level of somatoform disorders during exacerbation of severe COPD (group D) in women. The study included 53 patients with severe COPD, which was confirmed by instrumental research methods. The patients were divided into 2 groups. Patients of the first group (n=21) — (52.5±0.8) years old were prescribed basic exacerbation therapy. Patients of the second group (n=22) — (57.9±0.4) years old, in addition to the basic therapy of exacerbation, was prescribed paroxetine for 14 days, 1 tablet (0.20 g) 1 time per day. During the analysis of the COPD exacerbations treatment results with the basic treatment and paroxetine showed that the clinical effect was obtained in both groups. But, the severity of the treatment of exacerbation was observed in patients who additionally received paroxetine. The initial values of the indicators in the comparison groups were identical, and upon completion of inpatient treatment, a more pronounced improvement was achieved in patients who were prescribed combination therapy. When synchronizing the standard therapy of somatoform disorders in patients with acute exacerbation of severe COPD, an effect on a cascade of pathological lesions was noted. The results of the conducted studies allow us to recommend paroxetine taking as an addition to basic therapy to slow the progression of the somatoform disorders.

**Key words:** somatoform disorders, chronic obstructive pulmonary disease, treatment, paroxetine.

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією УМСА «Фарма-

кологічне дослідження біологічно активних речовин та лікарських засобів для корекції порушень гомеостазу різної етіології», № державної реєстрації 0117u004681.

У сучасному світі соматоформні розлади є великим тягарем для системи охорони здоров'я у глобальному масштабі через свій руйнівний вплив.

Затяжні радикальні політичні та економічні зміни, бойові дії в різних регіонах, загроза



терористичних актів — очевидні причини зростання випадків соматоформних розладів у нашому суспільстві [1]. В останньому перегляді «Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ)», GOLD, перегляд 2017, проблемам коморбідності приділено значну увагу, підкреслюється вагомий внесок супровідної патології у загальну тяжкість основного захворювання. Соматоформні розлади — одна з найчастіших коморбідних патологій у хворих з хронічними захворюваннями легень [2; 7; 10].

Частота виникнення симптоматики соматоформних розладів, за даними різних джерел, становить від 25,0 до 90,0 %, а поширеність їх у пацієнтів з соматичними захворюваннями доходить до 24,2 % [3; 9; 11].

Згідно з джерелами літератури, поширеність психопатологічних розладів при ХОЗЛ дуже неоднорідна. Етіопатогенетично ХОЗЛ і соматоформні розлади мають спільні сприятливі фактори [4; 5].

Лікування соматоформних розладів у пацієнтів з ХОЗЛ, як і лікування ХОЗЛ у пацієнтів з соматизованими розладами, має проводитись у відповідності з уніфікованими міжнародними рекомендаціями. Вибір антидепресанту повинен бути безпечним і ефективним навіть при комплексних патернах коморбідності. З аналізу літератури випливає необхідність пошуку специфічної лікувальної тактики соматоформних розладів при ХОЗЛ [6]. Це дозволить використовувати патогенетичний підхід до забезпечення допомоги даним хворим. Переважна більшість як вітчизняних, так й іноземних дослідників сходяться на дум-

ці про високу ефективність і безпечність антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, відсутність побічних ефектів з боку респіраторної системи та небажаних взаємодій з препаратами для лікування основного захворювання [8; 10]. Серед сучасних антидепресантів великий інтерес становить пароксетин.

**Мета роботи** — проведення комплексної оцінки впливу пароксетину на рівень соматоформних розладів при загостренні ХОЗЛ тяжкого ступеня перебігу у жінок.

#### **Матеріали та методи дослідження**

У дослідження включено 53 пацієнтки з ХОЗЛ тяжкого ступеня перебігу (група D), що підтверджувалось інструментальними методами. При госпіталізації до стаціонару пацієнток поділили на дві групи. Пацієнткам 1-ї групи (n=21) віком (52,5±0,8) року проводилася базисна терапія загострення. Пацієнтки 2-ї групи (n=22) віком (57,9±0,4) року, крім базисної терапії загострення, отримували пароксетин протягом 14 днів по 1 таблетці (0,20 г) 1 раз на добу. Усі пацієнти перебували на обстеженні та стаціонарному лікуванні останні три роки у КП «Перша міська клінічна лікарня ПМР».

Усім хворим у перший день госпіталізації та на 12–14-й день лікування проводилася крокова проба відповідно до стандартного протоколу, кистьовим динамометром CAMRY EH101 вимірювали динамометрію м'язової сили і проводили розрахунок показників процентного відношення м'язової сили до маси тіла. Також вимірювали силу дихальних м'язів за максимальним експіраторним тиском на рівні ротової

порожнини з використанням приладу Micro RPM (Respiratory Pressure Meter), дані враховувалися в паскалях.

Для оцінки рівня соматоформних розладів використовували опитувальник HADS і самоопитувальник депресії CES-D. Тяжкість стану пацієнта оцінювали за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) [6]. У пацієнток визначали психологічний статус у день надходження і при виписуванні. Тривалість лікування зумовлена тим, що саме цього терміну було досить для купірування проявів загострення ХОЗЛ.

Статистичні розрахунки виконувалися з використанням пакета програм "STATISTICA for Windows 8.0". Дані представлені у вигляді медіани (Me) і квартильного розмаху [Q1 : Q2] (процентиліа — 25 і 75); а також у вигляді середнього значення (M) і помилки середнього значення (m). Застосовані непараметричні методи статистичного аналізу. Для порівняння кількісних показників у незв'язаних групах використовувався критерій Манна — Уїтні, у залежних — критерій Вілкоксона.

Для порівняння частот бінарних ознак у двох незв'язаних групах застосовувався критерій Фішера; у випадках, коли частоти були менш 10, — критерій  $\chi^2$  з поправкою Йетса. Аналіз зв'язку двох ознак проводився методом Спірмена. Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної достовірності менше 0,05.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Оцінка результатів лікування загострень ХОЗЛ із застосуванням базисного лікування і з включенням пароксетину показала, що клінічний ефект





був отриманий в обох групах хворих. Проте вираженість ефективності лікування загострення відзначалась у пацієнток, які додатково отримували пароксетин. Початкові значення показників у групах порівняння були ідентичними, а по завершенні стаціонарного лікування більш вираженого покращання було досягнуто у пацієнток, які перебували на комбінованій терапії.

Доповнення до базисної терапії лікування загострень ХОЗЛ пароксетину приводило до позитивного клінічного ефекту, що підтверджувало збільшення сили скелетної та дихальної мускулатури, зростання показників вентиляції легень, підвищення толерантності до фізичних навантажень, збільшення сатурації крові киснем, зниження темпу серцевих скорочень і частоти дихання. Так, показник «функціональна життєва ємність легень» (ФЖЄЛ) у пацієнток 1-ї групи становив 50,53 %, а після лікування достовірно знизився до 48,42 % ( $p < 0,05$ ). Тим же часом у 2-й групі цей показник до лікування був 55,75 %, а після лікування — 58,23 % ( $p < 0,05$ ). Показник ОФВ1 у 1-й групі після лікування становив 33,06 %, а у 2-й групі — 39,34 % ( $p < 0,05$ ).

При проведенні 6-хвилинного крокового тесту одержано такі результати: відстань, пройдена хворими 1-ї групи до лікування, — 328 м, після лікування — 376 м ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 326 м, після лікування — 418 м ( $p < 0,05$ ); ЧСС за 1 хв після тесту у хворих 1-ї групи до лікування 132 уд./хв, після лікування — 93 уд./хв ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 120 уд./хв, після лікування — 82 уд./хв ( $p < 0,05$ ); ЧДР за 1 хв до проведення тесту у хворих 1-ї групи до лікування 24, після лікування — 20 ( $p <$

$< 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 26, після лікування — 16 ( $p < 0,05$ ); ЧДР за 1 хв після тесту у хворих 1-ї групи до лікування 28, після лікування — 20 ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 29, після лікування — 21 ( $p < 0,05$ ); показник  $SpO_2$  до тесту у хворих 1-ї групи до лікування 96 %, після лікування — 98 % ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 96 %, після лікування — 99 % ( $p < 0,05$ ); показник  $SpO_2$  після проведення тесту у хворих 1-ї групи до лікування 94 %, після лікування — 98 % ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 94 %, після лікування — 99 % ( $p < 0,05$ ); показник динамометрії правої кисті у хворих 1-ї групи до лікування 37 кг, після лікування — 38 кг ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 37 кг, після лікування — 45 кг ( $p < 0,05$ ); показник динамометрії лівої кисті у хворих 1-ї групи до лікування 35 кг, після лікування — 37 кг ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 35 кг, після лікування — 40 кг ( $p < 0,05$ ); показник станової динамометрії у хворих 1-ї групи до лікування 55 кг, після лікування — 70 кг ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 55 кг, після лікування — 92 кг ( $p < 0,05$ ); показник експіраторного тиску на рівні ротової порожнини у хворих 1-ї групи до лікування 6,0 Па, після лікування — 6,9 Па ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи до лікування 6,15 Па, після лікування — 7,79 Па ( $p < 0,05$ ).

У групі комбінованого лікування з призначенням пароксетину було зафіксовано позитивну зміну психологічного статусу хворих, що відмічалось в зниженні проявів соматоформних розладів за шкалами спеціалізованих опитувальників. До початку лікування порівнювані дані були ідентичними, що підтверджувалося відсутністю статистично достовірних відмінностей між ними ( $p > 0,05$ ).

Аналіз показників психологічного статусу пацієнток показав зміни за шкалою HADS: тривога у 1-й групі до лікування ( $7,0 \pm 0,9$ ) бала, після лікування — ( $6,9 \pm 0,4$ ) бала ( $p < 0,05$ ), у 2-й групі до лікування ( $7,5 \pm 0,8$ ) бала, після лікування — ( $5,8 \pm 0,5$ ) бала ( $p < 0,05$ ), депресія у 1-й групі до лікування ( $7,6 \pm 0,3$ ) бала, після лікування — ( $6,0 \pm 0,8$ ) бала ( $p < 0,05$ ), у 2-й групі до лікування ( $7,7 \pm 0,4$ ) бала, після лікування — ( $5,4 \pm 0,5$ ) бала ( $p < 0,05$ ). Дані, отримані при вивченні депресії (опитувальник CES-D) такі: 1-ша група до лікування ( $18,0 \pm 0,7$ ) бала, після лікування — ( $16,5 \pm 0,2$ ) бала ( $p < 0,05$ ); 2-га група до лікування ( $19,9 \pm 0,9$ ) бала, після лікування — ( $15,2 \pm 0,2$ ) бала ( $p < 0,05$ ).

Позитивний вплив пароксетину при соматоформних розладах досягається шляхом поліпшення психічного статусу хворих завдяки підвищенню толерантності до психогенних ризиків виникнення соматичних ознак патології внутрішніх органів.

Позитивна динаміка показників зовнішнього дихання, зокрема, пов'язана з підвищенням фізичних даних діафрагмального дихання, яке у пацієнтів з ХОЗЛ є єдиним механізмом ефективного вдиху через виражену емфізему на фоні неможливості грудної клітки до збільшення об'єму. Посилення експіраторного тиску в ротовій порожнині свідчить про поліпшення функції дихання, яка пов'язана з дихальною мускулатурою.

Взаємозв'язок психосоматичного статусу, функції зовнішнього дихання з фізичним станом характеризує показники високого рівня кореляції між психометричними даними депресії та тривоги, отримані до лікування, з основними клініч-





ними проявами ХОЗЛ, а також з ОФВ1 ( $r=-0,72$ ;  $p<0,05$ ), з відстанню, яку хворий долає за 6-хвилинний кроковий тест ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ); із сатурацією кисню після 6-хвилинного крокового тесту ( $r=-0,77$ ;  $p<0,05$ ); з експіраторним тиском у ротовій порожнині ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, пароксетин є обґрунтованим вибором у комплексному лікуванні соматоформних розладів у пацієнток з ХОЗЛ. Згідно з даними доказової медицини, препарат демонструє високу ефективність і сприятливий профіль безпеки, є одним із найбільш перспективних засобів, що має ключове значення при лікуванні поєднаної патології.

## Висновки

1. При загостренні ХОЗЛ тяжкого ступеня перебігу рівень соматоформних розладів у пацієнток корелює з тяжкістю основних критеріїв: ОФВ1, дистанцією, яку хвора долає за 6-хвилинний кроковий тест, сатурацією кисню після 6-хвилинного крокового тесту, експіраторним тиском у ротовій порожнині.

2. Результати проведених досліджень дозволяють досягти консенсусу щодо менеджменту лікування та рекомендувати як доповнення до базисної терапії прийом пароксетину для уповільнення прогресування соматоформних розладів.

**Ключові слова:** соматоформні розлади, хронічна обструктивна хвороба легень, лікування, пароксетин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Korrekciya trevogi i depressii u pacientov pri obostrenii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih / G. E. Chernogoryuk, A. Yu. Fisenko, E. P. Roslyakova et al. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014. № 6. P. 35–39. [in Russian]

2. Fisun Yu. O., Zhivotovs'ka L. V., Fisun S. Yu. Migren' i depresiya: komorbidnist' patologii, klinichnij perebig i likuvannya. *Zhurnal neurologii im. B. M. Man'kovs'kogo*. 2013. № 1 (2). P. 110–113. [in Ukraine]

3. Malyarov S. O. Depresiya u zagal'nosomatichnij praktici [Text]: rekomendacii z viyavlennya ta likuvannya (informaciya dlya profesijnoi diyal'nosti fahivciv ohoroni zdorov'ya). Centr psihosomatiki ta depresii universal'noi kliniki "Oberig". 201. 119 p. [in Ukraine]

4. Mironova N. V., Naryshkina S. V. Trevozno-depressivnye rasstrojstva u bol'nyh HOBL. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. 2015. № 55. P. 132–139. [in Ukraine]

5. Ovcharenko S. I. Tipologiya rasstrojstv lichnosti i reagirovaniya na zabolevaniya pri HOBL. *Pul'monologiya*. 2013. № 2. P. 74–80. [in Ukraine]

6. Asuka Iguchi. Relationship Between Depression in Patients With COPD and the Percent of Predicted FEV1, BODE Index and Health — Related Quality of Life. *Respir. Care*. 2013. Vol. 58 (2). P. 334–339.

7. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2017). — <http://www.goldcopd.org>

8. Hickie I. B., Rogers N. L. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*. 2011. № 378. P. 621–663.

9. Tzung-Yi Tsai. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study. *BMC Public Health*. 2013; 13. Regime of access: <http://www.biomedcentral.com>

10. Zhdan V. M., Khaymenova G. S., Ivanitsky I. V. Estimation of the dynamics of clinical and laboratory indicators in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with osteoarthritis / [and others] Current issues of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. 2017. Vol. 17, № 2 (58). P. 129–131.

11. Grin K. V., Skrypnikov A. M. Therapeutic Aspects of Treatment of Post-Traumatic Stress Disorders and Adaptation Disorders. Kyiv, April 27–29, 2017. 2017. Vol. 23, № 1 (88). 79 p.

## REFERENCES

1. Chernogoryuk G.E., Fisenko A.Yu., Roslyakova E.P., Mihajlova A.A., Rachkovskij M.I., Varvyanskaya N.V., Sanzharovskaya M.S., Antipov S.I., Shepeleva E.G. Anxiety and depression correction in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary

disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; 6: 35-39. [in Russian]

2. Fisun Yu.O., Zhivotovs'ka L.V., Fisun S.Yu. Migraine and depression: pathology comorbidity, clinical course and treatment. *Zhurnal neurologiyi im. B.M. Man'kovs'kogo* 2013; 1 (2): 110–113. [in Ukraine]

3. Malyarov S.O. Depresiya u zagal'nosomatichnij praktici [Text]: rekomendacii z viyavlennya ta likuvannya (informatsiya dlya profesijnoi diyal'nosti fahivciv okhorony zdorov'ya). Centr psihosomatiki ta depresiyi universal'noi kliniki "Oberig"; 201. 119 p. [in Ukraine]

4. Mironova N. V., Naryshkina S. V. Anxiety and depression disorders in patients with COPD. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2015; 55: 132-139. [in Ukraine]

5. Ovcharenko S.I. Typology of identify disorders and reaction to diseases with COPD. *Pul'monologiya* 2013; 2: 74-80. [in Ukraine]

6. Asuka Iguchi. Relationship Between Depression in Patients With COPD and the Percent of Predicted FEV1, BODE Index and Health — Related Quality of Life. *Respir. Care*. 2013; 58 (2): 334-339.

7. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2017). — <http://www.goldcopd.org>

8. Hickie, I.B., Rogers N.L. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378: 621-63.

9. Tzung-Yi Tsai. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study. *BMC Public Health*. 2013; 13. Regime of access: <http://www.biomedcentral.com>

10. Zhdan V.M., Khaymenova G.S., Ivanitsky I.V. Estimation of the dynamics of clinical and laboratory indicators in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with osteoarthritis. Current issues of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. 2017; 17; 2 (58): 129-131.

11. Grin, K.V., Skrypnikov A.M. Therapeutic Aspects of Treatment of Post-Traumatic Stress Disorders and Adaptation Disorders. Kyiv, April 27-29, 2017. 2017: 23; 1 (88): 79.

Надійшла до редакції 29.10.2019  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Н. А. Мацегора,  
дата рецензії 09.11.2019



Л. С. Кравченко, А. Є. Поляков, Я. І. Іванова

## СТАН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.31:616.127

Л. С. Кравченко, А. Є. Поляков, Я. І. Іванова

### СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в клиничко-лабораторных исследованиях установлено худшее состояние полости рта по сравнению с пациентами без ИБС. Пародонтальные и дентальные индексы продемонстрировали более выраженные дистрофические и воспалительные изменения тканей пародонта у пациентов с ИБС. При местном лечении с применением ополаскивателей «Апифил» и «Асепта» в ротовой жидкости у больных с ИБС происходило снижение маркеров воспаления (эластазы, уреазы, МДА) и повышение уровня защитных систем (лизоцима, каталазы). Более эффективное действие оказывал «Апифил».

**Ключевые слова:** воспаление, пародонтит, ишемическая болезнь сердца, ротовая жидкость.

UDC 616.31:616.127

L. S. Kravchenko, A. Ye. Polyakov, Ya. I. Ivanova

### STATE OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND WAYS OF ITS CORRECTION

*The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

**Aim:** increasing the effectiveness of treatment of periodontal disease in patients with ischemic heart disease.

**Materials and methods.** The oral cavity was examined and the clinical course features of chronic periodontitis were studied in patients with ischemic heart disease determining dental, hygienic index and biochemical indices in oral liquid (elastase, MDA, urease, lysozyme, catalase). The "Apifil" and "Asepta" were used by oral rinsing.

**Results.** The patients with ischemic heart disease have a worse state of oral cavity compared to those who do not suffer from ischemic heart disease. The determined periodontal indexes provided evidence of a significantly higher activity of the dystrophic and inflammatory changes of periodontal tissues in the patients with ischemic heart disease. The oral cavity liquid levels of elastase, urease raised, but levels of catalase and lysozyme reduced in patients with ischemic heart disease. Oral rinsing by "Apifil" and "Asepta" reduced the levels of elastase, urease and dental indices but the lysozyme and catalase level raised.

**Conclusions.** The rinse "Apifil" renders the stomatoprotective action on patients with ischemic heart disease.

**Key words:** inflammation, periodontitis, coronary heart disease, oral liquid.

Підвищення захворюваності та смертності від серцево-судинної патології значною мірою відображає негативні явища у медико-демографічній ситуації всіх країн світу. Останнім часом увагу лікарів привертає стан порожнини рота у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Аналіз проведених досліджень приводить до розуміння, що розвиток запального процесу в ротовій

порожнині відбувається на тлі складних порушень гомеостатичного балансу в організмі [1; 2].

Визначається взаємно обтяжлива дія захворювань порожнини рота і серцево-судинної системи. Препарати антиаритмічної та гіпотензивної дії викликають у пацієнтів сухість порожнини рота [3; 4], що сприяє появі запаху з рота, швидкому утворенню зубного

нальоту, погіршує прогноз стоматологічних захворювань і негативно впливає на серцево-судинну систему. При цьому пародонтопатогенні збудники спроможні інфікувати ендотеліальні клітини коронарних артерій, сприяють агрегації тромбоцитів.

Враховуючи це, питання профілактики поширеності та інтенсивності стоматологічних захворювань серед хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залишаються актуальними.



Тому дослідження, спрямовані на визначення стоматологічного статусу хворих на ІХС і ефективності застосування новоствореного засобу на основі апіпродуктів і природних сполук для догляду за порожниною рота із протизапальною, антисептичною, зволожувальною дією, неспроможного викликати дисбіотичні зміни в ротовій порожнині, вважаємо своєчасними, науково обґрунтованими, з перспективою впровадження у практику охорони здоров'я.

**Мета** роботи — підвищення ефективності профілактики і місцевого лікування запальних захворювань порожнини рота у хворих на ІХС.

#### **Матеріали та методи дослідження**

У процесі дослідження було проведено оцінку стоматологічного статусу у 32 хворих на ІХС (стенкардія напруження, I та II функціональних класів серцевої недостатності), віком 40–65 років, що лікувалися у клінічній лікарні № 3 м. Одеси. Основний діагноз ІХС установлювали лікарі кардіологічного відділення за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (1964). У дослідженні були виключені основні фактори ризику, які впливають на стан органів і тканин порожнини рота: вік, стать, ендокринна патологія, стрес, паління, — що дало можливість визначити тільки чинники, що впливають на виникнення і перебіг стоматологічних захворювань на тлі ІХС. Досліджували стан твердих тканин зубів, пародонта, слизової оболонки рота, оцінювали гігієнічний статус, саливацію, біохімічний склад ротової рідини. Стан ротової порожнини визначали за показниками гігієнічних і дентальних індексів [5].

Хворі на ІХС увійшли до групи спостереження. До групи порівняння були включені пацієнти (28 осіб), які мали стоматологічні захворювання (каріозні ураження, захворювання пародонта, ураження слизової оболонки ротової порожнини), але без ІХС.

Контрольна група була представлена групою людей (10 осіб) без соматичних і стоматологічних хвороб.

Крім визначення взаємозв'язку між захворюваннями порожнини рота і ІХС, було вивчено особливості клінічного перебігу та лікування стоматологічних захворювань на тлі ІХС. Для цього були відібрані 13 хворих на ІХС із генералізованим пародонтитом (ГП), середній вік яких становив 42,7 року, чоловічої статі, у яких діагностувався ГП із початковим ступенем тяжкості (7 осіб), із I ступенем тяжкості (6 осіб). Вони утворили основну групу, в комплексному лікуванні якої застосовувалася місцева терапія з використанням новоствореного засобу для догляду за порожниною рота — ополіскувача «Апіфіл» на основі апіпродуктів й адаптогенів природного походження [6].

У групі порівняння, до складу якої увійшли 12 осіб з аналогічним діагнозом ГП на тлі ІХС, місцева терапія включала традиційне використання ополіскувача «Асепта». Гігієнічні засоби застосовувались у кількості 10 мл у вигляді полоскання порожнини рота протягом 20 с щодня двічі на день вранці та ввечері після прийому їжі, курсом 7–9 днів.

За індексом гігієни порожнини рота Green–Vermillion OHI-S оцінювали кількість м'яких (зубний наліт) і твердих (зубний камінь) зубних відкладень. За пародонтальним індексом Рассела (Pi) визначали запальні

зміни пародонта, наявність пародонтальних кишень. На підставі папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) проводили оцінку ступеня запалення й ефективність лікувальних засобів, пробою Шиллера — Писарева визначали інтенсивність запалення ясен. Виявляли кровоточивість ясенної борозни при зондуванні за індексом РВІ (Muhlemann–Gowell), що мало важливе значення при застосуванні хворими на ІХС антикоагулянтів.

Стан слизової оболонки порожнини рота (СОПР) оцінювали за особливостями кольору, ознаками вологості або сухості, набряку, наявністю елементів ураження і травмування. Увагу приділяли виявленню ознак ксеростомії. Збирали нестимульовану ротову рідину натщесерце у градуйовані пробірки. Визначали швидкість саливації [7]. У надосадовій рідині визначали вміст білка [8], малонового діальдегіду (МДА) [9], активність еластази [10], уреазу [11], каталази [12], лізоциму [13].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою статистичної програми “Statistica-6.1”.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Стоматологічні обстеження виявили захворювання пародонта у 84,3 % (27 із 32) хворих на ІХС. У пацієнтів без ІХС цей показник становив 64,2 % (18 із 28), тобто на 20,1 % менше. Статистичний аналіз показника КПУ показав відсутність різниці за наявності ІХС та за її відсутності, що свідчило про аналогічну клінічну характеристику каріозних уражень.

Ураження слизової оболонки порожнини рота сягали 43,7 % (14 із 32) у хворих на ІХС і





**Показники гігієнічних і пародонтальних  
індексів порожнини рота  
у хворих на ішемічну хворобу серця**

Показник	Контроль- на група (здорові), n=10	Група спо- стереження (з ІХС), n=32	Група порівняння (без ІХС), n=28
Індекс ОНІ-S, бали	1,83±0,10	3,75±0,02	3,18±0,02
— індекс зубного нальоту	1,18±0,10	2,23±0,02	2,00±0,02
— індекс зубного каменя	0,65±0,02	1,52±0,02	1,18±0,02
РМА, %	25,4±1,2	51,6±2,3	42,80±2,08
Індекс кровоточивості, бали	1,01±0,06	2,48±0,02	1,89±0,03
Пародонтальний індекс, бали	1,44±0,08	4,34±0,10	3,68±0,12
Проба Шиллера — Писарева	1,72±0,15	2,24±0,23	1,78±0,20
Салівація, мл/хв	0,50±0,18	0,38±0,14	0,54±0,20

10,4 % (3 із 28) у пацієнтів без ІХС, тобто на 33,3 % більше.

Рівень індексу гігієни за Грінном — Вермільйоном у хворих на ІХС був вірогідно вищим порівняно із пацієнтами без ІХС і становив  $3,75 \pm 0,02$ . Рівень індексу гігієни за Грінном — Вермільйоном у пацієнтів групи порівняння становив у середньому  $3,18 \pm 0,02$ .

У хворих на ІХС були гірші результати як за рівнем зубного нальоту, так і за рівнем зубного каменя порівняно із пацієнтами без ІХС. Визначення активності запального процесу ясен за допомогою індексу РМА показало, що у хворих із ГП на тлі ІХС даний індекс був вищим, порівняно із пацієнтами без супровідної ІХС, на 17,1 %. Результати визначення індексу кровоточивості ясен показали, що у хворих на ІХС індекс кровоточивості був вірогідно вищим порівняно із пацієнтами без ІХС. Показник РІ також відрізнявся при ІХС і за її відсутності, що показувало на 15,3 % більшу схильність до запальних уражень пародонта у хворих на ІХС (табл. 1).

Проба Шиллера — Писарева підтвердила схильність хворих на ІХС до патологічних пародонтальних процесів і свідчила про значну запальну реакцію у тканинах пародонта, ніж у пацієнтів без ІХС.

Таким чином, у хворих на ІХС клінічні прояви карієсу зубів і захворювань СОПР не виявляють особливостей у порівнянні зі соматично здоровими пацієнтами, а захворювання пародонта відрізняються значною активністю запального процесу. У хворих з більш тяжким перебігом пародонтиту у період загострення завада проведення гігієнічних заходів, зумовлена больовим синдромом, погіршує гігієнічний стан порожнини рота. Крім того, ви-

значено, що хворі на ІХС, які приймають антикоагулянти, страждають на підвищену кровоточивість ясен.

Значення гігієнічних індексів у групі спостереження вищі, ніж у групі порівняння. Це свідчить про те, що ІХС сприяє погіршенню стану гігієни порожнини рота. Негативний вплив реалізується через низку механізмів. Перший механізм — це описані багатьма авторами тканинна гіпоксія і розлад мікроциркуляції [2–4]. Другий — підвищення кровоточивості ясен, що призводить до відмови від чищення зубів. Третій — гіпофункція слинних залоз, яка опосередковано викликає ріст об'єму і дозрівання мікробної біоплівки порожнини рота [1; 13].

У хворих на ІХС відзначено зниження швидкості салівації на 30 % порівняно з пацієнтами без ІХС.

У хворих на хронічний пародонтит (ХП) і ІХС у результаті об'єктивного огляду порожнини рота виявлено, що до лікування у більшості була гіперемія папілярних ясен, причому часто з ціанотичним відтінком, кровоточивістю і болісними відчуттями. У деяких пацієнтів спостерігалися нещільне при-

лягання ясенного краю до шийок зубів, що свідчить про виразний запальний процес у яснах, наявність над- і під'ясенних зубних відкладень. Крім того, у трьох хворих виявлялися патологічні пародонтальні кишні з серозно-гнійним ексудатом.

Аналіз клінічного спостереження показав, що після проведеного курсу лікування ХП у всіх хворих на ІХС спостерігалася тенденція до покращання — зменшилися набряк, кровоточивість, ціанотичність ясен, а також болісні відчуття, глибина зубоясенних кишень зменшилася, ясенний край став більш щільним.

Після проведення професійної гігієни порожнини рота відсутні як м'які, так і тверді зубні відкладення. За результатами клінічних спостережень, визначалася позитивна динаміка пародонтального статусу за всіма індексами після лікування (табл. 2). Однак у пацієнтів, які застосовували місцеве лікування новоствореним ополіскувачем «Апіфіл», активність запальних змін була значно нижчою, ніж у хворих, які використовували ополіскувач «Асепта». Підвищені дентальні та гігієнічні індекси у





**Показники гігієнічних і пародонтальних індексів порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит та ішемічну хворобу серця після лікування**

Показник	Основна група, n=13		Група порівняння, n=12	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс гігієни ОНІ-S, бали	3,46±0,12	1,30±0,14 p<0,05	3,44±0,20	1,62±0,16 p<0,05
РМА, %	52,2±2,6	40,2±2,4 p<0,05	54,6±1,9	48,2±2,0 p<0,05
Індекс кровоточивості ясен, бали	2,36±0,06	1,28±0,08 p<0,05	2,28±0,10	1,66±0,13 p<0,05
Пародонтальний індекс, бали	4,62±0,10	2,58±0,07 p<0,05	4,74±0,12	3,12±0,06 p<0,05
Салівація, мл/хв	0,50±0,08	0,69±0,09 p>0,05	0,52±0,10	0,58±0,12 p>0,05

Примітка. У табл. 2 і 3: p — порівняно з показником до лікування.

**Зміни біохімічних показників ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит та ішемічну хворобу серця після лікування**

Показник	Контроль	Основна група, n=13		Група порівняння, n=12	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білок, г/л	0,56±0,04	0,82±0,05	0,60±0,04 p<0,05	0,78±0,05	0,66±0,06 p<0,05
Активність еластази, мк-кат/л	0,25±0,02	0,68±0,04	0,32±0,03 p<0,05	0,70±0,05	0,36±0,05 p<0,05
Активність уреаз, мк-кат/л	0,085±0,010	0,38±0,04	0,20±0,03 p<0,05	0,40±0,03	0,28±0,03 p>0,05
Активність каталази, мкат/л	0,26±0,02	0,16±0,02	0,34±0,03 p<0,05	0,14±0,02	0,29±0,03 p<0,05
МДА, ммоль/л	0,24±0,02	0,34±0,03	0,24±0,02 p<0,05	0,35±0,02	0,28±0,02 p<0,05
Активність лізоциму, Од/л	85,0±5,0	40,0±3,0	72,0±5,0 p<0,05	43,0±4,0	68,0±6,0 p<0,05

хворих на ГП та ІХС при використанні «Апіфілу» в процесі лікування знижувалися швидше й інтенсивніше. Найбільш важливим ефектом застосування слід вважати зниження індексу кровоточивості ясен у 1,8 разу як показника, що характеризує ступінь запальних змін пародонта і стан його судин, а також індексу гігієни ОНІ-S — у 2,6 разу, тобто покращання гігієнічного стану порожнини рота. Сприятливо впливало використання нового ополіскувача й на підвищенні салівації.

Аналіз визначених біохімічних показників ротової рідини, які є маркерами запалення (еластаза, МДА), бактеріально-го обміненія (уреаза), антиоксидантного захисту (каталаза), неспецифічного імунітету (лізоцим), показав підвищення активності еластази у 2,3 разу, активності уреаз в 4,4 разу при зменшенні рівня показників захисних систем антиоксидантного ферменту каталази в 1,6 разу і лізоциму у 2,1 разу у хворих на ГП і ІХС (табл. 3). Місцеве застосування ополіскувачів знижує активність еластази, виконуючи протизапальну дію, при цьому підвищує активність лізоциму і каталази. Терапія з використанням ополіскувача «Апіфіл» виявилася більш ефективною у порівнянні з ополіскувачем «Асепта», що, певно, зумовлено дією біологічно активних складових інгредієнтів.

Таким чином, широкий спектр біологічно активних речовин новоствореного ополіскувача забезпечує відповідні його властивості: регулювання метаболічних процесів, протизапальну, бактеріостатичну, антиоксидантну, протинабрякову, капіляророзміцнювальну, анальгетичну, репаративну дію, місцевого імуномодуляційного ефек-

ту. Слід відмітити, що на ополіскувач «Апіфіл» отримано дозвіл МОЗ України [14] щодо використання його як профілактичного засобу в лікувальних стоматологічних установах. Наші дослідження відкривають перспективи для застосування новоствореного засобу з метою профілактики і лікування запальних захворювань порож-

нини рота, які виникають на тлі супровідних соматичних хвороб.

### Висновки

1. Проведені клініко-лабораторні дослідження визначили більшу активність запального процесу у тканинах ротової порожнини у хворих на ішемічну хворобу серця порівняно



з пацієнтами без даної патології за відсутності різниці у клінічних проявах карієсу зубів і захворювань слизової оболонки порожнини рота.

2. Застосування місцевої терапії з використанням протизапальних засобів для догляду за порожниною рота у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на ішемічну хворобу серця знижує рівень запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта і підвищує активність захисних систем.

3. Дія новоствореного ополіскувача «Апіфіл» за рахунок складових інгредієнтів виявилася більш ефективною за терміном та інтенсивністю порівняно з ополіскувачем «Асепта».

**Ключові слова:** запалення, пародонтит, ішемічна хвороба серця, ротова рідина.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Цимбалістов А. В., Елісеєва А. Ф., Шторина Г. Б. Клинико-морфологическая оценка состояния пародонта при патологии сердечно-сосудистой системы. *Вестник Северо-Западного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2011. Т. 3, № 3. С. 58–60.

2. Состояние органов полости рта и изменение тканевого кровотока слизистой оболочки полости рта у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л. Ю. Орехова [и др.]. *Стоматология*. 2013. Т. 92, № 4. С. 23–25.

3. Елісеєва А. Ф., Цимбалістов А. В., Шторина Г. Б. Клиническая оценка состояния пародонта на фоне ишемической болезни сердца и без нее. *Институт стоматологии*. 2011. № 52 (3). С. 70–71.

4. Взаимосвязь заболеваний пародонта с факторами риска развития ишемической болезни сердца / О. В. Скочко [и др.]. *Украинский кардиологический журнал*. 2015. № 2. С. 87–94.

5. Мищенко И. С. Болезни пародонта. Днепропетровск: Коло, 2003. 272 с.

6. Патент на корисну модель 129913 Україна МПК (2018.01) А61К31/19, А61К897 Ополіскувач ротової порожнини для місцевої профі-

лактики та лікування запальних захворювань тканин слизової оболонки / Кравченко Л. С., Фізор Н. С.; заявник і патентовласник ОНМедУ. Заяв. u201801440 від 14.02.2018, опуб. 26.11.2018, Бюл. 22.

7. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Россаханова Л. Н. Саливация у здоровых лиц разного возраста и стоматологических больных. *Вісник стоматології*. 2005. № 2. С. 7–8.

8. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry et al. *Biol. Chem.* 1951. Vol. 193. P. 265–275.

9. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. Москва: Медицина, 1977. С. 66–68.

10. Левицкий А. П., Стефанов А. В. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов. Киев: ГФЦ, 2002. 15 с.

11. Гаврикова Л. М., Сечень И. Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области. *Стоматология*. 1996. Спецвыпуск. С. 49–50.

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

13. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ, 2005. 74 с.

14. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів «Ополіскувач для порожнини рота «Апіфіл»» № 602-123-20-1/36502 від 28.08.2018.

#### REFERENCES

1. Tsymbalistov A.V., Yeliseeva A.F., Shtorina G.B. Clinical-morphological estimation of state of parodontium with the cardio-vascular pathology. *Vestnik Severo-Zapadnogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova* 2011; 3 (3): 58-60.

2. Orekhova L.Yu. et al. State of oral cavity organs and change of oral mucosa blood stream at patients with the chronic cardiac insufficiency. *Stomatologiya* 2013; 92 (4): 23-25.

3. Yeliseeva A.F., Tsymbalistov A.V., Shtorina G.B. Clinical estimation of state of parodontium against a background of ischemic heart disease and without it. *Institut stomatologii* 2011; 52 (3): 70-71.

4. Skochko O.V. et al. Intercommunication of diseases of perodontium with the factors of risk of development of ischemic heart disease. *Ukrainskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2015; 2: 87-94.

5. Mishchenko I.S. Bolezni parodontia [Diseases of parodontium]. Dnepropetrovsk kolo, 2003: 272.

6. Kravchenko L.S., Fizor N.S. Patent on the useful model 129913 MPC (2018.01) A61C31/19 Ukraine, the A61C897 Rinse of oral cavity for the local prophylaxis and medical treatment of inflammatory diseases of tissues of mucous membrane / Kravchenko L.S., Fizor N.S.; declarant and patentovlasnic ONMedU. statements. u201801440 from 14.02.2018, opoub. 26.11.2018, Byol. 22.

7. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Rossakhanova L.N. Salivation in healthy people of different age and in stomatological patients. *Visnyk stomatologiyi* 2005; 2: 7-8.

8. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with Folin phenol reagent. *Biol. Chem.* 1951; 193: 265-275.

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

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

11. Gavrikova L.M., Sechen I.T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillofacial part. *Stomatologiya* 1996; The extra issue: 49-50.

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

14. The conclusion of the State sanitary epidemiologic expertize of the State service of Ukraine as for the questions of safety of food products and consumers protection "Orale cavity rinse "Apifril" No 602-123-20-1/36502 від 28.08.2018.

Надійшла до редакції 21.10.2019

Рецензент - д-р мед. наук,  
проф. В. Я. Скиба,  
дата рецензії 24.10.2019



Yu. P. Kharchenko, A. V. Zaretska, I. V. Yurchenko, O. O. Buyko

## CHARACTERISTICS OF CHILDREN'S INFECTIOUS MONONUCLEOSIS OF HERPES VIRUS ETIOLOGY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

УДК 616.98:578.825.11/.13-07-08

Ю. П. Харченко, А. В. Зарецкая, И. В. Юрченко, Е. А. Буйко

### ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В статье приведены результаты изучения эпидемиологии и клинико-лабораторных показателей инфекционного мононуклеоза (ИМ) герпесвирусной этиологии у детей. Установлено, что уровень заболеваемости колеблется в течение года от 3,47 до 16,43 %, с наибольшей частотой в осенне-зимний период (11,5–16,43 %). Болеют преимущественно дети первых 6 лет жизни (83,14 %). Клиническая картина ИМ проявлялась лихорадкой (96,4 %), лакунарным тонзиллитом (79,5 %), лимфаденопатией (17,14 %), гепатолунолярным синдромом (96,4 %). В то же время атипичные мононуклеары встречались только у 48,2 % детей. В 55,42 % случаев ИМ был вызван сочетанием возбудителей (ВЭБ и ЦМВ). Изолированно вирус Эпштейна — Барр выявлялся только у 31,32 % детей, а цитомегаловирус — у 10,84 %.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, герпесвирус человека 6-го типа, дети.

UDC 616.98:578.825.11/.13-07-08

Yu. P. Kharchenko, A. V. Zaretska, I. V. Yurchenko, O. O. Buyko

### CHARACTERISTICS OF CHILDREN'S INFECTIOUS MONONUCLEOSIS OF HERPES VIRUS ETIOLOGY

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The article gives the study results for epidemiology, clinical and laboratory data of infectious mononucleosis (IM) of herpes virus etiology in children. The level of disease occurrence ranges during a year from 3.47% to 16.43%, with the highest rate in autumn-winter period (11.5–16.43%). The children up to 6 year old 83.14% suffer from IM as a rule. Clinical manifestation of IM involve fever 96.4%, lacunar tonsillitis 79.5%, lymphadenopathy 17.14%, hepatolienal syndrome 96.4%. At the same time, atypical mononuclear cells were found only in 48.2% of children. 55.42% cases of infectious mononucleosis were caused by a combination of pathogens (VEB and CMV). In isolation, the Epstein–Barr virus was detected in 31.32% of children, and the cytomegalovirus in 10.84%.

**Key words:** infectious mononucleosis, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, herpesvirus 6 type, children.

In recent years, much attention has been paid to the etiology, symptoms, clinical options and therapeutic management of children's infectious mononucleosis in the scientific literature.

Infectious mononucleosis (IM) is an etiological infectious disease caused by various viruses from the Herpesviridae family.

Using highly sensitive modern diagnostic methods (ELISA, PCR), it is possible to identify the etiological agent of the disease in most cases. It has been established that myocardial infar-

tion is mainly caused by the Epstein–Barr virus (VEB) and cytomegalovirus (CMV), both in the form of mono and mixed infections [1; 2; 9]. However, mononucleosis-like syndrome can also be caused by 6-th and 7-th types of human herpes viruses.

From 16 to 800 people per 100 thousand people get sick with infectious mononucleosis in various regions of the world annually [2; 3; 7; 10].

According to sero-epidemiological studies, almost 95% of the population over 40 years old

have specific antibodies to EBV. About 50% of the population suffer from IM in childhood or adolescence in a manifested form, the other part in an atypical (obliterated or latent) form [3; 6; 7].

Detection of CMV, another frequent etiological agent of IM, according to various authors ranges from 25 to 95%. At the same time the frequency of detected positive serological markers of CMV among children of the first 5 years of life is 60% [3; 8].

**The aim of the research** was to study the epidemiology of IM, as well as its clinical and laboratory diagnostics.





## Materials and Research Methods

The study was conducted on the basis of the Odessa Clinical Hospital for Infectious Diseases. We examined 83 children aged 1 to 12 years who were in hospital with a diagnosis of infectious mononucleosis. Among them, there were 52 boys and 31 girls.

To verify the diagnosis, clinical, laboratory and instrumental, serological research methods were used.

The etiological agent was confirmed by PCR (determined by VEB DNA and CMV in the blood) and by ELISA. The antibody profile for Epstein–Barr virus was determined: IgM to capsid antigen (VCA), IgG to early antigen (EA), as well as IgG to nuclear antigen (NA) using a test system: Vitrotest VEB VCA-IgM, Vitrotest “EBNA-IgG”, “VEB-EA-IgG-MBA” (manufactured by Ramintek, Ukraine). To detect IgM and IgG to cytomegalovirus the test systems used were: “DIA®-CMV-IgM”, “DIA®-CMV-IgG”, “DIA®-CMV-IgG-av” (manufactured by NVK DIAPROF-MED, Ukraine).

Statistical analysis was carried out using Microsoft Excel programs, using parametric and nonparametric methods with an indication of average values and standard error of the mean ( $M \pm m$ ). Assessment of the significance of differences was carried out according to the t-criterion (Student’s test).

## Research Results

Among hospitalized, children under the age of 3 years old — 24 ( $28.92 \pm 9.80$ )%, from 3 to 6 years old — 45 ( $54.22 \pm 10.90$ )% and over 7 years — 14 ( $16.86 \pm 8.20$ )%. At the same time, there were 1.5 times more boys than girls ( $62.65 \pm 10.60$ )% and

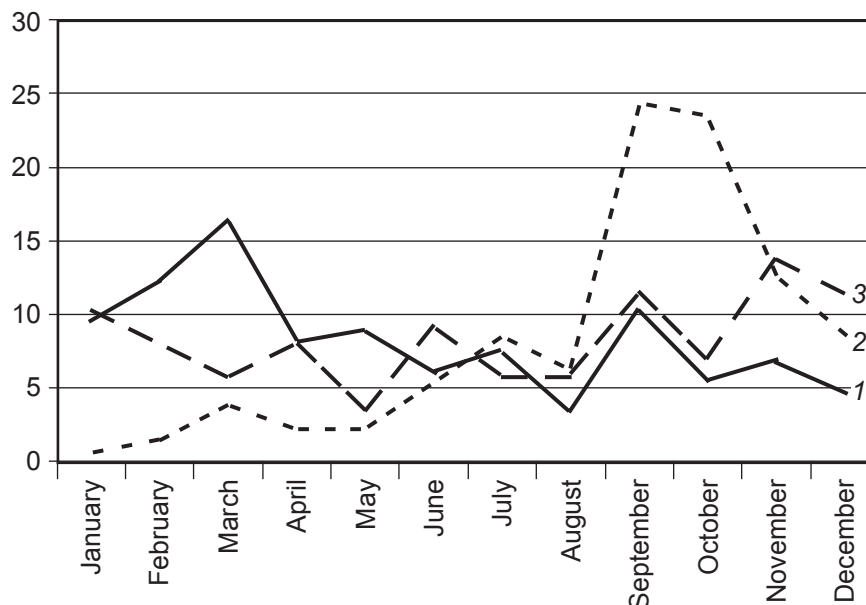


Fig. 1. The incidence rate of IM during the year for a 3-year observation period: 1 — 2016; 2 — 2017; 3 — 2018

( $37.34 \pm 10.60$ )%, respectively, at  $p < 0.05$ ).

The clinical picture of IM in hospitalized children in most cases retains its typical features, such as: fever, tonsillitis, lymphadenopathy, hepatolienal syndrome.

Acute onset of the disease was observed in 72.29% of patients. A gradual onset of the disease with prodromal symptoms such as languor, decreased appetite, low-grade fever, a slight increase in regional lymph nodes were noted in 27.71% of children.

Signs of intoxication in the form of languor, weakness, increased fatigue were observed in 100% of cases, and headache, nausea and vomiting — in 80% of cases.

Low-grade fever was observed in 42.16% of cases, febrile in 36.14% of children and high in 18.09%. The course of the disease without fever was observed in 3.62% of cases. It should be noted that in all girls the acute period was accompanied by hyperthermia. The duration of fever in all children ranged from 1 to 18 days (an average of  $5.67 \pm 3.65$  days). Most often, the duration ranged from 2 to 5

days (60.24%), and in a small part of the children (7.23%), the duration of the febrile period was more than 2 weeks.

An increase of lymph nodes was detected in all patients, of which: an increase of the lymph nodes of the submandibular group — in 78.2% of children, antero-posterior and/or posterior — in 70.9%, inguinal — in 42.3%. Lymphadenopathy was observed only in 17.14% of children. In rare cases, an increase in axillary, supraclavicular and subclavian lymph nodes was observed (5.6%).

Damage to the nasopharynx was observed in 100% of patients. Edema of the face and eyelids was observed in 30% of children, snoring in sleep — in 37.17%, discharge from the nose — in 50.6%, difficulty in nasal breathing — in 83.5%. Lack of nasal breathing occurred in 20.5% of cases. Exacerbation of chronic adenoiditis was noted in 7.5% of children.

Signs of acute lacunar tonsillitis were noted in most children (79.51%). In some children (10.84%), the damage to the oropharynx was marked only by edema, a tickle in a throat, pain



**The Frequency of Occurrence the Main Clinical Symptoms of Infectious Mononucleosis Depending on Gender**

Clinical symptom	Total, n=83		Of which			
			Girls, n=31		Boys, n=52	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Hyperthermia	80	96.4±4.2	31	100	49	94.2±5.3*
Tonsillitis (as lacunar tonsillitis)	66	79.5±8.9	23	74.2±9.1*	43	82.7±8.2*
Lymphadenopathy	83	100	31	100	52	100
Hepatomegaly	72	86.7±7.5	27	87.1±7.3	45	86.5±7.5
Splenomegaly	60	72.3±9.8	22	70.1±10.0	38	73.1±9.7
Rash	6	7.2±5.7	2	6.45±5.4	4	7.69±5.8
Leukocytosis	43	51.8±10.9	13	41.9±10.8*	30	57.6±10.8*
Lymphocytosis	48	57.8±10.8	16	51.6±11.0*	32	61.5±10.6*

Note. \* — the revealed differences between these groups are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

when swallowing, hyperemia of the mucous membrane of the oropharynx, granularity of the soft palate and arches, enlargement of the tonsils.

An increase in the liver and spleen was observed in 96.4% of patients with myocardial infarction. At the same time, hepatomegaly was observed in 73 patients (77.95%), and splenomegaly was detected in 62.65% of children.

Five children (6.02%) had core-like spotted-papular rashes on the skin and one child had scarlet-like rashes.

The incidence the main clinical symptoms of infectious mononucleosis depends on gender.

When evaluating the results of general clinical laboratory studies, it was found that leukocytosis occurs in more than half of children with infectious mononucleosis (51.8%), while leucopenia was observed in 3.6% of children ( $p < 0.05$ ). The number of leukocytes ranged from  $2 \cdot 10^9$  g/l to  $38.7 \cdot 10^9$  g/l, and averaged  $(12.9 \pm 6.7) \cdot 10^9$  g/l.

Among boys, leukocytosis was observed in  $(57.6 \pm 10.8)\%$  of cases, and among girls — in  $(41.9 \pm 10.8)\%$ . Neutrophilia was detected in 45.7% of children, and neutropenia — in 43.37%. The stab shift was observed in 39.75% of cases.

Lymphocytosis was accompanied by MI in 57.8% of children (the number of lymphocytes ranged from 14% to 79%, and averaged  $(65.2 \pm 7.5)\%$ ), and lymphopenia in 10.97% of cases. Lymphocytosis was more common among boys than among girls  $(61.5 \pm 10.6)\%$  and  $(51.6 \pm 11.0)\%$ , respectively). Monocytosis was observed much less frequently, only in 16.86% of children.

Atypical mononuclear cells are one of the pathognomonic signs of infectious mononucleo-

sis, the frequency of their detection in children under our supervision was 48.19%. Their number varied widely: from 3 to 49% (average  $(18.2 \pm 11.5)\%$ ). In more than half of children (55.0%), the number of atypical mononuclear cells exceeded 10%, and only in 10.0% of cases their number did not exceed 5% in peripheral blood.

Accelerated ESR was observed in 43.37% of patients, its value ranged from 1 to 44 mm/h (on average, its value was  $(13.72 \pm 9.7)$  mm/h).

Assessing the biochemical parameters of blood, it was found that the frequency of increase in ALT and AST was observed in 32.81 and 37.5% of children, respectively. The thymol test was increased in 82.81% of children, and an increase in amylase was observed in 15.6% of children.

### Conclusions

1. The morbidity level for IM in children varies throughout the year (from 3.47 to 16.43%), with the highest frequency in the autumn-winter period (11.5–16.43%).

2. Among hospitalized children, children of the first 6 years

of life (83.14%) are mostly affected.

3. In the clinical picture of myocardial infarction, fever (96.4%), lacunar tonsillitis (79.5%), lymphadenopathy (17.14%), hepatolienal syndrome (96.4%) and exanthema (6.02%) were observed. Moreover, atypical mononuclear cells were found only in 48.2% of children.

4. More than half of cases  $(55.42 \pm 10.9)\%$  infectious mononucleosis was caused by a combination of pathogens (VEB and CMV). In isolation, the Epstein–Barr virus was detected in 31.32% of children, and the cytomegalovirus in 10.84%.

**Ключові слова:** інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна — Барр, цитомегаловірус, герпесвірус людини 6-го типу, діти.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Baranova I. P., Kurmaeva D. Yu., Lesina O. N. The diagnostic value of the clinical and laboratory signs of infectious mononucleosis. *Infectious children*. 2013. № 3. P. 51–55.

2. Kurmaeva D. Yu. Clinical characteristics of infectious mononucleosis



and a comparative analysis of the effectiveness of treatment with antiviral drugs [Text]: abstract, candidate of medical sciences. Sciences: 14.01.09 / Kuriaeva Dzhamilya Yusupova; Penza Institute for Advanced Medical Studies. Moscow, 2013. 23 p.

3. Features of the diagnosis and course of herpetic infections caused by Epstein–Barr viruses and human herpes type sixth with neutropenia in young children / I. N. Lavrentieva, N. A. Finogenova, E. A. Mamedova [et al.]. *Children's infections*. 2011. № 3. P. 11–14.

4. Luzuriaga K., Sullivan J. L. Infectious mononucleosis. *NEJM*. 2010. № 362 (21). P. 1993–2000.

5. Ahmed A (2014) Immunopathology of CMV Co-Infection: Review. *MOJ Immunol* 1 (3): 00017.DOI: 10.15406 / moji. 2014.01.00.007.

6. Kramaryov S. A., Vygovskaya O. V., Taradiy N. N., Grinevich A. I. Treatment of infectious mononucleosis in children. *Modern pediatrics*. 2014. № 4 (60). P. 55–62.

7. Paul Lennon, Michael Crotty, John E. Fenton. Paul Lennon Infectious mononucleosis: clinical review. *BMJ*. 2015. P. 350: h1825 doi: 10.1136/bmj.h1825 (Published 21 April 2015)

8. Human cytomegalovirus modulates monocyte-mediated innate im-

mune responses during short-term experimental latency in vitro / V. M. Noriega, K. K. Haye, T. A. Kraus et al. *J Virol*. 2014. № 88 (16). P. 9391–9405.

9. Bravender T. Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc Med State Art Rev*. 2010 Aug. № 21 (2). P. 251–264.

10. Sorkman T. V. The structure of viral hepatitis in early-age children. *Aktualna infektologiya*. 2017. № 2. P. 36–40.

#### REFERENCES

1. Baranova I.P., Kurmaeva D.Yu., Lesina O.N. The diagnostic value of the clinical and laboratory signs of infectious mononucleosis. *Infectious children* 2013; 3: 51-55.

2. Kurmaeva D.Yu. Clinical characteristics of infectious mononucleosis and a comparative analysis of the effectiveness of treatment with antiviral drugs [Text]: abstract, candidate of medical sciences. Sciences: 14.01.09 / Kuriaeva Dzhamilya Yusupova; Penza Institute for Advanced Medical Studies. Moscow, 2013. 23 p.

3. Lavrentieva I.N., Finogenova N.A., Mamedova E.A. Features of the diagnosis and course of herpetic infections caused by Epstein–Barr viruses and human herpes type sixth with neutropenia in young children. *Children's infections* 2011; 3: 11-14.

4. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis. *NEJM*. 2010; 362 (21): 1993-2000.

5. Ahmed A. (2014) Immunopathology of CMV Co-Infection: Review. *MOJ Immunol* 1 (3): 00017.DOI: 10.15406 / moji. 2014.01.00.007.

6. Kramaryov S.A., Vygovskaya O.V., Taradiy N.N., Grinevich A.I. Treatment of infectious mononucleosis in children. *Modern pediatrics* 2014; 4 (60): 55-62.

7. Paul Lennon, Michael Crotty, John E. Fenton. Paul Lennon Infectious mononucleosis: clinical review. *BMJ*. 2015; 350: h1825 doi: 10.1136/bmj.h1825 (Published 21 April 2015)

8. Noriega V.M., Haye K.K., Kraus T.A. et al. Human cytomegalovirus modulates monocyte-mediated innate immune responses during short-term experimental latency in vitro. *J Virol* 2014. 88 (16): 9391-9405.

9. Bravender T. Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc Med State Art Rev*. 2010 Aug; 21 (2): 251-64.

10. Sorkman T.V. The structure of viral hepatitis in early-age children. *Aktualna infektologiya* 2017; 2: 36-40.

Submitted 23.12.2019

Reviewer MD, prof. V. V. Gaydey, date of review 24.12.2019

УДК 616.71-08.93-074:611.018.4

О. М. Ігнат'єв, М. І. Турчин, Т. О. Єрмоленко, Т. Л. Прутіян

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ОСТЕОМАЛЯЦІЇ ТА ОСТЕОПОРОЗІ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.71-08.93-074:611.018.4

А. М. Ігнат'єв, Н. І. Турчин, Т. А. Єрмоленко, Т. Л. Прутіян  
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ ОСТЕОМАЛЯЦИИ И ОСТЕОПОРОЗЕ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Обследовано 157 постменопаузальних жінок в віці (57,5±1,2) роки, з них у 103 жінок був остеопороз (ОП) (група I) і у 24 морфологічно було встановлено діагноз остеомалія (ОМ) (група II), в контрольну групу (III) вошли 30 практично здорових жінок.

Визначали вітамін D (25(OH)D), паратгормон (ПТГ) в сироватці крові. При рентгеновській денситометрії досліджували мінеральну щільність кісткової тканини в області шийки бедра. Оцінку стану скелетної м'язової тканини проводили з допомогою ультразвукового дослідження основних УЗ-параметрів *m. quadriceps femoris*. Функціональну оцінку стану кістково-м'язової системи проводили з допомогою апарату "Insight TM".

© О. М. Ігнат'єв, М. І. Турчин, Т. О. Єрмоленко, Т. Л. Прутіян, 2019



У пацієнток с ОМ, в сравнении с пациентками с ОП, выявлены значимо большие структурно-функциональные изменения костно-мышечной системы ( $p < 0,05$ ), а также более высокий уровень ПТГ ( $p < 0,05$ ), более низкий 25(OH)D ( $p < 0,05$ ). Ультразвуковое измерение параметров мышц дает информацию о мышечной силе, о ее сократительной возможности и является инструментом для ранней диагностики и мониторинга лечения саркопении. Дефицит и недостаточность витамина D — факторы риска в развитии СП (снижения мышечной силы, координации движений тела в пространстве, времени реакции, функциональной подвижности), компоненты которого повышают риск падений и низкоэнергетических переломов.

**Ключевые слова:** постменопауза, саркопения, остеопороз, остеомаляция, диагностика.

**UDC 616.71-08.93-074:611.018.4**

**O. M. Ignatiev, M. I. Turchin, T. O. Yermolenko, T. L. Prutiyan**

#### **STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN OSTEOMALACIA AND OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**

*The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

We examined 157 postmenopausal women aged ( $57.5 \pm 1.2$ ) years, of which 103 women had osteoporosis (OP) (group I) and 24 morphologically diagnosed with osteomalacia (OM) (group II), control group (III) — 30 practically healthy women.

Vitamin D (25(OH)D), parathyroid hormone (PTH) were determined in the blood serum. With X-ray densitometry, the bone mineral density in the femoral neck area was examined. The assessment of the state of skeletal muscle tissue was carried out using ultrasound examination of the main ultrasound parameters of m. quadriceps femoris. The functional assessment of the state of the musculoskeletal system was carried out using the "Insight TM".

In patients with OM, in comparison with patients with OP, significantly greater structural and functional changes in the musculoskeletal system were revealed ( $p < 0.05$ ), as well as a higher level of PTH ( $p < 0.05$ ), a lower 25(OH)D ( $p < 0.05$ ). Ultrasound measurement of muscle parameters provides information about muscle strength, its contractile capacity and is a tool for early diagnosis and monitoring of the treatment of sarcopenia. Deficiency and insufficiency of vitamin D are risk factors in the development of SP (decreased muscle strength, coordination of body movements in space, reaction time, functional mobility), the components of which increase the risk of falls and low-energy fractures.

**Key words:** postmenopause, sarcopenia, osteoporosis, osteomalacia, diagnosis.

Постменопаузальна (ПМ) остеосаркопенія (ОСП), розвиток якої зумовлений генетичними факторами, зміною складу тіла, низькою фізичною активністю, дефіцитом естрогенів і вітаміну D, призводить до зниження м'язової маси, сили, погіршення функціональних можливостей швидких м'язових волокон, що відповідають за збереження рівноваги при зміні положення центра ваги, та, у свою чергу, збільшує ризик мимовільних падінь: у літніх людей через кожні 10 років частота падінь збільшується на 10 % [1]. Падіння стають причиною серйозних ушкоджень у 10–15 % випадків [2], переломів — у 5 % випадків [2; 3]. Тимчасом 5,3 % усіх госпіталізацій і 90 % переломів проксимального відділу стегна зумовлені падіннями з висоти власного зросту [4–6]. Вітамін D також відіграє важливу роль у метаболічних процесах у м'язовій і кістковій тканинах.

Так, зниження його рівня на 10 нг/мл призводить до збільшення частоти розвитку саркопенії (СП) у 1,5 рази протягом наступних 5 років [7; 8].

Найбільш вивченим наслідком СП є підвищення смертності: метааналіз 17 досліджень показав, що ризик смерті в 4 рази вищий у пацієнтів із СП і ризик зниження функціональних можливостей м'язів або інвалідності втричі вищий, ніж в осіб того ж віку без даного синдрому [9]. Це визначає клінічну і соціальну значущість СП, необхідність ретельного вивчення даного стану, пошук її предикторів.

**Мета** дослідження — вивчити структурно-функціональні зміни кістково-м'язової системи при остеомаляції та остеопорозі в постменопаузі.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Обстежено 157 ПМ жінок у віці ( $57,5 \pm 1,2$ ) року, із них у

103 жінок діагностовано остеопороз (ОП) (група I) та у 24 морфологічно встановлений діагноз остеомаляція (ОМ) (група II), контрольну групу (III) утворили 30 практично здорових жінок.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові вивчали за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі EUROIMMUN (Німеччина), паратгормон (ПТГ) визначали в сироватці крові імунохемилюмінісцентним методом.

Проведена рентгенівська денситометрія (остеоденситометр Hologic Discovery, США). При денситометричному дослідженні оцінювали мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у ділянці шийки стегнової кістки (у пацієнток з ОМ МЩКТ досліджували на неоперованій кінцівці). Оцінку стану скелетної м'язової тканини проводили за допомогою ультразвукового дослідження основних УЗ-параметрів чо-



тириголового м'язу стегна (*m. quadriceps femoris*): ширина м'язу, мм; кут перистості, °; ехогенність — на апараті "Toshiba арліо 300", лінійний датчик 7,5 МГц. Візуалізація проводилася в горизонтальному положенні досліджуваного. Інформація про м'язовий склад зібрана шляхом кількісної оцінки ехогенності м'язів. Функціональну оцінку стану кістково-м'язової системи проводили за допомогою апарата "Insight ТМ". Оцінювали показники електроміографії (електроміографічна активність м'язів), альгометрії (больова чутливість), термографії (температура м'язів), інклінометрія (гнучкість хребта) і варіабельність серцевого ритму (адаптація до фізичних навантажень — WPW).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel і Statistica 10. 0. Для математичної обробки використовували методи первинної описової статистики: середнє значення показника, стандартне відхилення, стандартну помилку, t-критерій Стьюдента. При оцінці сили зв'язку коефіцієнтів кореляції застосовували шкалу Чеддока (аналіз сили зв'язку між змінними).

### Результати дослідження та їх обговорення

Показник BMD neck був знижений у групах дослідження порівняно з контрольною групою і становив у групі I —  $(0,635 \pm 0,037)$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), у групі II —  $(0,601 \pm 0,034)$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). За даними Т-критерію neck і Z-критерію neck МЩКТ була знижена в обох групах: у групі I —  $(-1,99 \pm 0,31)$  SD ( $p < 0,05$ ) і  $(-0,39 \pm 0,41)$  SD ( $p < 0,05$ ) відповідно, у групі II —  $(-2,39 \pm 0,48)$  SD ( $p < 0,05$ ) і  $(-1,33 \pm 0,60)$  SD ( $p < 0,05$ ). Тим-

часом BMD neck, Т-критерій neck і Z-критерій neck були знижені ( $p < 0,05$ ) у групі пацієнтів з ОМ порівняно з групою ОП (рис. 1).

Рівень 25(ОН)D був знижений і в групі жінок з ОП і ОМ порівняно з контрольною групою і дорівнював відповідно  $(15,01 \pm 1,09)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) і  $(9,32 \pm 1,23)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Рівень ПТГ був підвищений і в I і в II групах відповідно —  $(38,32 \pm 4,58)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) і  $(44,67 \pm 5,43)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу більше зниження 25(ОН)D і більше підвищення ( $p < 0,05$ ) ПТГ у II групі порівняно з I групою

(рис. 2). Ширина *m. quadriceps femoris* у I групі становила  $(22,74 \pm 1,68)$  мм ( $p < 0,05$ ), у II групі —  $(19,88 \pm 1,09)$  мм ( $p < 0,05$ ) і була меншою, ніж у групі контролю, —  $(25,07 \pm 1,05)$  мм; кут перистості *m. quadriceps femoris* дорівнював відповідно  $(14,73 \pm 0,99)^\circ$  ( $p < 0,05$ ),  $(11,56 \pm 0,45)^\circ$  ( $p < 0,05$ ) і був також меншим порівняно з групою контролю —  $(27,19 \pm 0,82)^\circ$ .

Ехогенність *m. quadriceps femoris* у жінок з ОП була  $97,2 \pm 5,44$  ( $p < 0,05$ ), у пацієнток з ОМ —  $112,49 \pm 3,14$  ( $p < 0,05$ ), і це було значуще вище, ніж у контрольній групі —  $(30,33 \pm 1,15)$ . При порівнянні показ-

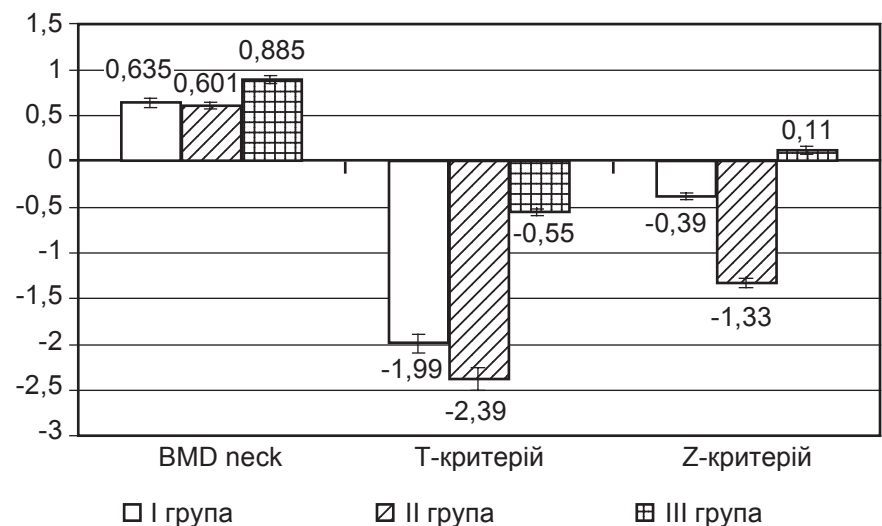


Рис. 1. Стан мінеральної щільності кісткової тканини (рентгенівська денситометрія)

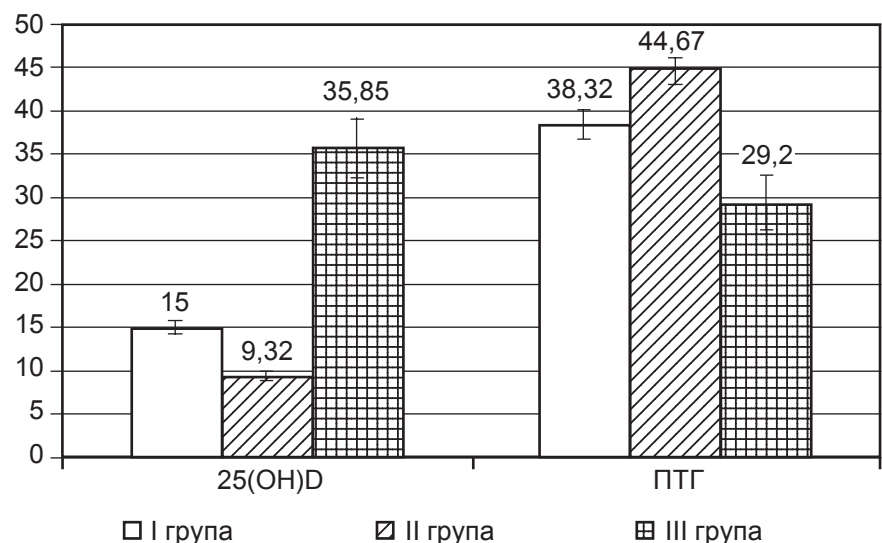


Рис. 2. Рівні вітаміну D і паратгормону



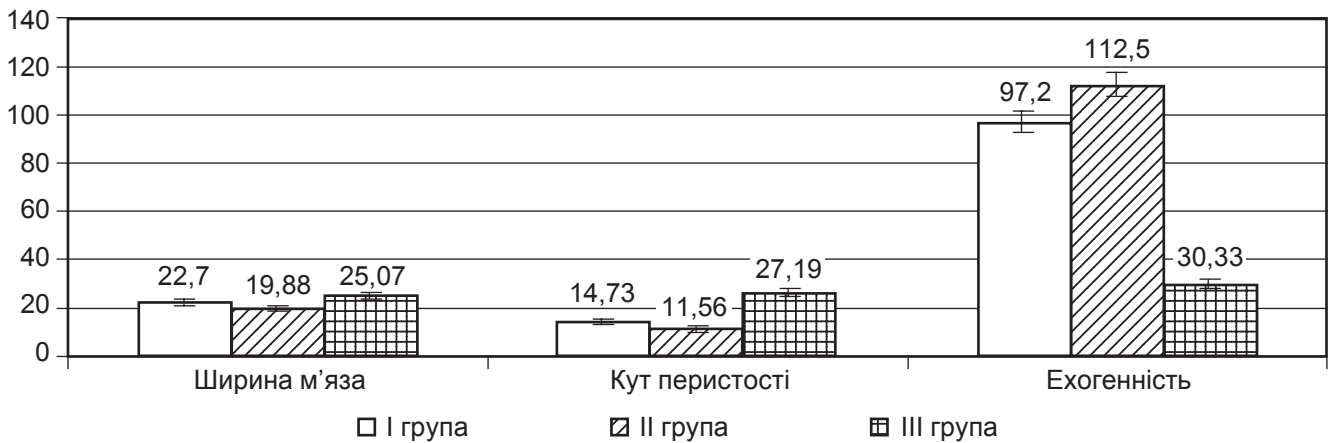


Рис. 3. УЗ-дослідження *m. quadriceps femoris*

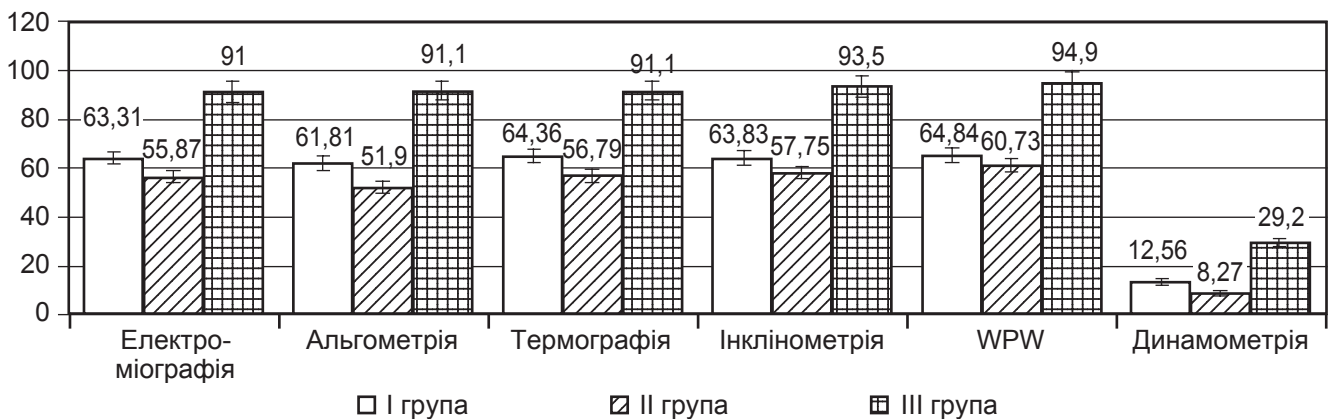


Рис. 4. Показники "Insight TM" і динамометрії

ників у I і II групах: ширина *m. quadriceps femoris*, кут перистості були знижені ( $p < 0,05$ ) у II групі, а ехогенність *m. quadriceps femoris* була підвищеною ( $p < 0,05$ ) також у II групі (рис. 3).

Функціональні показники стану кістково-м'язової системи: електроміографія, альгометрія, термографія, інклінометрія і варіабельність серцевого ритму (адаптація до фізичних навантажень) — у групах пацієток з ОП і ОМ були значуще знижені ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками жінок контрольної групи, а також при порівнянні між групами — нижче ( $p < 0,05$ ) у пацієток з ОМ (рис. 4).

Аналіз УЗ-параметрів стану скелетної м'язової тканини продемонстрував, що ехогенність м'язової тканини має тісний зв'язок із показниками ди-

намометрії ( $r = -0,75$ ;  $p = 0,05$ ), корелює з Frax All ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,05$ ), Frax hip ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,05$ ), має значний зв'язок з шириною м'яза ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,05$ ) і майже повну кореляцію з кутом перистості ( $r = 0,99$ ;  $p = 0,05$ ); кут перистості тісно по-

в'язаний із динамометрією ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,05$ ), ширина м'яза має значний зв'язок із кутом перистості ( $r = 0,85$ ;  $p = 0,05$ ).

Виявлено зв'язок між рівнем BMD neck і ехогенністю *m. quadriceps femoris* —  $r = -0,522$ ;  $p = 0,001$  (рис. 5).

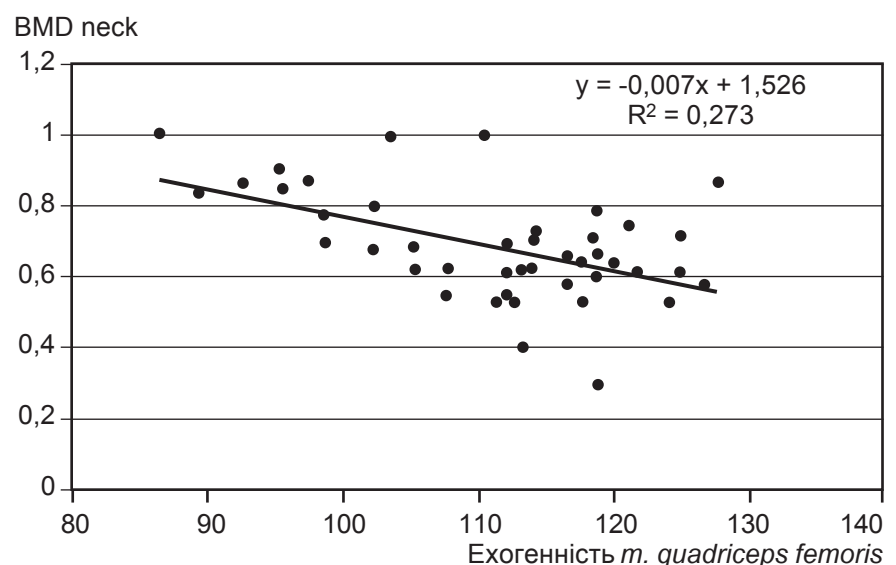


Рис. 5. Рівень BMD neck і ехогенність *m. quadriceps femoris*



Аналіз рівня 25(OH)D і показників УЗ-дослідження *m. quadriceps femoris* показав: ширина м'яза —  $r=0,608$ ;  $p=0,012$ , кут перистості —  $r=0,715$ ;  $p=0,001$ , ехогенність м'яза —  $r=-0,760$ ;  $p=0,006$ . Аналіз рівня 25(OH)D і функціональних показників стану кістково-м'язової системи виявив: електроміографія —  $r=0,937$ ;  $p=0,001$ , альгометрія —  $r=0,926$ ;  $p=0,002$ , термографія —  $r=0,922$ ;  $p=0,003$ , інклінометрія —  $r=0,920$ ;  $p=0,004$ , динамометрія —  $r=0,936$ ;  $p=0,001$  (рис. 6).

Таким чином, у ПМ жінок з ОМ порівняно з ПМ жінками з ОП виявлені значущо вищі ( $p<0,05$ ) структурно-функціональні зміни кістково-м'язової системи (BMD п'єк, Т-критерій п'єк і Z-критерій п'єк), підвищений рівень ПТГ ( $p<0,05$ ), а також більш низький рівень вмісту 25(OH)D ( $p<0,05$ ). Ширина *m. quadriceps femoris*, кут перистості були знижені ( $p<0,05$ ) у II групі, а ехогенність *m. quadriceps femoris* була більш підвищена ( $p<0,05$ ) також у групі пацієток з ОМ.

Баланс між вітаміном D і ПТГ ( $r=-0,575$ ;  $p=0,004$ ) є ключовим регулятором м'язової сили. Паратгормон здатний

модулювати роботу м'язової тканини (МТ) через збільшення внутрішньоклітинного кальцію. Установлено, що вітамін D відіграє важливу роль у метаболічних процесах у МТ, впливає на силу м'яза та її скоротливі можливості: електроміографія —  $r=0,937$ ;  $p=0,001$ , альгометрія —  $r=0,926$ ;  $p=0,002$ , термографія —  $r=0,922$ ;  $p=0,003$ , інклінометрія —  $r=0,920$ ;  $p=0,004$ , динамометрія —  $r=0,936$ ;  $p=0,001$ .

М'язова архітектоніка визначається кутом перистості та дає інформацію про м'язову силу: що більше кут перистості, то вище її скоротливі можливості, що підвищує її силові характеристики. Кут перистості тісно пов'язаний з динамометрією ( $r=0,66$ ;  $p=0,05$ ), ширина м'яза має значний зв'язок із кутом перистості ( $r=0,85$ ;  $p=0,05$ ). Ехогенність МТ має тісний зв'язок із показниками динамометрії ( $r=-0,75$ ;  $p=0,05$ ), значний зв'язок із шириною м'яза ( $r=0,78$ ;  $p=0,05$ ) і майже повну кореляцію з кутом перистості ( $r=0,99$ ;  $p=0,05$ ). М'язова адинамія призводить до зміни її складу, що характеризується збільшенням накопичення внутрішньом'язового жиру, що супрово-

джується значною втратою м'язової сили [10].

## Висновки

1. Саркопенія спостерігається у жінок у ПМ, призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей. При ОМ виявлені значущо вищі ( $p<0,05$ ) структурно-функціональні зміни кістково-м'язової системи, ніж при ОП, а також більш високий ( $p<0,05$ ) рівень ПТГ, нижчий ( $p<0,05$ ) рівень 25(OH)D.

2. Ультразвукове вимірювання параметрів м'язів дає інформацію про м'язову силу, її скоротливі можливості, є інструментом для ранньої діагностики та моніторингу лікування СП.

3. Дефіцит вітаміну D, недостатність вітаміну D — фактори ризику в розвитку СП (зниження м'язової сили, координації рухів тіла в просторі, часу реакції, функціональної рухливості), компоненти якого підвищують ризик падінь і низькоенергетичних переломів.

**Ключові слова:** постменопауза, саркопенія, остеопороз, остеомаліяція, діагностика.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Шостак Н. А., Мурадянц А. А., Кондрашов А. А. Саркопенія и перекрестные синдромы — значение в клинической практике. *Клиницист*. 2016. № 10 (3). С. 10–14.
2. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in older people / A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer et al. *Age Ageing*. 2010. Vol. 39 (4). P. 412–423.
3. Janssen I., Heymsfield S. B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. Vol. 50 (5). P. 889–896.
4. Proceedings of a conference "Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons" Albuquerque, New Mexico.

Альгометрія

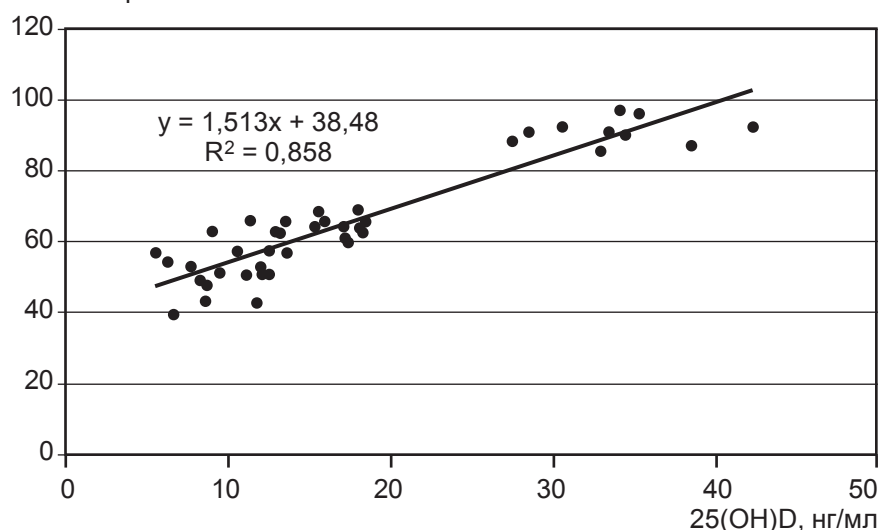


Рис. 6. Рівень вітаміну D і показник альгометрії



co, October 19–21, 1988. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989. Vol. 50 (5). P. 1121–1235.

7. Iannuzzi-Sucich M., Prestwood K. M., Kenny A. M. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2002. Vol. 57 (12). P. 772–777.

6. Сафонова Ю. А. Саркопенія як фактор ризику падень і переломів. *Клиніцист*. 2019. № 13 (3/4). С. 22–28.

7. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування: монографія / В. В. Поворознюк та ін.; за ред. В. В. Поворознюка, П. Плутовського. Донецьк: Видавничий дім «Заславський», 2014. 262 с.

8. Vitamin D and muscle function: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2018 April 19–22, Krakow, Poland / O. Bruyère. Springer, 2018. P. 124.

9. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: a systematic review and meta-analysis / X. Zhang, W. Zhang, C. Wang et al. *BMC Geriatrics*. 2018. Vol. 18 (1). P. 188.

10. Reduced physical activity increases intermuscular adipose tissue in healthy young adults / T. M. Manini, B. C. Clark, M. A. Nalls et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85 (2). P. 377–384.

## REFERENCES

1. Shostak N.A., Muradyants A.A. Kondrashov A.A. (2016) Sarkopeniya i perekrestnyie sindromy — znachenie v klinicheskoy praktike [Sarcopenia and Cross Syndromes — Implications in Clinical Practice]. *Klinitsist* 10 (3), 10–14 [in Russian].

2. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010. Vol. 39 (4). P. 412–423.

3. Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. Vol. 50 (5). P. 889–896.

4. Proceedings of a conference “Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons” Albuquerque, New Mexico, October 19–21, 1988. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989. Vol. 50 (5). P. 1121–1235.

5. Iannuzzi-Sucich M., Prestwood K.M., Kenny A.M. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2002. Vol. 57 (12). P. 772–777.

6. Safonova Yu.A. Sarkopeniya kak faktor riska padeniy i perelomov [Sar-

copenia as a risk factor for falls and fractures]. *Klinitsist — Clinician* 2019; 13 (3/4), 22–28 [in Russian].

7. Povoroznyuk V.V. et al. Defitsit ta nedostatnlnst vltamlnu D: epidemiologiya, diagnostika, profilaktika ta likuvannya: monografya [Deficiency and insufficiency of vitamin D: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment: monograph] Donetsk: Vidavets Zaslavskiy O.Yu. — Donetsk: Publisher Zaslavsky O.Yu. 2014. 262 p. [in Ukrainian].

8. Vitamin D and muscle function: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2018 April 19–22, Krakow, Poland / O. Bruyère. Springer, 2018. P. 124.

9. Zhang X., Zhang W., Wang C. et al. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: a systematic review and meta-analysis *BMC Geriatrics*. 2018. Vol. 18 (1). P. 188.

10. Manini T.M., Clark B.C., Nalls M.A. et al. Reduced physical activity increases intermuscular adipose tissue in healthy young adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85 (2). P. 377–384.

Надійшла до редакції 29.10.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. Г. Юшковська,  
дата рецензії 06.11.2019

Передплачуйте  
і читайте



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому  
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 612.822.2:615.21:615.24

І. Ю. Борисюк<sup>1</sup>, М. Я. Головенко<sup>2</sup>, В. Б. Ларіонов<sup>2</sup>, І. П. Валіводзь<sup>2</sup>

## ОЦІНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ МЕТАДОКСИНУ НА МОДЕЛІ ХЕМОІНДУКОВАНИХ СУДОМ, ВИКЛИКАНИХ КОРАЗОЛОМ, БІМЕГРИДОМ І СТРИХНІНОМ

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

<sup>2</sup> Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського, Одеса, Україна

УДК 612.822.2:615.21:615.24

І. Ю. Борисюк<sup>1</sup>, Н. Я. Головенко<sup>2</sup>, В. Б. Ларионов<sup>2</sup>, І. П. Валиводзь<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МЕТАДОКСИНА НА МОДЕЛИ ХЕМОИНДУЦИРОВАННЫХ СУДОРОГ, ВЫЗВАННЫХ КОРАЗОЛОМ, БИМЕГРИДОМ И СТРИХНИНОМ

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> Физико-химический институт им. А. В. Богатского, Одесса, Украина

Проведена оцінка нейропротекторного діяння метадоксина на моделі хемоіндуцированих судом, викликаних коразолом, бимегридом і стрихніном. Установлено, що метадоксин при тривалому введенні мишам (7 днів, 135 і 270 мг/кг інтрагастрально) статистически достовірно підвищує мінімальні дози хемоконвульсантів, взаємодіючих з ГАМК-барбітуратним рецепторним комплексом. Вплив тривалого введення метадоксина на судом, викликані стрихніном, відсутнє. С допомогою дисперсійного аналізу встановлено, що вплив на протисудорожний ефект метадоксина після його тривалого введення підвищується з 0,65 (при дозі 135 мг/кг) до 0,8 (270 мг/кг).

**Ключевые слова:** метадоксин, хемоконвульсант, коразол, стрихнин, бимегрид.

UDC 612.822.2:615.21:615.24

I. Yu. Borysiuk<sup>1</sup>, M. Ya. Golovenko<sup>2</sup>, V. B. Larionov<sup>2</sup>, I. P. Valivodz<sup>2</sup>

## EVALUATION OF METADOXINE NEUROPROTECTOR ACTIVITY ON MODELS OF CHEMICALLY INDUCED SEIZURES CAUSED BY PENTYLENETETRAZOLE, BIMEGRIDE AND STRICHNINE

<sup>1</sup> The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine,

<sup>2</sup> A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute, Odesa, Ukraine

**Objective.** Metadoxine is positioned as a drug with predominantly hepatoprotective action, but, taking into account its mechanism of action, it is also important to study it as a neuroprotective/neuroactive compound in order to expand the limits of its use in clinical practice.

**Aim:** evaluation of the neuroprotective effect of metadoxin in the model of chemically induced seizures caused by pentylenetetrazole, bemegride and strychnine.

**Materials and methods of research.** To evaluate the effect of metadoxine on the CNS inhibitory systems, a model of seizures caused by chemoconvulsants was chosen. The development of seizures during their intravenous infusion is concentration-dependent, and the use of various convulsive agents allows almost isolated monitoring of the participation of metadoxine in individual inhibitory processes.

**Results.** The anticonvulsant action of metadoxine varies considerably depending on which convulsive agent is used as a chemoconvulsant. Thus, when using convulsive agents that affect the functions of GABA-BD-barbiturate receptor complex (pentylenetetrazole and bemegrid), the anticonvulsant effect is quite significant and in some respects probably differs from the control values. The values of strychnine doses during its intravenous infusion after long-term administration of metadoxin do not experience statistically significant differences from the indicators of the control group of animals (in absolute terms, even a slight decrease is observed).

**Conclusions.** It was found that metadoxine with long-term administration to mice (7 days, 135 and 270 mg/kg intragastric) statistically significantly increases the minimum dose of chemoconvulsants that interact with GABA-barbiturate receptor complex. There is no effect of long-term administration of metadoxine on seizures caused by strychnine.

**Key words:** metadoxin, chemoconvulsant, pentylenetetrazole, strychnine, bemegride.





## Вступ

Останнім часом у медичній практиці широко використовують метадоксин, який має унікальне поєднання гепатопротекторної та нейропротекторної дії, незалежних одна від одної. Його успішно застосовують для лікування медикаментозних і токсичних уражень печінки [1]. Піридоксин — похідне 3-оксипіридину, який має вітамінну активність (одна з трьох форм вітаміну B6), є попередником коферменту піридоксальфосфату, який прискорює катаболізм етанолу і запобігає інактивації АТФ ацетальдегідом — основним метаболітом етанолу [2]. Піридоксальфосфатзалежні ферменти відіграють роль у біосинтезі чотирьох нейротрансмітерів: серотоніну, адреналіну, норадреналіну і ГАМК. Завдяки високій спорідненості метадоксину до транспортера ГАМК, він є модулятором нейротрансмісії ГАМК і має властивості селективного агоніста серотонінових рецепторів підтипу 5-HT<sub>2B</sub> [3].

Піридоксин має антиоксидантну дію, обмежуючи ПОЛ [4], регулює процеси азотистого обміну: трансамінування, дезамінування і декарбоксілювання амінокислот, а також відіграє важливу роль у метаболізмі триптофану, гістаміну, цистеїну, метіоніну. Здатність метадоксину посилювати вивільнення ГАМК і ацетилхоліну зумовлює його виражений анксиолітичний ефект, що підтверджено результатами конфлікт-тесту у щурів [5]. Алкоголь посилює дію ГАМК на ГАМК<sub>A</sub>-рецептори (ГАМК<sub>A</sub>-P), зумовлюючи зниження загальної збудливості мозку. Хронічний вплив алкоголю призводить до зниження відповіді ГАМК<sub>A</sub>-P на дію ГАМК, що підвищує рівень толерантності до алкоголю [2].

Отже, усі ці дані свідчать про можливий вплив метадоксину на центральну нервову систему, тому не виключена можливість наявності у препараті й інших нейропротекторних активностей, зокрема протисудомної. Цей факт може бути важливим у зв'язку з тим, що при припиненні дії алкоголю потік хлоридів у клітину зменшується, що сприяє виникненню тремору, тахікардії, тривоги і навіть судом.

**Мета** дослідження — оцінка нейропротекторної дії метадоксину на моделі хемоіндукованих судом, викликаних коразолом, бімегридом і стрихніном.

## Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на білих безпородних мишах обох статей, яких утримували згідно з міжнародними та національними біоетичними рекомендаціями (Директива Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ про дотримання законів, постанов і адміністративних положень держав ЄС із питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети) на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі з вільним доступом до води та їжі.

Досліджувану сполуку вводили інтрагастрально за допомогою зонда у вигляді водного розчину. Тварини контрольної групи отримували відповідні об'єми дистильованої води. Виходячи з мети, піддослідні тварини, відповідно до схеми експерименту, були розділені на групи: 1-ша група — контрольна (18 тварин, інтактні); 2-га група — тварини, яким перорально вводили 135 мг/кг метадоксину протягом 7 діб, до введення судомного агента

(18 тварин); 3-тя група — тварини, яким перорально вводили 270 мг/кг метадоксину протягом 7 діб, до введення судомного агента (18 тварин). Судомні агенти вводили внутрішньовенно (у хвостову вену) у вигляді розчинів — 0,5 % коразолу, 0,3 % бімегриду, 0,1 % стрихніну на забуференому (після додавання судомних агентів) розчині ізотонічного хлориду натрію.

Внутрішньовенна інфузія судомних агентів ГАМК<sub>A</sub>-P на тлі введення метадоксину — перспективний напрям у нейрофізіології, тому що ці процеси є швидко оборотними й ефекти реєструються у формі мінімальних ефективних доз речовини, що вводиться. До переваг даного методу дослідження можна зарахувати таке:

1. Можливість надання даних як в альтернативній, так і у градуйованій формі.

2. Можливість співвідношення даних з невеликими проміжками часу ( $\pm 1$  хв).

3. Незалежність величин мінімальних ефективних доз від швидкості введення судомного агента [6].

При внутрішньовенній інфузії визначали об'єми розчину та розраховували дози кожного судомного агента, що викликають клоніко-тонічні судоми (ДКТС) та тонічну екстензію (ДТЕ). Дані представлені у вигляді «середнє  $\pm$  стандартне відхилення», вірогідність різниці оцінювалася за критерієм Стьюдента після попередньої перевірки даних на відповідність до нормального закону розподілу. Вірогідність результатів дисперсійного аналізу оцінювалася за F-критерієм.

## Результати дослідження та їх обговорення

Схема дослідження, зважаючи на пов'язаний з метаболіч-



**Зміна доз судомних агентів, що при внутрішньовенній інфузії викликають клоніко-тонічні та тонічні судоми у мишей на тлі попереднього введення метадоксину (7 діб, 135 та 270 мг/кг)**

Показник	ДКТС	ДТЕ
БімеGRID		
Контроль	100,0±4,9	100,0±13,7
135 мг/кг	185,5±12,3**	161,9±27,3
270 мг/кг	181,8±13,0**	180,3±30,4*
Коразол		
Контроль	100,0±4,7	100,0±11,1
135 мг/кг	109,5±10,7	184,2±23,8*
270 мг/кг	111,2±10,3	174,6±45,5
Стрихнін		
Контроль	100,0±11,9	100,0±10,1
135 мг/кг	95,8±14,3	102,6±11,1
270 мг/кг	89,7±13,9	91,4±12,7

*Примітка.* \* — вірогідна різниця у порівнянні з контролем при  $p \leq 0,05$ ; \*\* — вірогідна різниця у порівнянні з контролем при  $p \leq 0,01$ .

ними процесами характер очікуваної дії метадоксину, складалася з тривалого (7 діб, щодобово) введення мишам досліджуваної сполуки у терапевтичних дозах з їхнім алометричним перерахунком (135 та 270 мг/кг). Як показник біологічного ефекту використовували дози судомних агентів (стрихнін, коразол, бімеGRID), що викликають клоніко-тонічні судоми та тонічну екстензію при їхній внутрішньовенній інфузії. Вибір судомних агентів було обґрунтовано їхньою селективною блокадою окремих рецепторних систем: стрихнін є класичним блокатором гліцинових рецепторів, бімеGRID — антагоніст барбітуратного сайту ГАМК<sub>A</sub>-Р, а коразол — непрямий антагоніст зазначеного рецептора завдяки наявності місць зв'язування у хлорному іонофорному каналі. Тому на підставі швидкооборотних фармакологічних ефектів можлива диференціація окремих ділянок ГАМК<sub>A</sub>-Р, можливого фізіологічного впливу метадоксину.

Величина протисудомної дії метадоксину значно різниться залежно від того, який судомний агент використовується як хемоконвульсант (табл. 1). Так, при застосуванні коразолу та бімеGRIDу протисудомний ефект є досить значним і за окремими показниками (ДКТС або ДТЕ) вірогідно відрізняється від контрольних значень. Слід зазначити, що найбільший за величиною та статистично значущий ( $p < 0,03-0,04$ ) ефект реєструється для клоніко-тонічних компонентів судомного нападу, викликаного бімеGRIDом. Розвиток міоклонічних судом є мірою підвищення судомного порога головного мозку та зменшення ефективності гальмівних процесів щодо спонтанних збуджуваль-

них потенціалів. На відміну від них, тонічний компонент судом зумовлений не тільки зниженням порога чутливості, а й обмеженою генералізацією збудження внаслідок блокування гальмівних процесів хемоконвульсантами. Оскільки барбітуратний сайт здійснює лише модуляцію афінитету ГАМК-рецептора до ГАМК, високі показники протисудомного ефекту за обома показниками, що не зазнають суттєвої різниці залежно від введеної дози метадоксину, свідчать про можливе підвищення рівня ГАМК у синаптичному просторі (за рахунок її утворення з піроглутамату), яке здатне викликати гіперполяризацію нейронів без додаткової модуляції рецепторного комплексу. Піроглутамінова кислота в процесі гідролізу утворює глутамінову кислоту, яка є субстратом глутаматдекарбоксилази — ключового ензиму у процесі біосинтезу ГАМК [7–9].

Навпаки, коразол є непрямим антагоністом ГАМК, що сприяє, імовірно, підвищенню

частоти відкривання хлорного каналу після активації комплексу вільною ГАМК і призводить до часткового блокування потоку іонів хлору та розвитку гальмівних процесів на початкових етапах розвитку пароксизмальної активності. Саме тому протисудомний ефект тривалого введення метадоксину не зазнає вірогідної різниці з контролем за показниками ДКТС. Навпаки, розповсюдження збудження на стадії тонічних судом гальмується більш ефективно завдяки високій концентрації ГАМК, унаслідок чого й спостерігається вірогідний протисудомний ефект за тонічними компонентами судомного нападу (див. табл. 1).

Також в ініціації та регуляції розповсюдження процесів збудження значну роль відіграє гліцинова система, антагоністом якої є стрихнін. Утім, величини доз стрихніну при його внутрішньовенній інфузії після тривалого введення метадоксину не зазнають статистично значущих відмінностей від показників контрольної гру-



пи тварин (за абсолютною величиною навіть спостерігається їхнє незначне зменшення, див. табл. 1). Зважаючи на те, що переважна більшість стрихнін-чутливих гліцинових рецепторів локалізуються у спинному мозку та регулюють надходження афферентних імпульсів до ЦНС, можна припустити не тільки високий ступінь контролю цієї системою збуджувальних сигналів, а й те, що підвищення концентрації медіатора ГАМК-ергічної системи не є достатнім для блокування цих стимулів. З другого боку, навіть за припущення про функціонування полімедіаторних синаптичних систем (зокрема, ГАМК-гліцин), слід визнати провідний характер гліцинових механізмів контролю гальмування збудження.

Загалом при використанні хемоконвульсантів, дія яких локалізується у межах ГАМК-рецепторного комплексу, підвищення їхніх мінімальних доз, що викликають окремі компоненти судомного нападу, є статистично вірогідним та підтверджує вплив метадоксили на ГАМК-ергічні процеси. У випадку стрихніну, що переважно блокує гліцинові рецептори, цей ефект не спостерігається. Більш того, протисудомний ефект метадоксили, можливо, є комплексним і реалізується як через підвищення доступності субстрату глутаматдекарбоксилази (глутамінова кислота), так і через збільшення її активності (за рахунок підвищення кількості коферменту — піридоксину).

Іншим є питання про дозозалежність фармакологічних ефектів метадоксили, важливого з точки зору раціоналізації фармакотерапії. Оскільки компоненти метадоксили здебільшого впливають на метаболічні процеси (піридоксин,

що виступає як кофермент, і піроглутамінова кислота, яка сама не володіє фармакологічною активністю), слід очікувати, що фізіологічні ефекти цього препарату є «складними», метаботропними, на відміну від простих концентраційно залежних ефектів. Унаслідок цього неможливо прямо оцінити зв'язок між введеною дозою метадоксили на поповнення та депонування ГАМК. Тому для оцінки цього впливу було використано однофакторний дисперсійний аналіз для визначення величини впливу на фармакологічні показники введення різних доз метадоксили (табл. 2).

При дозі 135 мг/кг вплив попереднього тривалого введення метадоксили оцінюється на рівні 0,65, тимчасом як вплив неврахованих факторів становить 0,35. До них можуть бути зараховані індивідуальні особливості тварин, що впливають на ступінь усмоктування препарату, інтенсивність його включення до метаболічних процесів, пластичність нейрофізіологічних функцій тощо. Рівень вірогідності для цього показника, що характеризує нелінійну кореляцію між дозою та зміною протисудомного ефекту, становить  $p \leq 0,07$ , що незначно перевищує загальноприйнятий рівень вірогідності для більшості фармакологічних досліджень (0,05). Навпаки, при тривалому введенні метадоксили

дозою 270 мг/кг внесок факторіальної дисперсії значно підвищується (0,8), що вказує на збільшення впливу цього фактора на ефект, який реєструється. Відповідно величина неврахованих факторів при введенні цієї дози метадоксили зменшується до 0,2, отже, існує вагома, хоча й непропорційна залежність між введеною дозою сполуки та її протисудомною дією по відношенню до застосованих хемоконвульсантів.

## Висновки

1. Метадоксин при тривалому введенні мишам (7 діб, 135 та 270 мг/кг інтрагастрально) статистично вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) підвищує мінімальні дози хемоконвульсантів, що взаємодіють з ГАМК-барбітуратним рецепторним комплексом. Вплив тривалого введення метадоксили на судоми, що викликані стрихніном (блокатор гліцинових рецепторів) відсутній.

2. Метаботропний характер дії метадоксили не дозволяє прямо оцінити залежність «доза-ефект», проте за допомогою дисперсійного аналізу встановлено, що вплив на протисудомний ефект метадоксили після його тривалого введення підвищується з 0,65 (при дозі 135 мг/кг) до 0,8 (270 мг/кг).

**Ключові слова:** метадоксин, хемоконвульсант, коразол, стрихнін, бімегрид.

Таблиця 2

**Оцінка внеску факторіальної та випадкової дисперсій (фактор впливу — доза метадоксили) у загальну результативну ознаку (протисудомний ефект) тривалого введення метадоксили у різних дозах**

Показник	Доза метадоксили	
	135 мг/кг	270 мг/кг
Внесок факторіальної дисперсії	0,65	0,8
Внесок випадкової дисперсії	0,35	0,2
Рівень вірогідності, p (за F-критерієм)	0,07	0,024





## ЛІТЕРАТУРА

1. Гепатозахисна дія метадокси-ну при експериментальному алко-гольному гепатиті щурів / Г. М. Ша-яхметова, О. В. Карпова, А. К. Во-роніна, М. Я. Головенко. *Медицина та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 4. С. 54–58.

2. Addolorato, Giovanni & Anco-на, Carlo & Capristo, E & Gasbarrini, Gabriele. (2003). Metadoxine in the Treatment of Acute and Chronic Al-coholism: A Review. *International journal of immunopathology and pharmaco-logy*. № 16. P. 207–214. 10.1177/039463200301600304.

3. Antonio Molina-Carballo, Ana Checa-Ros & Antonio Mucos-Hoyos (2016): Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review, Expert Opinion on Therapeutic Patents, DOI: 10.1080/13543776.2016.1182989

4. Piulats E. Pyridoxine as a protec-tor against oxidative stress. *European Journal of Biochemistry*. 2001. Vol. 268, S1. P. 139–143.

5. Pyrrolidone-carboxylic acid in acute and chronic alcoholism. Preclinical and clinical studies / D. E. Pel-legrini-Giampietro, F. Moroni, A. Pistelli et al. *Recenti Progressi in Medicina*. 1989. Vol. 80, № 3. P. 160–164.

6. Зиньковский В. Г., Жук О. В., Головенко Н. Я. Эффекторный ана-лиз принципов функционирования и кооперативности субъединиц ГАМК-БД-рецепторно-ионофорного ансамб-ля. *Механизмы действия анксиולי-тических, снотворных и противо-*

*судорожных средств*. Киев: Наукова думка, 1988. С. 98–175.

7. Головенко М. Я., Карпова О. В., Борисюк І. Ю. Регулювання метадоксином елімінації етанолу та його метаболітів з організму щурів. *Клінічна фармація*. 2016. Т. 20, № 3. С. 24–28.

8. Dakshinamurti S., Dakshina-murti K. Antihypertensive and neuro-protective actions of pyridoxine and its derivatives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015. Vol. 93 (12). P. 1083–1090.

9. Di Miceli M., Gronier B. Pharma-cology, systematic review and recent clinical trials of metadoxin. *Rev Recent Clin. Trials*. 2018. Vol. 13 (2). P. 114–125.

## REFERENCES

1. Shayakhmetova G.M., Karpova O.V., Voronina A.K., Golovenko M.Ya. Hepatoprotective effect of metadoxin in experimental alcoholic hepatitis of rats *Medical and clinical chemistry* 2015; 17, 4: 54-58.

2. Addolorato, Giovanni & Ancona, Carlo & Capristo, E & Gasbarrini, Gabriele. (2003). Metadoxine in the Treatment of Acute and Chronic Al-coholism: A Review. *International journal of immunopathology and pharmacology* 16. 207-14. 10.1177/039463200301600304.

3. Antonio Molina-Carballo, Ana Checa-Ros & Antonio Mucos-Hoyos (2016): Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review, Expert Opinion on Therapeutic Patents, DOI: 10.1080/13543776.2016.1182989

4. Piulats E. Pyridoxine as a protec-tor against oxidative stress. *European Journal of Biochemistry* 2001; 268, S1: 139-143.

5. Pellegrini-Giampietro D.E., Mo-roni F., Pistelli A., Palmerani B., Zorn A.M., Paruzzi S., Caramelli L., Botti P., Valenza T., Antonini M. Pyrrolidone-carboxylic acid in acute and chronic al-coholism. Preclinical and clinical stud-ies. *Recenti Progressi in Medicina* 1989; 80, 3: 160-164.

6. Zin'kovsky V.G., Zhuk O.V., Golovenko N.Ja. Effekturnyy analiz printsipov funkcionirovaniya i kooperativnosti subedinic GAMK-BD-receptor-no-ionoformogo ansamblya. *Mekhanizmy deystviya anksioliticheskikh, snotvornyykh i protivosudorozhnykh sredstv*. Kiev: Naukova dumka, 1988. S. 98-175.

7. Golovenko M.Ya., Karpova O.V., Borisjuk I.Yu. Regulation of metha-done elimination of ethanol and its me-tabolites from rats organism. *Clinichna pharmatsiya* 2016; 20, 3: 24-28.

8. Dakshinamurti S., Dakshinamur-ti K. Antihypertensive and neuroprotec-tive actions of pyridoxine and its deriv-atives. *Can J Physiol Pharmacol* 2015, 93 (12): 1083-1090.

9. Di Miceli M., Gronier B. Phar-macology, systematic review and re-cent clinical trials of metadoxin. *Rev Recent Clin. Trials* 2018; 13 (2): 114-125.

Надійшла до редакції 20.10.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Р. С. Вастьянов,  
дата рецензії 29.10.2019

УДК 616-06:616-092.9

І. І. Грицан, Я. В. Сірман, Н. І. Прейс, І. В. Савицький

# ДИСБАЛАНС СИСТЕМ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ МІКРОАНГІОПАТІЯХ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ І ПЕРСПЕКТИВИ ЇХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ

Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616-06:616-092.9

И. И. Грицан, Я. В. Сирман, Н. И. Прейс, И. В. Савицкий  
НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ МИКРОАНГИОПАТИЯХ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, Одесса, Украина

В статье приведены результаты исследования влияния комбинированной терапии на состояние систем АОС и ПОЛ, в частности изучена целесообразность применения флавицина, диосмина и кверцетина в комплексе с L-аргинином для лечения микроангиопатий на фоне СД 2 типа.

© І. І. Грицан, Я. В. Сірман, Н. І. Прейс, І. В. Савицький, 2019





Установлено, що флавоноидні сполучення проявили виражене антиоксидантне діяння на моделях поздніх ускладнень СД 2 типу (діабетическої ретинопатії і діабетическої нефропатії) при їх комплексному примененні с L-аргініном. Найбільше виражений ефект набувався в групі животних, котрим проводили терапію кверцетина і L-аргініна, найменше виражений — в групі животних, котрі отримували лічення кверцетином і L-аргініном. Отримані дані дозволяють рекомендувати комбіновану терапію кверцетина і L-аргініна для зниження ризику розвитку поздніх ускладнень СД 2 типу за рахунок виражених антиоксидантних властивостей.

**Ключеві слова:** флавоноїди, L-аргінин, сахарний діабет, мікроангіопатії, антиоксидантна захиста, перекисне окислення ліпідів.

UDC 616-06:616-092.9

I. I. Grytsan, Ya. V. Sirman, N. I. Preis, I. V. Savitsky

#### DISORDERS OF THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT PROTECTION AND LIPID PEROXIDATION IN MICROANGIOPATHIES ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*Ukrainian RI of Transport Medicine, Odesa, Ukraine*

The article presents the results of the study of the effect of combination therapy on the state of AOC and POL systems, in particular, the feasibility of using flavicin, diosmin and quercetin in combination with L-arginine for the treatment of microangiopathies on the background of type 2 diabetes.

It was found that flavonoid compounds showed a pronounced antioxidant effect in models of chronic complications of type 2 diabetes (diabetic retinopathy and diabetic nephropathy) when used in combination with L-arginine. The most pronounced effect was observed in the group of animals treated with quercetin and L-arginine, the least pronounced — in the group of animals treated with quercetin and L-arginine. The obtained data allow to recommend a combination therapy of quercetin and L-arginine to reduce the risk of late complications of type 2 diabetes due to the pronounced antioxidant properties.

**Key words:** flavonoids, L-arginine, diabetes mellitus, microangiopathy, antioxidant protection, lipid peroxidation.

### Вступ

Поширеність цукрового діабету (ЦД) зростає серед населення країн світу в залежності від регіону, рівня економічного розвитку країни, статі та віку. Так, за висновками Міжнародної діабетичної федерації (IDF), спостерігається тенденція найбільшого розповсюдження діабету серед урбанізованого працездатного населення країн, що розвиваються, в осіб віком 40–59 років приблизно однаково як чоловічої, так і жіночої статі. Прогнозується, що до 2030 р. кількість хворих на діабет збільшиться до 552 млн (9,9 %, або 1 хворий на ЦД на 10 здорових дорослих), а до 2035 р. — до 592 млн (10,1 %) [8]. Більш того, за даними IDF, у світі мешкає до 183 млн осіб із не діагностованим ЦД, що становить 50 % від діагностованих випадків. Якщо підбити підсумки щодо кількості пацієнтів з цією патологією та порушенням толерантності до глюкози, то практично у кожного з 10–12 жителів планети відзначають порушення функції підшлункової залози [9].

Сьогодні очевидно, що генерація вільних радикалів є одним із універсальних патогенетичних механізмів ушкодження клітини. Від функціонування процесів вільнорадикального окиснення значною мірою залежить структурно-функціональна цілісність клітин, тканин, органів і організму в цілому [10]. За умов хронічної гіперглікемії у хворих на ЦД спостерігається посилення інтенсифікація окисного стресу та порушення системи імунологічної реактивності організму. Надмірна активація окисного стресу є результатом надлишкової генерації активних форм кисню, неферментативного глікозилювання білків та окисної деградації [3].

Тому одним із перспективних напрямів у терапії ускладнень, які виникають на тлі ЦД, є використання комбінованої терапії, яка була б спрямована на посилення антиоксидантного захисту організму та пригнічення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

**Мета** роботи — експериментально довести найбільш ефективну схему комбінованої

терапії при мікроангіопатичних ускладненнях цукрового діабету 2 типу за показниками, що характеризують антиоксидантну систему (АОС) та ПОЛ.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 240–280 г, які були розподілені на експериментальні групи (по 6 тварин у кожній): 1-ша група — інтактні тварини (яким внутрішньошлунково вводили дистильовану воду); 2-га група — щури, яким відтворювали стрептозотоциновий діабет (одноразово внутрішньовенно вводили стрептозотцин дозою 65 мг/кг) [4]; 3-тя група — тварини, яким після введення стрептозотцину та нікотинамідом відтворювали модель діабетичної ретинопатії (ДР) [2]; 4-та група — щури, яким після введення стрептозотцину та нікотинамідом відтворювали модель діабетичної нефропатії (ДН) [1].

З метою вивчення впливу різних терапевтичних схем на



показники, що характеризують АОС і ПОЛ, тваринам із експериментальною ДР та змодельованою ДН вводили флавоноїди природного походження в комплексі з L-аргініном. Зокрема, 5–6-й групам тварин з ДР і ДН вводили флавіцин у його ефективній дозі 12 мг/кг маси тіла тварини та L-аргінін у дозі 100 мг/кг; 7–8-й групам — кверцетин у дозі 50 мг/кг і L-аргінін (100 мг/кг); 9–10-й — діосмін у дозі 100 мг/кг і L-аргінін (100 мг/кг).

Дози досліджуваних препаратів вводили в перерахунку з урахуванням загальноприйнятих в експериментальній фармакології коефіцієнтів видової стійкості Ю. Р. Риболовлева один раз на добу [7].

Відтворювали ДР шляхом введення підшкірно розчину еритропоетину тричі на тиждень по 6 Од на 100 г маси тіла протягом 6 міс. [2].

У тварин, яким моделювали ДН, раціон базувався на високожировому раціоні харчування. На 35–40-й тиждень у тварин відзначали ознаки ДН — протеїнурию, зниження швидкості клубочкової фільтрації [1].

Для оцінки ПОЛ використовували такі показники:

1) рівень ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у гомогенаті

печінки за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом М. Uchiyama і М. Michara в модифікації І. А. Волчегорського (1989) [5];

2) вміст дієнових кон'югантів (ДК) — за методом І. Д. Стальної в модифікації В. І. Скорнякова (1988) [5];

3) концентрація малонового діальдегіду (МДА) — за методом І. Д. Стальної і співавт. (1987) [5];

4) вміст каталази — за методом М. А. Гаврилук (1988) [5].

Стан АОС характеризували за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки, який визначали спектрофотометрично за реакцією з реактивом Елмана [5].

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on

the protection of animals used for scientific purposes, закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми “Statistica 8.0”. Достовірність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента і Фішера. Рівень достовірності приймали при  $p < 0,05$  [6].

### Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що у тварин групи контрольної патології (зі змодельованим ЦД 2 типу) спостерігалось достовірне підвищення вмісту ДК на 47,4 % ( $p < 0,05$ ) у гомогенаті печінки порівняно з тваринами інтактного контролю, що свідчило про окисні ушкодження ліпідів мембран гепатоцитів, оскільки вищезазначені сполуки є проміжними та кінцевими продуктами ПОЛ відповідно. У щурів зі змодельованими мікроциркуляторними ускладненнями також зазначалося підвищення ДК в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) та 1,8 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою інтактних щурів (табл. 1).

Таблиця 1

#### Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у щурів з експериментальною діабетичною ретинопатією на тлі цукрового діабету 2 типу при застосуванні комбінованої терапії, $X \pm Sx$ , $n=6$

Група	ДК, нмоль/г	ТБК-АП, нмоль/г	ВГ, мкмоль/г	МДА, мкмоль/л	Каталаза, ммоль/л
Інтактний контроль	20,30±0,85	2,90±0,12	2,70±0,14	4,0±0,2	0,300±0,003
Контрольна патологія	29,90±0,44*	4,70±0,08*	1,40±0,07*	14,2±0,5*	0,220±0,015*
Щури з ДР	33,20±0,49*	4,90±0,18*	1,30±0,12*	16,4±1,0*	0,190±0,017*
ДР + флавіцин + L-аргінін	22,40±0,56**.#	3,28±0,15**.#	2,44±0,05**.#	13,5±0,9*	0,240±0,015*,**.#
ДР + кверцетин + L-аргінін	18,80±0,42**.#	2,92±0,04**.#	3,02±0,07**.#	10,4±0,7*,**.#	0,350±0,014*,**.#
ДР + діосмін + L-аргінін	25,50±0,78*,**.#	4,25±0,12*,**.#	1,95±0,12*,**.#	13,8±1,2*	0,210±0,016*,**.#

Примітка. \* —  $p < 0,05$  щодо показників інтактної групи тварин; \*\* —  $p < 0,05$  щодо показників групи з модельованим ЦД 2 типу; # —  $p < 0,05$  щодо показників групи з модельованою ДР на тлі ЦД 2 типу.



Рівень ТБК-реактивів у групі тварин КП підвищувався в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з тваринами інтактного контролю, а у тварин із ДР і ДН — в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) та 1,8 разу ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Експериментально доведено, що розвиток ЦД 2 типу корелював із виснаженням антиоксидантного захисту, про що свідчило зниження вмісту ВГ у 2,0 разу у тварин із ЦД 2 типу ( $p < 0,05$ ); у 2,1 разу у тварин з ЦД 2 типу та ДР ( $p < 0,05$ ); у 2,6 разу у тварин з ЦД 2 типу та ДН ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою тварин.

Рівень МДА в групі тварин з ЦД 2 типу був вищим у 3,6 разу ( $p < 0,05$ ); у тварин із ДР — у 4,1 разу ( $p < 0,05$ ); у тварин із ДН — у 4,4 разу ( $p < 0,05$ ) щодо аналогічного показника у групі тварин інтактного контролю. При вивченні рівня каталази у щурів із ЦД 2 типу встановлено його достовірне зниження в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ); у групі тварин із ДР — в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ); у групі тварин із ДН — в 1,9 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою інтактних тварин.

Аналіз показників, що характеризують систему АОС і ПОЛ показав, що більш вира-

жені зсуви реєструвались у тварин із ДН порівняно з щурами з експериментальною ДР. Дану тенденцію можна пояснити тим, що, окрім гіперглікемії, у даних тварин надлишкове утворення вільних радикалів сприяє метаболічним зсувам в ішемізованих зонах тканин та органів.

Застосування комбінованої терапії біофлавоноїдів у комплексі з L-аргініном у щурів з експериментальною ДР супроводжувалося відновленням антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, що підтверджувалося зниженням вмісту продуктів ліпопероксидації.

Найбільш виражений ефект на показники АОС і ПОЛ спостерігався при застосуванні комбінації кверцитину та L-аргініну. Найвніше було достовірне зниження рівня ДК ( $p < 0,05$ ) щодо контрольної групи тварин і щурів з експериментальною ДР; урівноваження показника ТБК-реактивів і концентрації ВГ до рівня в групі інтактних тварин. Рівень МДА достовірно знижувався в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою КП, однак не досягав рівня інтактної групи щурів.

Рівень каталази достовірно знижувався в 1,6 разу ( $p < 0,05$ )

порівняно з групою контрольної патології та в 1,8 разу ( $p < 0,05$ ) щодо групи щурів із ДР.

Менш виражений ефект на стан АОС і ПОЛ проявила комбінація флавіцину та L-аргініну та найменш виражений ефект — комплекс діосміну та L-аргініну.

При вивченні впливу комбінованої терапії на стан АОС і ПОЛ у щурів з експериментальною ДН на тлі ЦД 2 типу встановлено, що найбільш виражений антиоксидантний ефект проявила комбінація кверцитину та L-аргініну. Зокрема, рівень ДК достовірно знижувався порівняно з групою КП та щурів з експериментальною ДН; урівноваження показника ТБК-реактивів і концентрації ВГ до рівня в групі інтактних тварин. Рівень МДА достовірно знижувався ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою КП, однак не досягав рівня інтактної групи щурів (табл. 2).

Менш виражений ефект спостерігався у групі тварин, які отримували флавіцин у комплексі з L-аргініном.

При аналізі проведених досліджень встановлено, що флавіцин, діосмін і кверцитин

Таблиця 2

**Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у щурів з експериментальною діабетичною нефропатією на тлі цукрового діабету 2 типу при застосуванні комбінованої терапії,  $\bar{X} \pm S_x$ , n=6**

Група	ДК, нмоль/г	ТБК-АП, нмоль/г	ВГ, мкмоль/г	МДА, мкмоль/л	Каталаза, ммоль/л
Інтактний контроль	20,30±0,85	2,90±0,12	2,70±0,14	4,0±0,2	0,300±0,003
Контрольна патологія	29,90±0,44*	4,70±0,08*	1,40±0,07*	14,2±0,5*	0,220±0,015*
Щури з ДН	36,50±0,52*	5,10±0,22*	1,03±0,03*	17,6±1,1*	0,160±0,012*
ДР + флавіцин + L-аргінін	29,40±0,66*	3,40±0,15**,#	2,02±0,06**,#	10,2±0,8*	0,180±0,011*, **, #
ДР + кверцитин + L-аргінін	25,60±0,52**,#	3,04±0,04**,#	2,52±0,08**,#	8,4±0,7*, **, #	0,270±0,013*, **, #
ДР + діосмін + L-аргінін	30,50±0,81*, **, #	3,75±0,12*, **, #	2,95±0,14*, **, #	12,8±1,2*	0,170±0,014*, **, #

Примітка. \* —  $p < 0,05$  щодо показників інтактної групи тварин; \*\* —  $p < 0,05$  щодо показників групи з модельованим ЦД 2 типу; # —  $p < 0,05$  щодо показників групи з модельованою ДН на тлі ЦД 2 типу.



зумовлюють виражену антиоксидантну дію на моделях пізніх ускладнень ЦД 2 типу при їх комплексному застосуванні з L-аргініном: причому найбільш виражений ефект спостерігався у групі тварин, яким проводили терапію кверцитином і L-аргініном, найменш виражений — у групі тварин, яких лікували кверцитином та L-аргініном.

### Висновки

1. Флавоноїдні сполуки проявили виражену антиоксидантну дію на моделях пізніх ускладнень ЦД 2 типу (діабетична ретинопатія та діабетична нефропатія) при їх комплексному застосуванні з L-аргініном.

2. Найбільш виражений ефект спостерігався у групі тварин, яким проводили терапію кверцитином і L-аргініном, найменш виражений — у групі тварин, яких лікували кверцитином і L-аргініном.

3. Отримані дані дозволяють рекомендувати комбіновану терапію кверцитином і L-аргініном для зниження ризику розвитку пізніх ускладнень ЦД 2 типу за рахунок виражених антиоксидантних властивостей.

**Ключові слова:** флавоноїди, L-аргінін, цукровий діабет, мікроангіопатія, антиоксидантний захист, перекисне окиснення ліпідів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Байрашева В. К. Моделирование сахарного диабета и диабетической нефропатии в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21024>
2. Биомаркеры диабетической ретинопатии / М. В. Будзинская, Д. В. Липатов, В. Г. Павлов, Д. В. Петрачков. *Сахарный диабет*. 2020. № 1 (23). С. 88–94.
3. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин / Ю. Ю. Лавришин та ін. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького*. 2016. Т. 18, № 2 (66). С. 100–111.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с.
5. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. М. : Медицина, 1987. 368 с.
6. Методы статистической обработки медицинских данных : метод. реком. / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров и др. М. : РКНПК, 2012. 42 с.
7. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Доклады АН СССР*. 1979. № 6 (247). С. 1513–1516.
8. Цитовський М. Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2017. № 1 (55). С. 168–177.
9. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches / R. Madonna et al. *Vascular Pharmacol.* 2017. № 90. P. 1–7.
10. Dymkowska D. Oxidative damage of the vascular endothelium in type

2 diabetes — the role of mitochondria and NAD(P)H oxidase. *Postepy Biochem.* 2016. № 62 (2). P. 116–126.

### REFERENCES

1. Bayrasheva V.K. Model of saccharine diabetes and diabetic nephropathy in the experiment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21024>
2. Budzinskaya M.V., Lipatov D.V., Pavlov V.G., Petrachkov D.V. Biomarkers of diabetic retinopathy. *Sakharnyy diabet* 2020; 1 (23): 88-94.
3. Lavrishin Yu.Yu. et al. Biologic importance of antioxidant defense system of animal organism. *Naukovyy visnyk LNUVMBT imeni S.Z. Gzhitskogo* 2016; 18 № 2 (66): 100-111.
4. Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv: method. recom. / after ed. of acad. O. V. Stefanov. Kyiv, Avitsenna, 2001. 528 p.
5. Menshikov V.V. Laboratory methods of research in clinic. Moscow, Medicine, 1987. 368 p.
6. Kochetov A.G., Lyang O.V., Zhironov I.V. et al. Methods of the statistical medical data processing: method. recom. Moscow: RCNPC, 2012. 42 p.
7. Rybolovlev Yu.P., Rybolovlev R.S. Dosage of matters for mammals on the constants of biological activity. *Doklady AN USSR* 1979; 6 (247): 1513-1516.
8. Tsyovskyy M. N. Statistic, clinic and morfologic aspects of influence of diabetes on cardiovascular system. *Naukovyy visnyk Uzhgorodscogo universitetu, seriya "Medicine"* 2017; 1 (55): 168-177.

Надійшла до редакції 22.10.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. П. С. Вастьянов,  
дата рецензії 29.10.2019







УДК 614.27.008.2

Т. А. Ковальчук, М. В. Савочкіна, В. В. Івчук

## РОЗРОБКА ТА ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ЗА ДСТУ ISO 9001:2015 В НАУКОВО-ДОСЛІДНОМУ ІНСТИТУТІ МЕДИЧНОГО ПРОФІЛЮ. ВЛАСНИЙ ДОСВІД

ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини  
МОЗ України», Кривий Ріг, Україна

УДК 614.27.008.2

Т. А. Ковальчук, М. В. Савочкіна, В. В. Івчук

### РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ПО ДСТУ ISO 9001:2015 В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ИНСТИТУТЕ МЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ. СОБСТВЕН- НЫЙ ОПЫТ

ГУ «Украинский научно-исследовательский институт промышленной медицины МЗ Украины»,  
Кривой Рог, Украина

В статье приведен собственный опыт разработки и внедрения системы менеджмента каче-  
ства (СМК), разработанной на основе требований ДСТУ ISO 9001:2015.

Цель исследования — рассмотреть опыт научно-исследовательского института медицинского  
профиля по разработке и внедрению системы управления качеством в соответствии с требова-  
ниями ДСТУ ISO 9001:2015.

Собственный опыт внедрения СМК в институте показал целесообразность принятого реше-  
ния. Создание системы управления организацией, ориентированной на внедрение современ-  
ных технологий и методов менеджмента качества, является залогом устойчивого функциониро-  
вания научно-исследовательского медицинского учреждения в современных условиях. Приори-  
тет принципа постоянного улучшения качества и повышения результативности СМК обеспечи-  
вает достижение основной цели организации.

**Ключевые слова:** система управления качеством, международные стандарты, ДСТУ  
ISO 9001:2015, научно-исследовательское учреждение.

UDC 614.27.008.2

T. A. Kovalchuk, M. V. Savochkina, V. V. Ivchuk

### DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF A QUALITY MANAGEMENT SYSTEM ACCORD- ING TO DSTU ISO 9001:2015 AT THE RESEARCH INSTITUTE OF MEDICAL PROFILE. OWN EXPERIENCE

Ukrainian Scientific Research Institute of Industrial Medicine, Kryvyy Rih, Ukraine

**Relevance.** The article presents its own experience in the development and implementation of a  
quality management system (QMS), developed on the basis of the requirements of DSTU ISO  
9001:2015. Modern management principles using international standards ISO 9001:2015 determine  
the basis for increasing the effectiveness of a medical research institution. The implementation of the  
QMS is a large-scale and rather complex project, it covers the entire contingent of employees.

**Purpose of the study.** To consider the experience of the medical research institute in the devel-  
opment and implementation of a quality management system in accordance with the requirements of  
DSTU ISO 9001:2015.

**Materials and methods of investigation.** The study used general scientific methods of empirical  
and theoretical knowledge, logical methods and techniques, as well as methods of system analysis,  
comparison, analogy and generalization.

**Results of the study.** The criteria and methods of monitoring and analysis have been applied to  
evaluate the effectiveness and level of effectiveness of the main processes of research and medical  
care, and plans for their improvement have been developed. Compliance with the DSTU ISO 9001:2015  
standard confirms that the achieved management level meets the standard requirements that reflect  
internationally recognized management methods for the production of a scientific product and medi-  
cal services of guaranteed quality.



**Conclusions.** Our own experience in implementing the QMS at the Institute has shown the feasibility of the decision. The creation of an organization management system focused on the introduction of modern technologies and quality management methods is the key to the stable functioning of a medical research institution in modern conditions.

**Key words:** quality management system, international standards, DSTU ISO 9001:2015, research institution.

## Вступ

Актуальність розробки та впровадження нових форм управління в сучасних умовах функціонування вітчизняної системи охорони здоров'я, що характеризуються дефіцитом державного фінансування, розвитком ринкових відносин, зростанням вартості медичних послуг і зниженням якості та доступності медичної допомоги, набуває особливого значення [1–3].

Сучасній медичній науково-дослідній установі для підвищення результативності своєї діяльності необхідно залучати внутрішні ресурси, що орієнтовані на застосування інноваційних систем управління. За собом досягнення встановленого рівня якості та підвищення ефективності діяльності й конкурентоспроможності установи є розроблена, впроваджена та підтримувана закладом у робочому стані система управління якістю (СУЯ), що відповідає вимогам міжнародних стандартів ISO 9001 [1; 4–6]. Ця система є ефективним інструментом для досягнення головної мети будь-якої установи охорони здоров'я — задоволення вимог споживача шляхом надання медичних послуг високого рівня [3; 7; 8]. Більшість країн Європейського Союзу на законодавчому рівні висувають вимоги до закладів охорони здоров'я щодо проходження ними процедури сертифікації на відповідність міжнародним стандартам ISO 9001 [4; 9; 10].

Однак потрібно зауважити, що у сфері науково-дослідної

діяльності такий метод управління майже не застосовується через відсутність єдиних кількісних і якісних критеріїв оцінки наукового продукту та видів наукових досліджень.

**Мета** дослідження — розглянути власний досвід державної установи «Український науково-дослідний інститут промислової медицини МОЗ України», м. Кривий Ріг (надалі — Інститут) з розробки та впровадження системи управління якістю відповідно до вимог ДСТУ ISO 9001:2015.

## Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження служили ключові та допоміжні процеси, як-от: надання медичної допомоги, забезпечення, управління. У дослідженні застосовувалися загальнонаукові методи емпіричного і теоретичного пізнання, логічні методи і прийоми, а також методи системного аналізу, порівняння, аналогії та узагальнення. Одиницями спостереження служили: зовнішній споживач (пацієнт), співробітник, що бере участь у процесах СУЯ, структурний підрозділ.

## Результати дослідження та їх обговорення

Державну установу «Український науково-дослідний інститут промислової медицини МОЗ України» було засновано в 1955 р. у самому центрі гірничо-видобувної та металургійної промисловості України — Кривому Розі. Інститут утворений з метою реалізації державної політики у сфері охоро-

ни здоров'я, що передбачає надання високопрофесійної спеціалізованої допомоги на сучасному рівні на основі передових, інноваційних технологій лікування професійної патології. Сьогодні основною сферою діяльності Інституту є: діагностика, лікування та профілактика професійних і загальних захворювань; вивчення впливу та розробка захисту людини від потенційно шкідливих для здоров'я фізичних, хімічних, біологічних факторів виробничого і навколишнього середовища; наукове обґрунтування та практичне забезпечення медичної та судової експертизи професійних захворювань, токсикологічної, гігієнічної експертизи документації, продукції та сертифікації.

У клініці Інституту надається спеціалізована медична допомога третинного рівня працівникам промислових підприємств Дніпропетровської, Запорізької та Кіровоградської областей. До структури клініки входить стаціонар на 200 ліжок, із них — 110 терапевтичних, 90 — неврологічних, консультативно-діагностичне, поліклінічне відділення, клініко-діагностична лабораторія, відділення функціональної діагностики, відділення гіпербаричної оксигенації, фізіотерапевтичне та інші допоміжні відділення. Щороку у консультативно-діагностичному поліклінічному відділенні клініки реєструється близько 55 тис. амбулаторних відвідувань лікарів і понад 5000 хворих проходять обстеження і лікування у стаціонарних відділеннях. Переважна більшість хворих мають



захворювання органів дихання та периферичної нервової системи промислової етіології. До організаційної структури Інституту входять наукові, медичні й такі, що забезпечують діяльність, підрозділи.

Науковий кадровий склад Інституту представляють як доктори, так і кандидати наук. На матеріально-технічній базі установи виконуються держбюджетні науково-дослідні роботи й окремі дисертаційні дослідження, що свідчить про значний науковий потенціал організації. Нами було з'ясовано, що для успішного функціонування та розвитку Інституту необхідна була ефективна система управління науково-дослідною та медичною діяльністю, що орієнтована на якість наукової продукції та задоволеність споживача медичних послуг.

Становлення СУЯ в Інституті здійснювалося поетапно. Проведений аналіз систем управління дозволив керівництву Інституту прийняти рішення про розробку та впровадження СУЯ у відповідності з вимогами ДСТУ ISO 9001:2015. На попередньому етапі залучалися кваліфіковані консультанти з консалтингових фірм. Їхня роль полягала у систематичному роз'ясненні особливостей стандартів ISO, навчанні персоналу та інформаційній підтримці розробників системи. На цьому етапі було проведено аналіз та виявлено дефіцит функцій, процесів і ресурсів. У результаті було створено службу якості, призначено представника керівництва з якості та уповноважених з якості. Також були проведені зовнішня оцінка рівня зрілості СУЯ та внутрішня самооцінка діяльності Інституту, що дозволили з'ясувати невідповідності вимогам ДСТУ ISO 9001:2015 і

визначити напрямки корекції та покращання.

Серед організаційних заходів на попередньому етапі були проведені: оглядова лекція з управління якістю медичної допомоги у відповідності з вимогами ДСТУ ISO 9001:2015; навчання співробітників за програмами «Розробка та впровадженням СУЯ», «Внутрішній аудит СУЯ»; «Внутрішній попередній аудит СУЯ Інституту на відповідність вимогам ДСТУ ISO 9001:2015»; розроблені програми з якості, планування робіт з розробки та впровадження СУЯ; визначення основних і допоміжних процесів, встановлення їхньої взаємодії.

Етап розробки документації СУЯ потребував визначити необхідну кількість, структуру документації та опрацювання конкретних документів науково-дослідної установи медичного профілю. Документація СУЯ Інституту включає всі види документів, що регламентують процеси організації, параметри ключових процесів та якості медичних послуг. Під час розробки СУЯ були детально описані ключові та допоміжні процеси життєвого циклу медичної послуги, їхня послідовність і взаємодія. Політика у сфері якості реалізується в Інституті шляхом проведення наукових досліджень високої якості; впровадження отриманих результатів у профілактику, діагностику та лікування пацієнтів з професійними захворюваннями; безперервного підвищення професійних знань і навичок персоналу. Організаційні заходи етапу розробки документації СУЯ включали: визначення цілей та політики у сфері якості; розробку стратегічного комплексного плану з якості медичної послуги; розробку й актуалізацію «Настанови з якості»; розробку обо-

в'язкових документованих процедур: «Керування документацією», «Керування протоколами якості», «Внутрішні аудити», «Керування невідповідною продукцією», «Коригуючі дії», «Попереджувальні дії»; розробку методологічних інструкцій; розробку та актуалізацію протоколів з якості; розробку та актуалізацію посадових інструкцій та положень про структурні підрозділи.

На етапі розробки метрик процесів СУЯ та продукції проводилися вимірювання результативності та ефективності останньої, що відображалось у постійному моніторингу процесів та якості медичної допомоги. Параметри процесів і послуг були представлені у вигляді кількісних або якісних характеристик по групах: загальні характеристики; тимчасові характеристики; характеристики забезпечення процесу ресурсами; задоволеність споживачів. Комплексна оцінка ключових процесів проводилася на основі статистичного та експертного методів. Якість медичної допомоги у клініці Інституту оцінювалася за розробленою моделлю оцінки на основі системи збалансованих показників. На етапі розробки метрик процесів СУЯ та продукції проводилися такі організаційні заходи: моніторинг ключових процесів; моніторинг якості медичної допомоги; моніторинг задоволеності зовнішніх та внутрішніх споживачів.

Етап впровадження СУЯ характеризувався постійною перевіркою відповідності останньої до вимог ДСТУ 9001:2015. У результаті аналізу вищим керівництвом Інституту та власниками процесів приймаються рішення про необхідність і характер коригуючих й попереджувальних дій, що направлені на покращання ключових



процесів у межах реалізації політики та цілей у сфері якості. Організаційні заходи на цьому етапі включали: проведення внутрішніх аудитів СУЯ; аналіз функціонування СУЯ з боку керівництва; планування і проведення коригуючих та попереджувальних дій. Останніми двома етапами були відповідно сертифікація та вдосконалення СУЯ. Основною метою роботи на етапі вдосконалення СУЯ є вимірювання, відстеження й аналіз ключових процесів та виконання дій, що необхідні для досягнення встановлених результатів і безперервного вдосконалення.

Ефективність роботи Інституту від впровадження СУЯ має позитивну динаміку, що характеризується задоволеністю споживача наукової продукції та лікувально-діагностичної діяльності за оцінкою пацієнтів.

## Висновки

Власний досвід впровадження СУЯ в Інституті показав доцільність прийнятого рішення. Створення системи управління організацією, що орієнтована на впровадження сучасних технологій та методів менеджменту якості, є запорукою стійкого функціонування науково-дослідної медичної установи у сучасних умовах. Пріоритет принципу постійного покращання якості та підвищення результативності СУЯ забезпечує досягнення основної мети організації.

Одержані й оприлюднені основні результати є підставою для подальшого вивчення питань функціонування, розвитку та безперервного вдосконалення СУЯ Інституту.

**Ключові слова:** система управління якістю, міжнародні стандарти, ДСТУ ISO 9001:2015, науково-дослідна установа.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Модернізація менеджменту системи охорони здоров'я в умовах проведення медичної реформи / М. М. Шкільняк, Т. Л. Желюк, А. Ю. Васіна та ін. *Вісник Тернопільського національного економічного університету*. 2018. № 4. С. 168–180.

2. Шевченко В. А. Зарубіжний досвід управління закладами охорони здоров'я. *Економічний вісник Запорізької державної інженерної академії*. 2016. Т. 6, № 2. С. 9–13.

3. Дубінський С. В. Проблеми забезпечення якості послуг в медичній галузі України. Європейський вектор економічного розвитку. *Економічні науки*. 2016. № 1. С. 51–59.

4. Мартинюк О. А., Курдубанська Н. Ф. Впровадження системи управління якістю в медичних закладах. *Причорноморські економічні студії*. 2016. № 6. С. 75–79.

5. ДСТУ ISO 9001:2015. Системи управління якістю. Вимоги. Київ: УкрНДНЦ, 2016. 22 с.

6. Юрківська О. В. Сертифікація системи управління якістю закладу охорони здоров'я на відповідність вимогам стандарту ISO 9001. З чого розпочати? *Новості медицини і фармації*. 2015. Т. 15, № 509. С. 20–22.

7. Діагностика середовища функціонування закладу охорони здоров'я як передумова проведення змін / М. Шкільняк, Н. Кривокульська, М. Шкільняк та ін. *Соціально-економічні проблеми і держава*. 2018. Т. 2, № 19. С. 151–159.

8. Горачук В. В. Методичні підходи до формування показників якості лікувально-діагностичного процесу в закладах охорони здоров'я. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. № 21. С. 700–706.

9. Радиш Я. Ф., Долот В. Д., Васюк Н. О. Сучасний зарубіжний менеджмент: досвід для керівників лікувально-профілактичних закладів України. *Інвестиції: практика та досвід*. 2015. № 11. С. 58–61.

10. Латишев Є., Горачук В. Внутрішній аудит як інструмент управління якістю медичної допомоги. *Управління закладом охорони здоров'я*. 2013. № 10. С. 62–78.

## REFERENCES

1. Shkil'nyak M.M., Zhelyuk T.L., Vasina A.Ju. et al. Modernization of management of the health care system under conditions of medical reform. *Visnyk Ternopil's'kogo natsional'nogo ekonomichnogo universytetu* 2018; 4: 168-180.

2. Shevchenko V.A. Foreign experience in managing healthcare facilities. *Ekonomichnyy visnyk Zaporiz'koi derzhavnoyi inzhenernoyi akademii* 2016; 6 (2): 9-13.

3. Dubins'kyy S.V. Problems of quality assurance of services in medical sector of Ukraine. European line of economic development. *Ekonomichni nauky* 2016; 1: 51-59.

4. Martynjuk O.A., Kurdybans'ka N.F. Implementation of quality management system in medical institutions. *Prychornomors'ki ekonomichni studii* 2016; 6: 75-79.

5. ISO 9001:2015. Quality management systems. Requirements. Kyiv: UkrNDNC, 2016. 22 p.

6. Yurkiv's'ka O.V. Certification of the quality management system of a health care facility for compliance with the requirements of ISO 9001. How to start? *Novosti meditsyny i farmatsii* 2015; 15 (509): 20-22.

7. Shkilnyak M., Kryvokul's'ka N., Shkyl'njak M. et al. Diagnosing the environment of a healthcare facility as a prerequisite for change. *Social'no-ekonomichni problemy i derzhava* 2018; 2 (19): 151-159.

8. Gorachuk V.V. Methodical approaches to the formation of indicators of quality of the medical-diagnostic process in healthcare institutions. *Zb. Nauk. prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka* 2012; 21: 700-706.

9. Radysh Ya.F., Dolot V.D., Vasyuk N.O. Contemporary foreign management: experience for managers of health care facilities in Ukraine. *Investytsii: praktyka ta dosvid* 2015; 11: 58-61.

10. Latyshev Ye., Gorachuk V. Internal audit as a quality management tool for health care. *Upravlinnya zakladom okhorony zdorovya* 2013; 10: 62-78.

Надійшла до редакції 17.10.2019

Рецензент канд. мед. наук,  
доц. К. О. Талалаєв,  
дата рецензії 23.10.2019





Є. В. Опря, М. М. Пустовойт

## МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ САМОРЕГУЛЯЦІЇ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ДЛЯ ДОСЯГНЕННЯ ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.89:[159.942+159.95]-004.1

Є. В. Опря, М. М. Пустовойт

### ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ САМОРЕГУЛЯЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проанализирована распространенность в Украине психических расстройств и факторов, влияющих на их распространение, рассмотрены особенности развития и профилактики психических расстройств в разрезе национальных особенностей отношения к психиатрии. Сделан вывод о необходимости использования методов немедикаментозной терапии на примере метода биологической обратной связи (БОС) как в комплексе с психофармакотерапией, так и отдельно. Дано описание сущности метода БОС и его нейрофизиологических механизмов. Представлены данные по основным формам БОС-терапии и возможности их эффективного применения в психиатрической практике.

**Ключевые слова:** психические расстройства, немедикаментозные методы терапии, метод биологической обратной связи, электроэнцефалография, БОС-терапия, нейрофизиология, психофизиология.

UDC 616.89:[159.942+159.95]-004.1

Ye. V. Oprya, M. M. Pustovoyt

### POSSIBILITY OF USE OF THE HUMAN BODY SELF-REGULATION TO ACHIEVE MENTAL HEALTH

*The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

The article presents the prevalence of mental disorders in Ukraine and the factors affecting their distribution, considers the features of the development and prevention of mental disorders in the context of national characteristics of attitudes towards psychiatry. The necessity of using the methods of non-drug therapy is presented, using the example of the method of biological feedback (BFB), both, in combination with psychopharmacotherapy, and as a separate use. The description of the essence of the biofeedback method and its neurophysiological mechanisms is given. The data of the main forms of biofeedback therapy and the possibilities of their effective application in psychiatric practice are presented.

**Key words:** mental disorders, non-drug methods of therapy, biofeedback method, EEG, biofeedback therapy, neurophysiology, psychophysiology.

Психічне здоров'я людини залежить як від неї самої, так і її близьких. Завдання кожної сучасної людини — зберігати свою душевну рівновагу, бути готовою до стресових ситуацій і за необхідності звертатися по допомогу, не пускати на самоплин такі симптоми, як перевантаження, депресія, емоційна нестійкість.

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я

(ВООЗ), у 2020 р. психічні розлади увійдуть до п'ятірки найбільш витратних для суспільства хвороб, залишивши позаду серцево-судинні. За даними ВООЗ, у світі на депресію страждають більше 264 млн людей, на біполярний розлад — 45 млн, на деменцію — 50 млн, і це тільки офіційно зареєстровані випадки. Депресія стала одним із найпоширеніших у світі чинників втрати працездатності. Серед європейських країн один із найвищих рівнів захворюванос-

ті зафіксовано в Україні. Згідно зі статистикою, в Україні 1 200 000 осіб (це більше 3 % усього населення) страждають на психічні розлади, і цей показник з кожним роком зростає. Найважливіше, що втрачає людина через нервово-психічні розлади, — це працездатність. Інвалідизація від психічних захворювань вийшла на друге місце серед інших захворювань. Реальні показники можуть виявитися набагато більшими, тому що існуючі соціальні стереотипи, які



змушують людей приховувати наявність проблем, не звертатися по професійну допомогу, в нашій країні значно сильніші, ніж у західних сусідів. На то є мінімум дві причини.

По-перше, в історичній пам'яті мешканців пострадянського простору психіатрія відображена як один із каральних інструментів тоталітарного режиму. Відправлення негодних владі людей до лікарні для душевнохворих залишиться у пам'яті надовго, навіть якщо за наших днів так уже не роблять.

По-друге, Україна все ще живе в епоху «дикого капіталізму», ідеї соціального партнерства приживаються важко, і цінність людини багато в чому визначається його здатністю заробляти гроші. Це спонукає працювати на знос, ігноруючи будь-який дискомфорт доти, поки це можливо фізично. Наші співвітчизники часто не звертають уваги на симптоми психічних розладів через те, що не звикли дбати про себе. Типовою для України ситуацією є така, коли людина місяцями страждає, наприклад на депресію, і навіть не підозрює про це. А коли з'являються психосоматичні симптоми, вона буде планомірно обходити терапевтів, гастроентерологів, кардіологів тощо, здавати непотрібні аналізи, довго і болісно шукати хвороби, яких у неї немає, але навіть не подумає звернутися до психіатра.

Також у сьогоденних умовах слід звернути увагу на такий поширений розлад, як соціально-стресовий. Згідно з сучасним визначенням, соціально-стресовий розлад — це психогенний (як правило, конфліктогенний) нервово-психічний розлад, який виникає в

результаті порушення особливо значущих життєвих відносин людини. Він розвивається тоді, коли людина, через різні обставини, не може знайти відповідний вихід зі складного положення, вирішити психологічно значущу ситуацію або перенести трагедію. Особливо групу становлять так звані ноогенні порушення, пов'язані з втратою або відсутністю сенсу життя, ціннісними конфліктами.

Багатьма авторами відзначається, що в тих умовах, які переживаються в сучасний період у нашому суспільстві змін, у значної частини населення спостерігається психологічний феномен, який в американській літературі позначається як криза ідентичності. Це поняття означає втрату відчуття самого себе, неможливість (або утрудненість) пристосуватися до власної ролі в суспільстві, яке суттєво змінилося. Криза ідентичності в наших сьогоднішніх соціальних умовах визначається розривом між вимогами суспільних й економічних відносин і цілком зрозумілою ригідністю особистісних установок, стереотипів поведінки [1; 2].

Усе вищезгадане призводить до накопичення випадків зміни психічного стану як взагалі, так і несвоєчасного звернення до лікарів-психіатрів зокрема. Тобто граничні стани не реєструються своєчасно, а згодом трансформуються у поведінкові та психічні розлади і за деякий час призводять до хронізації психічних розладів та інвалідизації.

Також слід відзначити таке: незважаючи на те, що одним із досягнень світової та вітчизняної медицини вважають широке й активне використан-

ня з лікувально-профілактичними та реабілітаційними цілями психофармакотерапії [3; 4], одним з основних принципів надання ефективної допомоги при психічних захворюваннях є динамічне поетапне застосування гнучкого поєднання психофармакологічної, немедикаментозної та психотерапії [5].

Особливо актуальним більш широке використання можливостей немедикаментозних методів лікування є через те, що багаторічне застосування психотропних засобів призвело до зміни клінічної картини і самого перебігу психічних захворювань. Більшість психічних розладів почали перебігати на редукованому рівні, з підгострим перебігом, значно частіше трапляються атипіві, приховані або замасковані варіанти [6–8]. Також повільно зростає скептицизм як у лікарів, так і пацієнтів щодо застосування фармакологічних препаратів (ліків) унаслідок зниження їхньої ефективності, особливо при хронічних резистентних станах. Необхідність застосування методів немедикаментозної терапії також підтверджується принципом недостатності психофармакотерапії, який полягає в тому, що сама по собі, як правило, вона є недостатньою для повного одужання.

Хоча фармакологічна терапія і може бути основною умовою поліпшення або одужання, але майже завжди є потреба в застосуванні соціально-психологічних і освітніх заходів, а також показання для проведення психотерапії, фізіотерапії та інших немедикаментозних заходів. Наприклад, з урахуванням відстроченої дії багатьох психотропних препаратів, якомога більш раннє підключення психотерапевтично-



го консультування та біологічних методів терапії дозволяє уникнути передчасної відмови від фармакологічної терапії, сформувати у хворого впевненість і позитивні установки протягом цього «латентного» періоду в дії медикаментозних засобів. Простіше кажучи, відверте пояснення хворому його стану і сенсу проведених заходів він, як правило, сприймає з вдячністю. Слід зазначити, що професійно проведена немедикаментозна терапія на додаток до адекватної психофармакотерапії має величезне значення, особливо у хворих із довгостроковими психічними захворюваннями. Досвідчений клініцист також розуміє, що якісне лікування хворого незалежно від діагнозу передбачає індивідуалізований підхід [9].

У тих випадках, коли симптоми не піддаються фармакологічному контролю або побічні дії застосовуваних ліків неприйнятні за життєвими показниками, тоді такі неінвазивні, немедикаментозні і надійні методи, якими є психотерапія і БЗЗ-терапія, стають просто незамінними [10].

Серед усього арсеналу методів немедикаментозної терапії слід звернути увагу на метод біологічної терапії — біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ), який ґрунтується на саморегуляції організму людини та набуває популярності останнім часом [11–15].

Наукове обґрунтування застосування методу БЗЗ спирається на ідеї І. П. Павлова про умовні рефлекси і регулювальну роль кори. Цей науковий напрям виник на самому початку ХХ століття в Інституті експериментальної медицини (Санкт-Петербург). П. К. Анохін, який далі розвивав ці ідеї,

показав, що принципам зворотного зв'язку належить вирішальна роль у регулюванні як вищих пристосувальних реакцій людини, так і її внутрішнього середовища. Норберт Вінер же визначив «зворотний зв'язок» як спосіб регулювання на основі безперервного надходження нової інформації про функціонування системи.

В основі сучасного методу БЗЗ (в англійському варіанті — biofeedback) лежать такі наукові відкриття:

а) роботи N. Miller з вироблення у тварин вісцеральних умовних рефлексів оперантного типу;

б) дані M. B. Serman про підвищення порогів судомної готовності після умовно-рефлекторного посилення сенсомоторного ритму в центральній звивині кори головного мозку як тварин, так і людини;

в) відкриття J. Kamiya здатності випробуваних довільно змінювати параметри своєї електроенцефалограми (ЕЕГ) за наявності зворотного зв'язку про їхні поточні значення. В історії розвитку БЗЗ-технологій 70-ті роки були відзначені небувалим суспільним інтересом до так званого альфанавчання та альфа-станів, зумовлених посиленням альфаритмом в ЕЕГ людини.

Серед передумов бурхливого розвитку БЗЗ-технологій фахівці розглядають такі фактори. По-перше, це поява комп'ютерних технологій, що дозволяють реєструвати, обробляти і математично аналізувати фізіологічний сигнал у близькорезальному часі. По-друге, обережність і все сильніший скептицизм щодо застосування фармакологічних препаратів (ліків). По-третє, високі ціни

на продукцію фармацевтичних фірм, створену із застосуванням новітніх технологій, з одного боку, і відносно невисока ефективність застосування цих ліків при лікуванні раку, дегенеративних розладів, алергій та великої групи захворювань, пов'язаних із хронічним стресом, — з другого. Biofeedback-терапія, або метод БЗЗ, сформувався як лікувальний напрям у 60-ті роки минулого століття в США. Однією з причин «буму зворотного зв'язку», що зареєстровано у США в 70-х роках, була поява праць, результати яких свідчили про те, що довільна активація механізмів альфа-ритму ЕЕГ за допомогою БЗЗ викликає зміну стану свідомості, що характеризується позитивними емоціями [16].

Значні зміни психічного стану під впливом БЗЗ відзначались у великій кількості робіт, що не були безпосередньо пов'язані зі специфікою регульованого параметра. До цих змін належать підвищення загального почуття контролю, впевненості в собі, схильності до рефлексії, зменшення почуття страху в ситуації стресу, істотне збільшення кореляцій між самооцінкою стресу й об'єктивними фізіологічними показниками стресу в результаті багатомісячного навчання з допомогою БЗЗ.

Головною метою БЗЗ-терапії є відновлення нормальної діяльності регуляторних систем організму, що приводить до усунення патологічних симптомів і поліпшення якості життя [17; 18].

Згідно з визначенням Американської асоціації прикладної психофізіології та біологічного зворотного зв'язку (AAPB), «БЗЗ є нефармакологічним



методом лікування з використанням спеціальної апаратури для реєстрації, посилення і «зворотного повернення» пацієнтові фізіологічної інформації. Основним завданням методу є навчання саморегуляції. Зворотний зв'язок полегшує процес навчання фізіологічного контролю так само, як процес навчання будь-якого мистецтва. Устаткування робить доступною для пацієнта інформацію, за звичайних умов ним не прийнятну».

Оскільки БЗЗ — не тільки метод, а й концептуальний підхід до регуляції функцій і станів організму людини, то це й додаткова петля зворотного зв'язку між тілом і мозком, яка доповнює основну петлю, що існує в усіх людей, проте за деяких умов виявляється недостатньою.

Методи БЗЗ — це процедури, які дозволяють з мінімальною часовою затримкою інформувати людину про стан її тілесних функцій, за рахунок чого виникає можливість їхнього свідомого регулювання. Основні атрибути терапії — лікар (тренер), пацієнт, обладнання. Суть БЗЗ-методу полягає в «поверненні» пацієнтові на екран комп'ютерного монітора або в аудіоформі поточних значень його фізіологічних показників, що визначаються клінічним протоколом. (Протокол — сукупність умов, що регламентує проведення БЗЗ-процедури.)

У цьому сенсі всі БЗЗ-протоколи поділяються на дві великі групи. По-перше, це напрям, що позначається в англійській літературі поняттям «neurofeedback», у рамках якого здійснюється модифікація різних параметрів ЕЕГ головного мозку (амплітуда, потуж-

ність, когерентність тощо основних ритмів ЕЕГ, позначається також терміном «neurotherapy»), по-друге, інший напрям, що позначається поняттям «biofeedback», у рамках якого піддаються зміні показники вегетативної (симпатикопарасимпатичної) активації (провідність шкіри, кардіограма, частота серцевих скорочень, дихання, електроміограма, температура, фотоплетизмограми та ін.). За сучасними уявленнями, регуляторні зміни в діяльності вегетативної нервової системи, зумовлені сильним і/або хронічним стресом, є одним із найважливіших чинників виникнення великої групи захворювань, які охоплюються такими поняттями, як психосоматичні розлади, хвороби регуляції тощо.

На окреме обговорення заслуговує термінологічна сторона. У вітчизняній літературі використовуються такі різноманітні терміни, як «біологічний зворотний зв'язок», «біоадаптивне управління», «адаптивне біоуправління», «функціональне біоуправління», «біоадаптивна нейрореабілітація» та ін. Ще більше протиріччя термінології поглиблюється за необхідності позначити клінічні й неклінічні варіанти застосування методу. Сьогодні за основу поняття «біологічний зворотний зв'язок» взято і використовується термін БЗЗ-терапія (з можливою фізіологічною конкретизацією, — БЗЗ-ЕЕГ-терапія, БЗЗ-ШГР (шкірно-гальванічна реакція) терапія, БЗЗ-бета/тета-терапія та ін.) для клінічних додатків і термін БЗЗ-тренінг — для неклінічних. З одного боку, такий підхід відповідає вимогам стислості, а з другого — відображає суть і цілі БЗЗ-процедури. Вва-

жаємо також можливим для позначення усього спектра терапевтичних БЗЗ-процедур використовувати термін «нейротерапія».

Неклінічна сфера застосування пов'язана з використанням БЗЗ-технологій в ефективному стрес-менеджменті, що дозволяє підвищити показники ефективності у великому спорті, мистецтві, а також у будь-якій діяльності, що потребує тривалих зусиль або великої відповідальності. До неклінічної сфери можна зарахувати також корекцію так званих граничних станів, викликаних неконтрольованим впливом хронічного стресу. Важливою неклінічною сферою застосування БЗЗ-методів є також педагогіка, де з їхньою допомогою вирішуються питання підвищення ефективності навчання, розвитку творчих здібностей та ін. БЗЗ-методологія дозволяє людині модифікувати свою поведінку за допомогою зворотного фізіологічного зв'язку в бік саморегуляції та гомеостатичності. Спираючись на фундаментальні принципи теорії умовних рефлексів І. Павлова й імпліцитного навчання, процедура БЗЗ-навчання також пов'язана з особливими, «зміненими» станами свідомості, поки що мало вивченими, однак вони мають безпосереднє відношення до творчості та креативних здібностей у широкому сенсі. У цьому плані БЗЗ-навчання тісно стикається з такими техніками, як хатхайога, трансцендентальна медитація, гіпноз, аутотренінг тощо.

З одного боку, БЗЗ — релаксаційні й медитативні методи, з другого — являють собою два підходи до саморегуляції («з боку фізіології» та «з боку





психіки»), хоча обидва спрямовані в кінцевому рахунку до однієї мети — досягнення гармонійної психофізіологічної саморегуляції. Порівняння цих двох підходів включає, по-перше, аналіз питання про зв'язок БЗЗ із психічними станами (у тому числі особливо станами свідомості), по-друге, зіставлення ефективності фізіологічних і психологічних методів.

Нині використовуються численні прийоми активної саморегуляції, наприклад різні види медитації. Наявні дані укладаються в уявлення про дифузний стан релаксації, що включає домінування трофотропної системи над ерготропною і проявляється у зниженні м'язового тону, зменшенні частоти серцевих скорочень, підвищенні електрошкірного опору, зниженні концентрації стероїдів і катехоламінів у крові. Будь-які дані, що вказують на специфіку тих чи інших варіантів релаксації, яка виникає при застосуванні різних методів саморегуляції, відсутні. Механізмом пролонгованої дії стану релаксації, за сучасними уявленнями, є механізм зниження реактивності клітин-мішеней по відношенню до біохімічних факторів стресу. Більш специфічними є особливі стани свідомості, що характеризуються численними змінами мислення, сприйняття, образу «Я», емоційного стану, підвищенням сугестивності, почуттям «втрати контролю» та іншими суб'єктивними симптомами.

Серед особливих станів свідомості необхідно згадати не тільки гіпноз і медитативні прийоми, засновані на граничній концентрації, або, навпаки, розфокусування уваги, але і депривації сну, сенсорної депривації, біохімічні та психофі-

зіологічні зрушення, викликані гіпервентиляцією, дегідратацією або введенням препаратів типу психостимуляторів.

З точки зору психофізіології саморегуляції, найбільший інтерес становлять гіпноз, медитація і гіпервентиляція (холотропне дихання).

Клінічне застосування БЗЗ-ЕЕГ-терапії засноване на тому, що складний ритмічний візерунок біоелектричної активності головного мозку (електроенцефалограма) являє собою результат взаємодії його численних регуляторних систем, що забезпечують вищий рівень інтеграції й управління в організмі. Маючи можливість модифікувати характер ритмічної активності головного мозку, ми тим самим отримуємо доступ до важелів, від яких залежить функціонування його регуляторних систем. У дещо спрощеній формі функціональні особливості основних ритмів ЕЕГ можна описати сьогодні у такий спосіб.

Одна з основних осей, що відображають особливості ритмічної ЕЕГ-активності в нормі, пов'язана з вектором поведінкової активації. Так, повільні хвилі (дельта-ритм, 0,5–4 Гц) пов'язані з відновними процесами, особливо під час сну, і низьким рівнем активації. При багатьох неврологічних та інших порушеннях дельта-хвилі помітно посилені.

Навпаки, надлишок посиленних дельта-хвиль в ЕЕГ практично гарантує наявність порушень уваги та інших когнітивних дисфункцій.

Посилений тета-ритм (4–8 Гц) часто спостерігається при психотичних порушеннях, станах сплутаності свідомості, струсах мозку. Тим же часом у нормі тета-хвилі пов'язані зі змі-

неними станами свідомості, а також емоційним реагуванням.

Альфа-ритм (8–12 Гц) відповідає «холостому ходу мозкової машини» і пов'язаний з розслабленим станом неспання. Переживання страху, гніву, тривоги викликають депресію альфа-ритму. Сенсомоторний ритм (12–14 Гц) зазвичай пов'язаний зі станом спокою тіла й активним станом уваги, спрямованої назовні. Помітно скорочений при синдромах порушення уваги, патологічних страхах, афективних порушеннях, розладах, пов'язаних із хронічним стресом.

Бета-ритм (14–20 Гц) у нормі пов'язаний з вищими когнітивними процесами і фокусуванням уваги.

Згідно із завданням та цілями, виділяють такі методи БЗЗ-терапії.

*БЗЗ-альфа-тренінг/терапія* заснована на вивченні властивостей альфа-ритму ЕЕГ, що потім переросло в поголовне захоплення можливостями альфа-станів. Це, мабуть, і є відправна точка у розвитку БЗЗ-методології. Крім повторюваних самозвітів про «комфортний», «приємний», «розслаблювальний» і «заспокоїливий» характер альфа-станів, було показано достовірне зниження після курсу БЗЗ-альфа-терапії ступеня особистісної тривожності. Альфа-протокол був також використаний у пілотних дослідженнях проблеми підвищення ефективності діяльності в умовах сильного стресу. Нині альфа-протокол використовується при терапії психосоматичних, невротичних, депресивних та інших порушеннях, пов'язаних у тому чи іншому ступені зі змінами в діяльності активуючих систем мозку і, як наслідок, з підвищеним



рівнем активації вегетативної та центральної нервових систем.

*БЗЗ-тета-тренінг/терапія* використовувалася для посилення тета-ритму в ЕЕГ, що оцінювалося, насамперед, з точки зору підвищення творчих здібностей [19; 20]. Важко переоцінити ту соціальну значущість, яку має один із клінічних варіантів альфа/тета-протоколу при терапії алкогольної та наркоманійної залежностей. Робота Е. Пеністона і П. Кулкоскі показала, що позитивний результат БЗЗ-терапії за схемою альфа/тета-протоколу групи хронічних алкоголіків через 3 роки спостереження становив 80 %, тимчасом як результат інших (більш-менш традиційних) видів терапії (психотерапія, аутотренінг та ін.) у схожих групах хворих виявився недостовірним [16].

*БЗЗ-бета-терапія* заснована на оперантному посиленні бета-діапазону ЕЕГ (16–20 Гц) та має позитивний терапевтичний ефект при різних неврологічних порушеннях. Так, посилення бета-складової й одночасне ослаблення тета-складової є ефективним при різних епілептичних синдромах, при синдромі порушення уваги і гіперактивності, постінсультних порушеннях (спастичність, парези, плегії), посттравматичних синдромах, коматозних станах та ін. Такі властивості, як надійність, нетоксичність і неінвазивність останніми роками все більше підвищують потребу застосування БЗЗ-технологій у педіатричній практиці [21; 22].

*БЗЗ-СМР (сенсомоторний ритм)-терапія*, заснована на роботах М. Стермана, показала, що шляхом БЗЗ-посилення сенсомоторного ритму ЕЕГ тварин і людини можна підви-

щити поріг судомної готовності, тим самим зменшити частоту і вираженість судомних нападів при різних епілептичних синдромах аж до їхнього повного припинення. Так, згідно із середньостатистичними оцінками, приблизно у 50 % випадків у результаті БЗЗ-терапії (30–50 сеансів) вдається скасувати протисудомну фармакотерапію без рецидивів судомних нападів.

Клінічне застосування різних форм *БЗЗ-ВНС (вегетативна нервова система)-терапії* показало свою ефективність у тих випадках, коли до структури порушень входять зміни загального рівня активації, а також симпатико-парасимпатичного балансу. Так, вироблення з допомогою БЗЗ-процедур навичок мимовільного підвищення температури рук, зниження провідності шкіри долонь, релаксація певних груп м'язів дозволяють ефективно боротися із настирливими головними болями напруженнями, мігренню та знижувати підвищений артеріальний тиск. Вплив кожної з цих складових спрямований на зниження рівня симпатичної активації, викликані хронічним стресом.

Підсумовуючи наведені факти та можливі форми використання немедикаментозного методу БЗЗ-терапії, слід відзначити, що вона посідає особливе місце в сучасній психотерапії, фактично ставши технологією і посівши чільне місце серед досягнень сучасної медицини. В Америці, Європі та Японії прилади для БЗЗ-терапії встановлені майже в кожному кабінеті лікаря, що займається руховою реабілітацією, антистресовою терапією або психоаналізом. Наявна широка база даних застосу-

вання БЗЗ у різних галузях медицини доводить необхідність й ефективність використання наведеної методики в психіатрії, а саме при хронічних психічних розладах і стрес-зумовлених розладах, що розширює можливості лікаря-психіатра, надає можливість усебічного впливу на стан хворого і створює умови участі його у саморегуляції свого внутрішнього стану взагалі та поліпшенні психічного стану зокрема. Використання методів немедикаментозної терапії як разом із психофармакотерапією, так і окремо, а в деяких випадках і замість психофармакотерапії, відкриває значні можливості й ставить нові завдання в психіатрії. Існуючі практичні дані ефективності застосування немедикаментозної терапії доводять необхідність їхнього використання для поліпшення якості лікування, спрямованого на полегшення страждань хворого, потребує від лікаря-психіатра постійного опанування новою інформацією про останні досягнення у цій сфері та широкого використання немедикаментозних методів терапії в комплексній індивідуалізованій програмі допомоги таким пацієнтам.

**Ключові слова:** психічні розлади, немедикаментозні методи терапії, метод біологічного зворотного зв'язку, електроенцефалографія, БЗЗ-терапія, нейрофізіологія, психофізіологія.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Эриксон Э. Идентичность: юность и кризис: пер. с англ. / общ. ред. и предисл. А. В. Толстых. Москва: Издательская группа «Прогресс», 1996. 344 с.

2. Кутько И. И., Рачкаускас Г. С., Линева А. Н. Стресс и психическое здоровье (психопатология и психо-



соматика психогенного дистресса). *Новости медицины и фармации*. 2013. № 3 (444).

3. Мосолов С. Н. Современный этап развития психофармакотерапии. *Новые достижения в терапии психических заболеваний* / под ред. С. Н. Мосолова. Москва : Бином, 2002. С. 21–37.

4. Яничак Ф. Дж., Дэвис Д. М., Айд Ф. Дж. Принципы и практика психофармакотерапии / пер. с англ. Киев : Ника-Центр, 1999. 694 с.

5. Тёлле Р. Психиатрия с элементами психотерапии / пер. с нем. Г. А. Обухова. Минск : Интерпрессервис, 2002. 469 с.

6. Morrison D. P. Management of treatment refractory schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 1996. Vol. 169, suppl. 31. P. 15–20.

7. Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессия и резистентность. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2002. № 1. С. 118–124.

8. Краснов В. Н. Расстройства аффективного спектра. Москва, 2011. С. 432.

9. Кабанов С. О., Мосолов С. Н. Нейролептики и нейрокогнитивный дефицит при шизофрении. *Российский психиатрический журнал*. 2003. № 5. С. 60–68.

10. Медична психологія: державний національний підручник / І. Д. Спіріна, І. С. Вітенко, О. К. Напрєєнко та ін. Дніпропетровськ : ЧП «Ліра ЛТД», 2012. 444 с.

11. NExT group Neurofeedback: One of today's techniques in psychiatry? / M. Arns, J. M. Batail, S. Bioulac et al. *Encephale*. 2017. P. 135–145.

12. NExT group EEG neurofeedback research: A fertile ground for psychiatry? / J. M. Batail, S. Bioulac, F. Cabestaing et al. *Encephale*. 2019. Vol. 45 (3). P. 245–255.

13. Schoenberg P. L., David A. S. Biofeedback for psychiatric disorders: a systematic review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2014. Vol. 39 (2). P. 109–135.

14. Electroencephalographic neurofeedback: Level of evidence in mental and brain disorders and suggestions for good clinical practice / J. A. Micoulaud-Franchi, A. McGonigal, R. Lopez et al. *Neurophysiol Clin*. 2015. Vol. 45 (6). P. 423–433.

15. Markiewicz R. The use of EEG Biofeedback/Neurofeedback in psychi-

atric rehabilitation. *Psychiatr Pol*. 2017. Vol. 51 (6). P. 1095–1106.

16. Peniston E. G., Kulkosky P. J. Neurofeedback in the treatment of addictive disorders. In: Introduction to quantitative EEG and Neurofeedback. Eds.: Evans J. R. & Abarbanel A. Academic Press. 1999. P. 157–179.

17. Биологическая обратная связь в психиатрии: учебно-методическое пособие / под ред. Е. В. Снедкова. Санкт-Петербург: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. 20 с.

18. Иващенко О. И. Перспективы использования метода биологической обратной связи в нейротерапии хронических заболеваний. Опыт лечения и диагностики. К 20-летию клинической больницы МСЧ № 1 АМО ЗИЛ: научно-практическая конференция. Москва, 2001. С. 66–69.

19. Rozenfurt R., Barnea A., Uchida S., Levy D. A. Theta EEG neurofeedback benefits early consolidation of motor sequence learning. *Psychophysiology*. 2016. Vol. 53 (7). P. 965–973.

20. Reiner M., Rozenfurt R., Barnea A. Better than sleep: theta neurofeedback training accelerates memory consolidation. *Biol Psychol*. 2014. Vol. 95. P. 45–53.

21. Comparing tomographic EEG neurofeedback and EMG biofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder / S. Maurizio, M. D. Liechti, H. Heinrich et al. *Biol Psychol*. 2014. Vol. 95. P. 31–44.

22. Simkin D. R., Thatcher R. W., Lubar J. Quantitative EEG and neurofeedback in children and adolescents: anxiety disorders, depressive disorders, comorbid addiction and attention-deficit/hyperactivity disorder, and brain injury. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014. P. 427–464.

## REFERENCES

1. Erickson E. Identity: youth and crisis: Transl. from English / General ed. and foreword. Tolstykh A. V. M., Publishing group "Progress". 1996. 344 p.

2. Kutko I.I., Rachkauskas G.S., Linev A.N. Stress and mental health (psychopathology and psychosomatics of psychogenic distress). *Novosti meditsiny i farmatsii* 2013; 3 (444).

3. Mosolov S.N. The current stage of development of psychopharmacotherapy. *New advances in the treatment of mental illness* / ed. S. N. Mosolova. M., Binom, 2002. P. 21-37.

4. Yanichak F.J., Davis D.M., Ayd F.J. Principles and practice of psychopharmacotherapy / Transl. from English. Kyiv: Nika-Center, 1999. 694 p.

5. Tolle R. Psychiatry with elements of psychotherapy / Transl. by G.A. Obukhova. Minsk, Interpressservice, 2002. 469 p.

6. Morrison D.P. Management of treatment refractory schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 1996; 169, suppl. 31: 15-20.

7. Podkorytov V.S., Chaika Yu.Yu. Depression and resistance. *Zhurnal psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii* 2002; 1: 118-124.

8. Krasnov V.N. Affective spectrum disorders. M., 2011. 432 p.

9. Kabanov S.O., Mosolov S.N. Neuroleptics and neurocognitive deficit in schizophrenia. *Rossiyskiy psikhiatricheskij zhurnal* 2003; 5: 60-68.

10. Spirina I.D., Vitenko I.S., Naprenko O.K. et al. Medical psychology: state-owned national assistant. Dnipropetrovsk: PE "Lira LTD", 2012. 444 p.

11. Arns M., Batail J.M., Bioulac S., Congedo M., Daudet C., Drapier D., Fovet T., Jardri R., Le-Van-Quyen M., Lotte F., Mehler D., Micoulaud-Franchi J.A., Purper-Ouakil D., Vialatte F. NExT group Neurofeedback: One of today's techniques in psychiatry? *Encephale* 2017; 135-145.

12. Batail J.M., Bioulac S., Cabestaing F., Daudet C., Drapier D., Fouillen M., Fovet T., Hakoun A., Jardri R., Jeunet C., Lotte F., Maby E., Matout J., Medani T., Micoulaud-Franchi J.A., Mladenovic J., Perronet L., Pilette L., Ros T., Vialatte F. NExT group EEG neurofeedback research: A fertile ground for psychiatry? *Encephale* 2019; 45 (3): 245-255.

13. Schoenberg P.L., David A.S. Biofeedback for psychiatric disorders: a systematic review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2014; 39 (2): 109-135.

14. Micoulaud-Franchi J.A., McGonigal A., Lopez R., Daudet C., Kotwas I., Bartolomei F. Electroencephalographic neurofeedback: Level of evidence in mental and brain disorders and suggestions for good clinical practice. *Neurophysiol Clin*. 2015; 45 (6): 423-433.

15. Markiewicz R. The use of EEG Biofeedback/Neurofeedback in psychiatric rehabilitation. *Psychiatr Pol*. 2017; 51 (6): 1095-1106.

16. Peniston E.G., Kulkosky P.J. Neurofeedback in the treatment of ad-



dictive disorders. *Introduction to quantitative EEG and Neurofeedback*. Eds.: Evans J. R. & Abarbanel A. Academic Press, 1999. P. 157-179.

17. Biofeedback in psychiatry: teaching aid / ed. E.V. Snedkova. SPb., Publishing house GBOU VPO SZGMU I.I. Mechnikova. 2012. 20 p.

18. Ivashchenko O.I. Prospects for the use of the biofeedback method in neurotherapy of chronic diseases. Scientific and practical conference. Experience in treatment and diagnosis. To the 20th anniversary of the clinical hospital of the medical unit No. 1 AMO ZIL. M., 2001. P. 66-69.

19. Rozengurt R., Barnea A., Uchida S., Levy D.A. Theta EEG neurofeedback benefits early consolidation of motor sequence learning. *Psychophysiology* 2016; 53 (7): 965-973.

20. Reiner M., Rozengurt R., Barnea A. Better than sleep: theta neurofeedback training accelerates memory consolidation. *Biol Psychol.* 2014; 95: 45-53.

21. Maurizio S., Liechti M.D., Heinrich H., Jancke L., Steinhausen H.C., Walitza S., Brandeis D., Drechsler R. Comparing tomographic EEG neurofeedback and EMG biofeedback in children with attention-deficit/hyperac-

tivity disorder. *Biol Psychol.* 2014; 95: 31-44.

22. Simkin D.R., Thatcher R.W., Lubar J. Quantitative EEG and neurofeedback in children and adolescents: anxiety disorders, depressive disorders, comorbid addiction and attention-deficit/hyperactivity disorder, and brain injury. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2014; 427-464.

Надійшла до редакції 18.11.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. І. В. Савицький,  
дата рецензії 22.11.2019

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії







## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни — він занесений до Ulrich's Periodicals Directory.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації:

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);



- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводять роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічному порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ 8302:2015. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

#### **Для статей:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

#### **Для матеріалів конференцій:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

#### **Для монографій та інших книжок:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

**Зауважуємо:** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582–2013 і ГОСТ 7.12–93.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.



21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після

рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

**З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.**

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

**Редакційна колегія**

Додаток до Правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу»

### ДЕКЛАРАЦІЯ

#### щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів — указують-ся всі автори наукової статті)*, декларую(ємо), що в статті *(назва наукової статті)* наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), *відсутні* некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

**Дата**

**Підпис(и)**

**Примітки:** 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

### Порядок рецензування

#### рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and the publisher of the Journal is the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Ministry of Health of Ukraine N515 from the 16th of May, 2016 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine and biology. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Ulrich’s Periodicals Directory.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources. Authors also submit a Declaration on originality of the text of the scientific article, signed by all the authors (see Addition to the Manual of Article Style).

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vided signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left,





above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the

works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU 8302:2015. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

#### **For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

#### **For materials of conferences:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

#### **For monographs and other books:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582–2013 and GOST 7.12–93.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolu-



tion of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

**fax:** +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

**phone:** +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

**e-mail:** vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

### **Editorial board**

Addition to the Manual of Article Style  
for "Odes'kij Medicnij Žurnal"

### **DECLARATION**

#### **on Originality of the Text of the Scientific Article**

I(we) (***name, first name and patronymic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)***) declare that in (***the name of the scientific article***) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, **absent** improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine "On Higher Education"

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate's and doctoral dissertations have the proper references.

I'm(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal scientific article publication in the scientific journals of the Odessa National Medical University.

**Date**

**Signature(s)**

**Notes:** 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

### **Manuscripts Reviewing Order**

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



# ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

## *Founder*

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,  
MD, professor V. M. ZAPOROZHAN

## *Science Editor*

MD, professor R. S. VASTYANOV

## *Executive Secretary*

Candidate of Medical Sciences Ya. V. Beseda

## *Editorial Board*

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. V. Bezrukov, Ya. V. Beseda, I. Yu. Borisyuk, G. M. Butenko, T. A. Bukhtiyarova, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, B. P. Gromovyk, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun, O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, V. O. Sytnikova, O. I. Tikhonov, V. V. Trokhimchuk, L. M. Unguryan, O. A. Shandra

## *Editorial Council*

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

# 2020



	Січень	Лютий	Березень
Пн	6 13 20 27	3 10 17 24	2 9 16 23 30
Вт	7 14 21 28	4 11 18 25	3 10 17 24 31
Ср	1 8 15 22 29	5 12 19 26	4 11 18 25
Чт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	5 12 19 26
Пт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	6 13 20 27
Сб	4 11 18 25	1 8 15 22 29	7 14 21 28
Нд	5 12 19 26	2 9 16 23	1 8 15 22 29

	Квітень	Травень	Червень
Пн	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Вт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Ср	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Чт	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Пт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Сб	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Нд	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28

	Липень	Серпень	Вересень
Пн	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Вт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Ср	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Чт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Пт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25
Сб	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Нд	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27

	Жовтень	Листопад	Грудень
Пн	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Вт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Ср	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Чт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Пт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25
Сб	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Нд	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27

