

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

№ 3 (53), 2018 р.

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

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

Заснований у серпні 2005 р.



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

Редакційна колегія

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

Editorial board

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

Склад наукової редакційної ради:

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

Structure of scientific editorial council:

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

Адреса редакції:

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

The address of editorial office:

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

*Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901
ISSN 1818-9385*

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

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

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

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

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

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Вченою радою УкрНДІ медицини транспорту та Редакційною колегією журналу після рецензування.

**Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316**

Адреси електронної версії:

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

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

Подписано в печать 25.09.2018 г. Гарнитура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17,2.
Отпечатано с готового макета в типографии "ART-V". г. Одесса, ул. Комитетская, 24А.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

окружающая среда; профессиональное здоровье; патология

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

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

№ 3 (53), 2018 г.

Основан в августе 2005 г.



Содержание:		Content:
Проблемные статьи	7	Problem Articles
PROFESSIONAL COMPETENCE OF SHIP'S OPERATORS AS CHEMICAL SAFETY PREDICTOR IN THE MARITIME DANGEROUS GOODS TRANSPORT — <i>Golikova V.V., Shafran L.M.</i>	7	ПРОФЕСІЙНА КОМПЕТЕНТНІСТЬ СУДНОВИХ ОПЕРАТОРІВ ЯК ПРЕДИКТОР ХІМІЧНОЇ БЕЗПЕКИ У МОРСЬКОМУ ПЕРЕВЕЗЕННІ НЕБЕЗПЕЧНИХ ВАНТАЖІВ — <i>Голікова В.В., Шафран Л.М.</i>
Обзорные статьи	19	Review Articles
ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИСПЛАТИНА ПРИ ТРАДИЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ (ОБЗОР И МАТЕРИАЛЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ) — <i>Пыхтеева Е.Д.</i>	19	CYSPLATIN TOXICITY IN TRADITIONAL CHEMOTHERAPY AND HYPERTHERMIC INTRA-OPERATIVE INTRAPERITONEAL CHEMOPRAPHY (REVIEW AND MATERIALS OF OWN OBSERVATIONS) — <i>Pykhtieieva E.D.</i>
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ (огляд) — <i>Гришко Ю.М.</i>	37	MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF METABOLIC SYNDROME (REVIEW) — <i>Hryshko Yu.M.</i>
Гигиена, эпидемиология, экология	47	Hygiene, Epidemiology, Ecology
ПРОГНОЗ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЛЕПТОСПІРОЗУ В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ ТА УКРАЇНІ — <i>Гопко Н.В., Задорожна В.І.</i>	47	FORECAST OF EPIDEMIC PROCESS OF LEPTOSPIROSIS IN THE CHERNIVTSI REGION AND UKRAINE — <i>Hopko N.V., Zadorozhna V.I.</i>
Клинические аспекты медицины транспорта	53	Clinical Aspects of Transport Medicine
МЕТОДОЛОГІЯ ОЦІНКИ ПАРАМЕТРІВ ЕФЕКТИВНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ З УРАХУВАННЯ РИЗИК-ФАКТОРІВ НА ЕТАПІ РЕФОРМУВАННЯ — <i>Добрьєва О.О., Чижєвська А.В.</i>	53	METHODOLOGY OF ESTIMATION OF EFFECTIVE PERFORMANCE PARAMETERS OF THE FAMILY DOCTOR WITH ACCOUNT OF THE RISK-FACTORS AT THE STAGE OF REFORMATION — <i>Dobrieva A.A., Chizhevaska A.V.</i>

<u>Содержание:</u>		<u>Content:</u>
МОЧЕВОЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ III СТАДИИ — <i>Загородняя Л.И.</i>	57	URINARY TRACT SYNDROME IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE OF THE 1 ST AND 2 ND STAGE — <i>Zagorodnaya L.I.</i>
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕТАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА — <i>Радченко В.В., Сирман В.М., Дужар В.М., Гоженко А.И.</i>	62	CLINICAL EFFICACY OF FETAL PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY — <i>Radchenko V.V., Sirman V.M., Duzhar V.M., Gozhenko A.I.</i>
СТРУКТУРА КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ИПОХОНДРИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ, ПЕРЕНЕСШИХ СОСУДИСТЫЕ КАТАСТРОФЫ — <i>Чугунов В.В., Подлубный В.Л., Дёма И.С.</i>	69	STRUCTURE OF CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH VARIOUS VARIANTS OF IPOCHANDRIC SYMPTOMATICS WHO HAVE TRANSFERED VASCULAR DISASTERS — <i>Chugunov V.V., Podlubny V.L., Dyoma I.S.</i>
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ — <i>Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б., Михайленко В.Л., Калініченко М.В.</i>	75	THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF MINERAL WATERS IN THE COMPLEX THERAPY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE — <i>Dragomiretskaya N.V., Zabolotna I.B., Mikhailenko V.L., Kalinichenko M.V.</i>
ЗМІНИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФІЛЮ ІМПЛАНТАЦІЇ У ЖІНОК В ЦИКЛАХ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO У РАЗІ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ — <i>Носенко О.М., Айзятулова Д.Р.</i>	81	CHANGES OF THE MOLECULAR PROFILE OF IMPLANTATION IN WOMEN IN THE CYCLES OF IN VITRO FERTILIZATION IN THE DEVELOPMENT OF OVARIAN HYPERSTEMULATION SYNDROME — <i>Nosenko O.M., Aizyatulova D.R.</i>
Микроэлементология	88	Microelementology
БІОГЕННІ ЕЛЕМЕНТИ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРЯТ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ХРОНІЧНИЙ ГЕСТАЦІЙНИЙ СТРЕС — <i>Ніколаєва О.В., Сіренко В.А., Павлова О.О.</i>	88	BIOGENIC ELEMENTS IN THE PANCREAS AND THE BLOOD SERUM OF THE INFANT RATS THAT HAD THE CHRONIC GESTATIONAL STRESS — <i>Nikolayeva O.V., Sirenko V.A., Pavlova Ye.A.</i>

Содержание:		Content:
Вопросы психофизиологии	97	The Psychophysiology Questions
ІНДИВІДУАЛЬНІ НЕЙРОДИНАМІЧНІ ТА НЕЙРОВЕГЕТАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ОПЕРАТОРІВ МОБІЛЬНОГО ЗВ'ЯЗКУ — <i>Макаренко М.В., Лизогуб В.С., Макаrchук М.Ю., Юхименко Л.І., Хоменко С.М.</i>	97	INDIVIDUAL NEURODYNAMIC AND NEURAVEGETATIVE FEATURES OF MOBILE COMMUNICATION OPERATORS — <i>Makarenko N.V., Lizogub V.S., Makarchuk N.E., Yukhymenko L.I., Khomenko S.N.</i>
Экспериментальные исследования	107	The Experimental Researches
ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕПЛОИЗОЛЯЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ В СТРОИТЕЛЬСТВЕ И НА ТРАНСПОРТЕ — <i>Третьякова Е.В.</i>	107	TOXICOLOGICAL-HYGIENIC CRITERIA FOR THE SAFETY OF APPLICATION OF HEAT-INSULATING MATERIALS IN CONSTRUCTION AND TRANSPORT — <i>Tretyakova E.V.</i>
ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ МАЗІ З ЕКСТРАКТУ ZINGIBER OFFICINALE ЗА УМОВ АЛІЛІЗОТІОЦІНАТ-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ — <i>Еберле Л.В., Кобернік А.О., Кравченко І.А.</i>	123	PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF OINTMENT BASED ON ZINGIBER OFFICINALE EXTRACT UNDER CONDITIONS OF ALLYL ISOTHIOCYANATE-INDUCED INFLAMMATION — <i>Eberle L., Kobernik A., Kravchenko I.</i>
НОВИЙ ПІДХІД ДО МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ — <i>Савицький І.В., Мізевич Ю.В., М'ястківська І.В., Дворецький Р.І.</i>	131	A NEW APPROACH TO MODELING EXPERIMENTAL CHRONIC PROSTATITIS — <i>Savitsky I.V., Mizevich Yu.V., Myastkovskaya I.V., Dvoretsky R.I.</i>
ВПЛИВ АМІНОМЕТИЛІЗОНОНІЛФЕНОЛУ ТА ЙОГО ОКСИЕТІЛЬОВАНОГО ПОХІДНОГО НА ВМІСТ АДЕНОЗИНФОСФАТІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ — <i>Сахарова І.В.</i>	137	EFFECT OF AMINOMETHYLISONONYLPHENOL AND ITS OXYEITILIZED PRODUCTION ON THE CONTENT OF ADENOSINPHOSPHATES IN THE RATS OF THE RAT — <i>Sakharova I.V.</i>
Организация здравоохранения	143	Health Organization
ТЕНДЕНЦІЇ НАДАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ В УМОВАХ РОЗВИТКУ СОЦІАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ — <i>Заградська О.Л., Бабенко Д.Л.</i>	143	TRENDS OF PROVISION OF DENTAL AID IN THE CONDITIONS OF DEVELOPMENT OF SOCIAL MEDICINE — <i>Zahradaska O.L., Babenko D.L.</i>
Правила для авторов	151	Rules for Authors

**PROFESSIONAL COMPETENCE OF SHIP'S OPERATORS AS
CHEMICAL SAFETY PREDICTOR IN THE MARITIME DANGEROUS
GOODS TRANSPORT**

Golikova V.V.^{1,2}, Shafran L.M.²

¹National University "Odessa Maritime Academy", Odessa, Ukraine

²State Enterprise "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa,
Ukraine

**ПРОФЕСИОНАЛЬНА КОМПЕТЕНТНОСТЬ СУДОВЫХ
ОПЕРАТОРОВ КАК ПРЕДИКТОР ХИМИЧЕСКОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ МОРСКИХ ПЕРЕВОЗКАХ ОПАСНЫХ
ГРУЗОВ**

Голикова В.В., Шафран Л.М.

*Национальный университет «Одесская морская академия»
Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса*

**ПРОФЕСІЙНА КОМПЕТЕНТНІСТЬ СУДНОВИХ ОПЕРАТОРІВ ЯК
ПРЕДИКТОР ХІМІЧНОЇ БЕЗПЕКИ У МОРСЬКОМУ ПЕРЕВЕЗЕННІ
НЕБЕЗПЕЧНИХ ВАНТАЖІВ**

Голікова В.В., Шафран Л.М.

*Національний університет «Одеська морська академія»
Український НДІ медицини транспорту, Одеса*

Резюме (Summary)

Морские перевозки опасных грузов связаны с профессионально обусловленным контактом с вредными химическими факторами, высоким риском для здоровья и жизни моряков, а также интенсивным загрязнением окружающей среды. Поэтому процесс формирования профессиональной компетентности членов судовых экипажей, в первую очередь, операторов, должен включать в себя ряд здоровьесберегающих компетенций, информативной характеристикой которых, наряду с медицинскими показателями, является психофизиологический статус моряка. По результатам исследований разработаны и внедрены в практику рекомендации по повышению эффективности формирования у курсантов и плавсостава здоровьесберегающих компетенций путем углубленного изучения особенностей химической опасности на судах разных типов, ее индикации, мер домедицинской помощи при отравлениях, способов профилактики, повышения устойчивости к стрессу на основе современных технологий сохранения здоровья моряков.

Ключевые слова: моряки, химическая опасность, опасные грузы, оценка здоровьесберегающих компетенций, профессиональная компетентность, психофизиологические паттерны.

Морські перевезення небезпечних вантажів пов'язані з професійно обумовленим контактом з шкідливими хімічними факторами, високим ризиком для здоров'я і життя моряків, а також інтенсивним забрудненням навколишнього середовища. Тому процес формування професійної компетентності членів суднових екіпажів, в першу чергу, операторів, повинен включати в себе ряд здоров'язберігаючих компетенцій, інформативною характеристикою яких, поряд з медичними показниками, є психофізіологічний статус моряка. За результатами досліджень розроблені і впроваджені в практику рекомендації щодо підвищення ефективності формування у курсантів і плавскладу здоров'язберігаючих компетенцій шляхом поглибленого вивчення особливостей хімічної небезпеки на судах різних типів, її індикації, заходів домедичної допомоги при отруєннях, способів профілактики, підвищення стійкості до стресу на основі сучасних технологій збереження здоров'я моряків.

Ключові слова: моряки, хімічна небезпека, небезпечні вантажі, оцінка здоров'язберігаючих компетенцій, професійна компетентність, психофізіологічні паттерни.

Maritime transport of dangerous goods is associated with occupationally conditioned contact with harmful chemical factors, a high risk for the health and life of seafarers, as well as intensive pollution of the environment. Therefore, the process of forming the professional competence of ship crew members, primarily, ship operators, have to include a number of health-saving competences, an informative characteristic that, along with medical indicators, include the psycho-physiological status of seaman. Based on the received results of the research, recommendations have been developed and implemented into the practice to improve the effectiveness of the health-saving competencies formation through in-depth study of the chemical hazard on various types of ships, its indications, measures of home-care for poisoning, prevention methods, increasing resistance to stress on the basis of modern technologies preservation of seamen's health.

Key words: seafarers, dangerous goods, chemical hazard, health-saving competence, professional competence assessment, psycho-physiological patterns

Introduction

The outstripping growth of all types of transport is one of the requirements for the sustainable world economic development in the first half of the 21st century. Seven of the 17 of the United Nations goals for this period include one or more items dealing with transport. They cover such aspects of safety as maintaining the health of workers and the population, and reducing the risk of environmental pollution [1]. Since more than 80 % of international shipments are conducted by sea, the safety problem in this sector of the

transport means is extremely urgent. The modern merchant marine has about 75,000 vessels, which annually transport more than 7 billion tons of cargos, 2/3 of them refer to the category of hazardous [2].

To the dangerous goods (OG), in accordance with both national and international regulatory documents, include substances, materials and goods with hazardous properties, the manifestation of which in the transport process can lead to human disease, trauma, poisoning, radioactive exposure, death, as well as to

explosion, fire and structures, vehicles damage and environmental pollution [3]. Therefore, one of the main tasks solved by the ships' crew in the course of their professional activities during DG transportation, along with the safety of navigation, efficiency of the transport process, the timely delivery and safety of the cargo, is to ensure the safety of people, the vessel and the environment in conditions of increased potential risk of chemical danger.

Already the heterogeneity of transport facilities itself (universal and specialized ships), sources of danger (more than 10000 items carried in bulk, containers and packaging of DG), differences in hazardous physical and chemical properties and toxicity, make the task of comprehensive safety complex and multispectral. However, as analysis of emergent situations on maritime transport shows the dominant role of crew members' errors (mainly ship operators) in average of 70 % of all maritime accidents, due to the "human factor". [4]. This rating for many years has circled round and round from one publication to another practically without revealing the essence of the phenomenon. This fact is one of the explanations that for decades accidents in the international maritime industry remain high, but the cause-and-effect relationships are still uncertain. The task of quantitative and qualitative chemical hazard assessment, the role of the human factor in relation to the marine fleet, and even more to the maritime complex as a whole, remains unresolved, although many attempts are being made to create similar methods and models [5]. There are a number of limitations that hinder the solution of this problem. Among them, such as a significant number of different in nature, pattern and time of impact, initiating the development of an emergency situation of natural, industrial and personal factors; the degree of the ship's operators professional competence and training, the coherence of the

work of the ship's crew, economic interests and the relationship of the shipping company, cargo owners and other involved organizations. A multilink logistics chain is built up, in which the properties of the cargo being transported, the transportation technologies, the type of vessel and the many other conditions, are closely interconnected [6].

The initial position in this scheme by the carried dangerous goods is taken. If on universal dry-cargo vessels the crew contacts with the stowed DG practically only in emergency situations, then on specialized ships (bulk carriers, gas carriers, tankers, chemical carriers), it takes place even in regular operating conditions, since there is practically constant contamination of the air environment of ship spaces by harmful vapors, gases, aerosols, the appearance of which is determined by the type and properties of the goods and transportation technology. This paradigm, reflecting the specifics of modern maritime labor, deals with the problem of the transportation of exhaust gases, since the dominant chemical danger leads not only (and not so much) to a change of professionally important competences, as to the need to revise their revision of their semantic content and transfer of accents (reordering) of some components of professional competence of ship's operator. In the operational plan (in each specific voyage), it is necessary to update certain competencies, including, first of all, taking into account the dangerous properties of the goods being transported and the features of the navigation area. However, from the EMSA reports (European Maritime Safety agency) [7], from the results of conducted by H.L Hansen et al. [8], X. Baur et al. [9], B. Loddý et al. [10] and other authors the meta-analysis, it is possible to make a conclusion that pre-training and current work on the formation and maintenance of a professional dynamic stereotype to ensure collective and personal security (train-

ings, training alarms) sometimes are conducted formally and in a very limited scope. At the same time, the list of functional duties of the members of the reduced to a minimum ship's crew significantly increases. Therefore, the cases of injuries, poisoning and death of people are often not directly related to the causes, technical conditions and scenario of emergencies, but with inadequate actions (or lack of them) on the part of the crew members, i.e. to the "human factor" that has been already mentioned above. This important aspect of the problem, despite the research conducted in different countries, remains very uncertain.

Its integrated solution requires further systematic work of scientists and specialists of various profiles, including the formation and maintenance of professional competence, ensuring the continuous professional development of the crew members, and, above all, the command level — ship's operators in chemical safety issues.

Therefore, **the purpose** of this research was to study the conditions of the transport of exhaust gases on vessels of different types as sources of chemical hazards, their impact on the actualization of the substantive and operational components of the professional competence of ship operators to improve the effective protection of seafarers' health and prevent marine pollution from ships.

Materials and methods

The research was conducted among 242 seamen, aged 19-40 years, including 65 ship navigators (SN), 68 ship mechanics (SMCH), as well as 209 cadets (CAD) of the National University "Odessa Maritime Academy" — NUOMA (94 navigators and 115 mechanics) were under observation; held the work practice on specialized marine transport vessels (bulk carriers, oil tankers, gas and chemical carriers). All those surveyed on a voluntary basis in compliance with the requirements of bioethics

[11], filled out questionnaires on working conditions, various aspects of life activity in the ship's team, and underwent a comprehensive psycho-physiological survey on the computerized program "Mortest" in the modification "Spas-14" [12]. In addition to the obtained indices, with the help of the "Mortest" program the integral coefficient of stress resistance (ICSR) was calculated [13]. Moreover, the data from the experts' assessment of the training and production activities of surveyed seamen and cadets made by NUOMA lecturers and ships' administration, personal data on the results of determining the content of harmful fumes, gases and aerosols in the air of ship spaces and in the area of cargo operations, the state of health of seamen on ships of a specialized fleet were used in the research. The results were processed statistically by variation and correlation analysis methods using a standard software package in Microsoft Excel [14].

Results and discussion

As shown by the materials of our earlier studies [15] and literature data [16,17], among ship's sources of chemical hazard (exhaust gases and aerosols in the operation of main and auxiliary engines, process fluids, paint, polymer and synthetic materials, dangerous goods), the last (DG) for the source's power, the variety of hazard types, toxicological-hygienic and ecological importance exceed the others significantly. Moreover, if on universal dry cargo vessels and container ships, the release of cargo of harmful chemicals in active concentrations dangerous for human health and life takes place only in emergency situations, than on ships of a specialized fleet where the process of migration of harmful vapors and gases occurs almost continuously at all stages of transportation, and on gas carriers, chemical tankers and tankers with non-carbonated tanks, even when they are in ballast. Therefore, the concept

of transport danger should be differentiated according to the nomenclature of transported DG in accordance with the UN classification [18], types of vessels, stages of the transport process (loading — crossing the sea with cargo on board — unloading — crossing by sea in ballast — cleaning of holds — washing and decontamination of tanks).

In this context, the chemical danger for crew members and other categories of workers in contact with DG (dockers, inspectors, workers of neighboring cargo complexes, etc.) is defined as the risk of acute and chronic poisoning, diseases of chemical etiology, disability and functional health disorders, hindering effective labor activity, regulated by official professional duties and normative documents, first of all, STCW 78/95 [19]. The high risk of chemical hazard in emergency situations on specialized vessels depends on the number of one-time on-board exhaust gas (thousands of tons), which initially determines the attribution of such accidents to the category of large-scale probable consequences, material losses, as well as the number of injuries, poisonings, diseases and people deaths. At the same time, as a rule, the number of people who received physical, chemical and mental injuries is 2-3 times more than the number of deaths. Chemical hazards in emergency situations on the board of ships can be secondary (the toxicity of combustion products in the air of ship premises, vapors of fire extinguishers, the accumulation of intermediate and final combustion products, chemical and biological oxidation (CO, CO₂, NO₂, SO₂, H₂S, etc.).

Over the past decades, thanks to the innovative technologies, mechanization and automation of cargo operations and means of managing of the cargo system, improvement of the

collective protection systems, it has been possible to significantly reduce the levels of chemical pollution in the ship's premises and on the open decks of tankers, gas carriers and chemical tankers. The data of the long-term studies carried out with the participation of the authors, can be served as an illustration of this provision summarized in Table 1.

From the data presented in the table it can be seen that thanks to the collective efforts of shipbuilders, operators and hygienists, the level of chemical danger on gas-carrier ships has decreased by an inhalation component in normal operating conditions by almost an order of magnitude. Nevertheless, the determined indicators are very dynamic and vary significantly depending on the area of navigation (temperate latitudes, tropics), meteorological factors (temperature and humidity, wind direction and speed), and the stages of the voyage.

The last statement clearly illustrates the results of the determination of the concentrations of ammonia in the air of the ship's premises during the voyage on the "Lensovet" gas carrier (Fig.1). The general view of the graph is consistent with data on other gas carriers, as well as chemical carriers like the "V. Merkuriev", tankers type of the "Pablo Neruda" type and other oil tankers for various types transportation of dangerous goods.

On bulk carriers transporting bulk cargo, a harmful chemical factor is associated primarily with high dust content during handling operations in ports. However, the constantly increasing grain transportation, which as a rule requires fumigation (gas disinfestation for the destruc-

Table 1

Average daily concentrations of ammonia in the air of ship spaces on gas carriers of three generations in voyages

Premises of the ship	Ships-gas carriers 1 — 3 generations		
	"Kegums"	"Jurmala"	"Mossovet"
Production	11,2 ± 1,45	8,5 ± 1,12	1,2 ± 0,24
Service	4,6 ± 0,61	0,84 ± 0,057	0,34 ± 0,032
Residential	1,3 ± 0,18	0,48 ± 0,073	0,15 ± 0,011

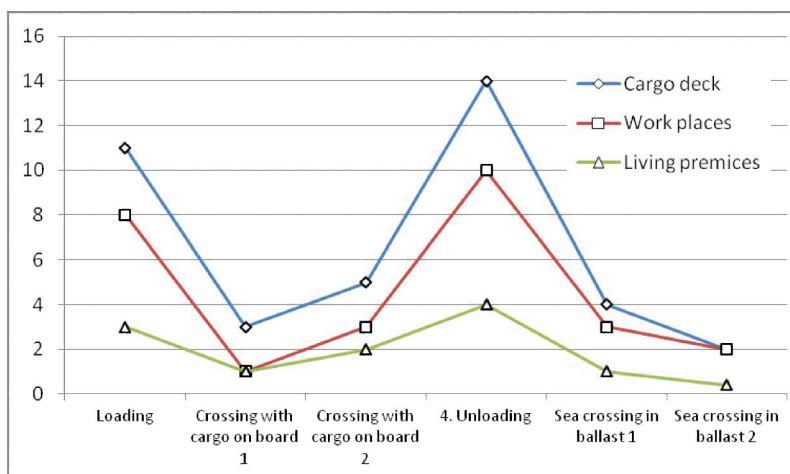


Fig. 1. Dynamics of ammonia concentrations (mg/m^3) in the ship's spaces of the gas carrier at different stages of the voyage.

tion of insects — pests of stocks), led to the emergence of an additional dangerous chemical factor — fumigants, which are highly toxic chemicals (phosphine, bromomethyl, sulphuryl fluoride etc.) [20]. They have high volatility and with insufficiently reliable sealing of cargo holds can flow into the living and service spaces of the vessel, creating a danger for the health and life of the crew members. It is the presence of cumulative high risks that affects the indices of subjective evaluation of working conditions and labor process

side of professional activity (the last two columns). The revealed differences are caused either by professional importance or by a previously formed view of the degree or danger of the observed factor. The higher estimation of noise and vibration factors is explained by SMCH not only from the point of view of personal safety (higher levels in the engine room), but also taking into account the use of the sound signals perceived by the acoustic analyzer and the rhythmic vibrations of the

on specialized transport vessels on a voyage by seafarers (Tabl. 2).

The surveyed seamen are clearly watching the appearance of the signal (concepts, images) that are associated with the notion, meaning “ship’s harmful factor” (the first four columns of the table), or the performance-oriented

Table 2

Respondents' assessments of the harmful production factors impact on well-being and work performance according to 5-point scale

Type of vessel	Respondent	Chemical air contamin.	Dust	Noise	Vibration	Labor severity	Labor intensity
Bulk carrier	SN	2,12 ± 0,182	3,16 ± 0,168	2,48 ± 0,140	2,37 ± 0,151	2,81 ± 0,142	2,98 ± 0,150
	SMCH	2,63 ± 0,194	2,89 ± 0,166	3,01 ± 0,166	2,78 ± 0,164	2,75 ± 0,175	2,56 ± 0,169
Gas carrier	SN	3,33 ± 0,530	1,29 ± 0,102	2,20 ± 0,224	2,20 ± 0,224	2,60 ± 0,671	3,20 ± 0,248
	SMCH	3,00 ± 0,293	0,84 ± 0,063	3,19 ± 0,286	2,94 ± 0,333	3,19 ± 0,316	3,13 ± 0,296
Oil tanker	SN	2,86 ± 0,201	1,08 ± 0,072	2,89 ± 0,412	2,00 ± 0,193	2,44 ± 0,400	2,78 ± 0,295
	SMCH	3,00 ± 0,265	1,46 ± 0,174	3,04 ± 0,300	2,63 ± 0,205	2,75 ± 0,303	3,14 ± 0,300
Chemical carrier	SN	3,33 ± 0,530	1,02 ± 0,084	2,13 ± 0,148	2,47 ± 0,170	2,49 ± 0,173	2,82 ± 0,172
	SMCH	2,94 ± 0,312	1,16 ± 0,097	3,05 ± 0,187	2,84 ± 0,182	2,93 ± 0,161	2,95 ± 0,163
Container ship	SN	1,67 ± 0,156	1,42 ± 0,136	2,78 ± 0,224	3,00 ± 0,233	2,94 ± 0,242	4,13 ± 0,237
	SMCH	2,35 ± 0,215	1,76 ± 0,175	3,33 ± 0,216	3,18 ± 0,209	2,87 ± 0,185	3,02 ± 0,283

ship hull as indicators of the quality and operating mode of the main engine, generators and other noise and vibrations generating systems. Chemical and dust factors in this regard have a lower rating for SMCH, since the main sources of harmful chemicals release are on open decks and directly affect the composition of the air

environment of the navigation complex.

From the presented in the table data, it can be seen that seafarers' assessment of working conditions on sea transport vessels varies over a wide range of values (the differences are ± 3.39 points). This indicates their differentiated perception of the factors of the ship's environment and the labor process, as well as the desire of the respondents to cooperate with researchers in the being carried out work. There is a clear correlation between assessments with the type of vessel and the profession of the operator. Thus, the labor intensity of SN on container ships is 1.5 times higher than in tankers, noise at SMCH workplaces is estimated at 25 % than SN. This puts forward the task of taking into account the specifics of the type of vessel and profession in training seamen to ensure safety and the implementation of health-saving competencies in sea voyages.

It is also important to note that the understanding of ship operators of the degree of danger, in particular, chemical factor, is mainly in the field of occupational safety at a quite uncertain attitude with regard to the probability of poisoning, diseases, risk for life, especially among the crews of bulk carriers and container ships. Lack of a clear health-competence in this category of seafarers corresponds with cases of poisoning, including fatalities, for example, during fumed transportation of grain and dangerous goods in containers. Thus, according to J. Ellis [21], up to 15 % of all fatal accidents among the crew are accounted for by container ships. The author draws attention to incorrectly stated documents, placement on board containers and non-professional actions of crew members. More than 27 % of all recorded serious incidents on board container vessels in 2013-2014 were due to improper acceptance of goods, i.e. also in connection with the "human factor". Proof of the correctness of this conclusion is the sad experience of the fire on

board the container ship "Charlotte Maersk", caused by the ignition of calcium hypochlorite, which was transported in containers called "bleaching powder", "bleach" or simply "disinfectant", which led to a series of fires in a number of container ships. The discrepancies between the IMDG Code and ship documents did not cause any reaction from brokers or responsible crew members [22]. A similar situation was studied by the authors of this article in analyzing the consequences of a container explosion with fumigant preparations (aluminum phosphide and zinc) on board a container vessel "Maersk Kinloos" in the port of Chernomorsk (Illichevsk), where the documentation also did not match the DG in the container [23]. The cargo security control of the members of the container ships' crews is primarily associated with the need for rational placement (stability of the ship) and fastening (displacement and threat of falling overboard) of the containers. Hazardous chemical air pollution, fire and explosion hazard are usually assessed as less critical characteristics, mainly "from own experience". In this regard, often manifests compensatory substitution tendency as the lack of knowledge and experience leads to illegal actions, whether it is a careful analysis of documentation on the exhaust-gas holding operating personnel training, the use of personal protective equipment, etc.

Almost the same situation occurs when grain is fumigated on board of bulkers. Not by chance, that exactly in such cases there are emergency situations on board and poisoning among crew members, including fatalities. Authors of this article (together with Prof. E. Belobrov and Ph.D. S. Sidorenko) collected and summarized the statistical data on phosphine poisoning in the ports of Ukraine in marine fumigation, which are given in Table. 3.

The first feature resulting from the table is the absence of phosphine poison-

ing among fumigators (passing special courses, personal safety and maintaining health as a dominant professional activity). In seafarers, even working on bulk carriers with a high risk of PH₃ poisoning, there is practically no readiness for activities in extreme situations (health-saving competence). In this case, the appearance of the first symptoms of poisoning, as a rule, does not cause the seamen to properly mobilize, activate and adequately act. Lost time is a sad result.

The second position: significant claims are also to the administration of ships and fumigators on the technology of disinsection at all stages of the process. And the third. Carrying out cargo operations in ports with dusty DG is associated with high dustiness of the air. However, even the watchmen at the ship gangway do not use respirators or other personal respiratory protective equipment (PRPE), which creates the risk of respiratory diseases.

The conducted analysis of the documentation and selective survey of crew members showed that with satisfactory overall professional competence of seafarers, the presence of necessary professional qualities, personal safety issues, knowledge of dangerous properties of transported goods and fumigants, readiness for the first self- and mutual assistance in poisoning and other emergency situations (fire, explosion), i.e. health-saving competencies, remain virtually unresolved. This is manifested in low rates of psycho-physiological status and stress resistance in 15-20 % of seamen and cadets.

Confirmation of the productivity of the concept of professional competence as an integrated product of

professional education and work experience on ships is the consideration of assessments of the same indicators of working conditions and labor process by cadets of marine academies during their sea working practice. The analysis of the materials of the questionnaires testifies the presence of a number of features in the responses compared to the crew members of vessels of the same types. The main feature is the heterogeneity of the general orientation of cadets' assessments of working conditions, which made it possible to subdivide them into the groups: with a predominantly positive (76.4 ± 8.2 %) or negative (22.6 ± 3.5 %) overall assessment and a desire to work in the future on ships of specialized fleet. At the same time, the level of negativism (lower scores) correlated mainly with the age of the ship, while the cadets' assessments are more closely related to certain types of vessels (gas carriers and chemical carriers operating on the "short shoulder").

The chemical factor dominates sharply in the questionnaires of cadets who have been working on gas carriers, chemical tankers and oil tankers, while on other types of vessels this factor is not statistically significantly different from other industrial hazards. And in these cases, assessments of the impact on the body of the factors of the ship's environment are significantly different for those who have been practicing on regular positions like a crew member (K-1), and those who

Table 3

Examples of seamen poisonings by phosphine (PH₃) during maritime fumigation in the ports of Ukraine

Port, ship, cargo, number, place of fumigation	Contingents, number of poisoned	
	Fumigators	Seamen*
Yalta, m / v "Roksolana", bran 3000 t, fumigated in Mariupol	0	9/2
Lom, Bolgpria, mais 5000 t, fumigated in port Berislav	0	14/0
Yuzhny, m / v "St. Stefan", barley, 48000 tons, Yuzhny	0	6/2
Mariupol, "DM-1000" barge, vessel degassing	0	2/2
Total:	0	22/4

Note: * / — num. — total poisoned, denom. — incl. fatal

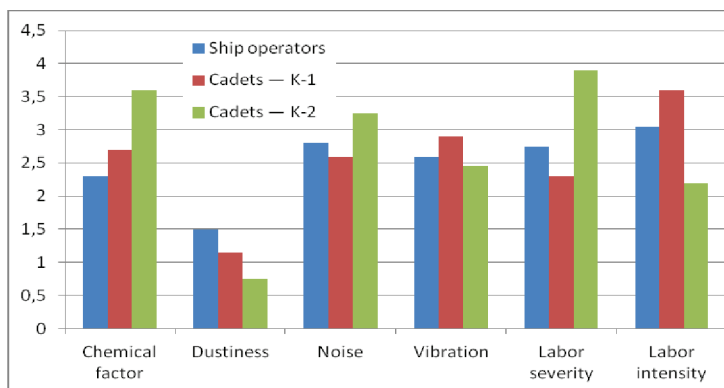


Fig. 2. The results of the assessment of the effect of working conditions on the cadets' organism during the sea practice, compared with ship operators (the chemical factor for gas carriers, tankers and chemical carriers).

sailed as the trainee (K-2), as it seen in Fig. 2.

From the presented in Figure 2 data, there are flow out not only two clear positions regarding the differences in assessments of working conditions between cadets and crew members, as well as between trainees in established positions and K-2 cadets, but also a number of important conclusions about the chemical component of professional competence. At first, the overall negative evaluation of working conditions for the position of cadets is much higher ($p < 0.05$) than for crew members. Secondly, the sequence (ranks) should be correlated with the values of other individually assessed factors. In particular, the cadets of both groups react more intensively to chemical air pollution in the ship's premises then on the deck. Thirdly, subjective assessments by the cadets of the negative impact on health and working conditions of working conditions and labor process were correlated back to the ICSR (integral coefficient of stress-resistance; $r = -0.67 - -0.83, p < 0.05$). This allows us to consider the coefficient as a promising marker in assessing the professional competence of future ship officers. Fourthly, on the question: "Do you want to

work on ships of this type?" the respondents gave a negative response in the group K-2 in 78,3 % of cases. This may be indicative not so much of really dangerous and harmful working conditions as of the lack of professional competence of future seamen for successful work in the chemical component of the transport process (on specialized courts.) Unfortunately, there is a poor knowledge of the nature

and conditions for the realization of the danger of the goods being transported, and the availability and full use of reliable means of collective and individual protection (taking into account the requirements of safety and preventive measures).

This conclusion also follows from the results of a special questionnaire survey on chemical safety, as well as comparative psychophysiological studies on the previously proposed scheme during the preparation and delivery of offsets in full-scale simulators. The questionnaires contained 15 questions, differentiated into three groups: cargo, ship, chemical safety. The answers were evaluated on a 5-point system and after addition they gave a low (< 45), medium (46-60) and high (> 60 points) assessment. The results are shown in Table. 4.

From the data presented in the table it can be seen that the main contingent of cadets after passing through the practice showed good knowledge of chemical safety on ships carrying DG (near 90 %). In the same time, only 75.4

Table 4
Distribution of cadets by groups in terms of chemical safety competence formation after passing the sea practice

Level of competence	Group K-1		Group K-2	
	Number of points	Distribution by groups %	Number of points	Distribution by groups %
1. Low	42,5 ± 3,5	10,3	36,8 ± 3,1	19,3
2. Medium	56,4 ± 3,9	38,1	53,4 ± 3,7	55,4
3. High	71,1 ± 4,4	51,6	64,1 ± 4,2	25,3

% of SN and 64.4 % of SMCH showed satisfactory knowledges, which corresponded with expert assessments of lectures and ship administration. Probably, the mobilization of psychophysiological functions and the actualization of professionally important qualities associated with getting on the voyage, the implementation of the practice program, the daily training and communication in the international crew, as well as participation in the everyday training programs and ship alarm training, contributed to the implementation of the competencies established in the maritime university, professional competence of the ship's operator. The inviolability of the concept that individual and professional qualities, as well as professional competence (professionalism), are manifested in working practice, is convincingly confirmed by the results of psychophysiological studies among the surveyed contingent.

Conclusion

1. Despite the achievements of scientific and technical progress in shipbuilding, the improvement of technologies and the introduction of new methods for ensuring the safety of crew members of ships of the marine specialized fleet (bulk carriers, oil tankers, gas carriers, chemical carriers, container carriers), the growth of the number of species, dangerous and toxic properties of dangerous goods carried by sea in the basis of increased chemical danger for seafarers, which calls for the formation and maintenance of preparedness of special health-saving competencies.
2. Mobilization of psychophysiological functions and actualization of professionally important qualities associated with getting on the sea voyage, carrying out a program of practical training, daily training and communication in an international crew, as well as participating in work

and training alarms, contribute to the realization of the increased chemical danger on specialized sea vessels and container carriers laid down in the process of studying at the maritime high school of health-saving competences and the formation of professional competence of the seaman and ship's officer as a whole.

3. Psychophysiological patterns of professionally conditioned behavior reflecting the level of psychoemotional stress, the degree of mobilization of adaptive reserves and the formation of a functional system of stress resistance are informative markers of actualization of the health-saving competencies and professional competence of the seaman as a whole and can be successfully used in assessment, diagnostic and prognostic purposes.

Литература

1. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development / United Nations General Assambley. Sixty-ninth session. A/69/L.85. — N.Y.: UN, 2015. — 35 p.
2. Stopford M. Maritime Economics. — 3 ed. — London: Taylor & Francis, 2009. — 816 p.
3. International maritime dangerous goods code. Vol. 1.—London: IMO, 2006.— 461p.
4. Голиков В.В. Национальная система поиска и спасения / В.В. Голиков, В.Д. Репетей. — Одесса, 2013. — 226 с.
5. Shafran L.M. Modern ecotoxicological problems on transport of Ukraine/ L.M. Shafran, D.P. Timoshina // Appropriate Solutions for Environmental Problems in Emerging Econoies. 12-th International Symposium on Environmental Pollution and its Impact on Life in the Mediteranean Region. Oktober 4-8, 2003. Antalya, Turkey. Abstract Book. — Antalya, 2003. — P. 17.
6. Курочкин Д. В. Логистика [транспортная, закупочная, производственная, распределительная, складирования, информационная]: курс лекций. -Минск: ФУ Аинформ, 2012. — 268 с.
7. EMSA 2010. Maritime Accident Review

2010. Available at: <http://emsaeuropa.eu/implementation-task/download/1388/1219/23.html>
8. Hansen H.L. Poisoning at sea: injuries caused by chemicals aboard Danish merchant ships 1988-1996 / H.L. Hansen, G. Pedersen // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 2001. — Vol. 39. — No. 1. — P. 21-26.
 9. Health risks in international container and bulk cargo transport due to volatile toxic compounds / X. Baur, L.T. Budnik, Z. Zhao et al. // *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2015. — Vol. 10. — Art.: 19. doi: 10.1186/s12995-015-0059-4.- eCollection 2015.
 10. Acute phosphine poisoning on board a bulk carrier: analysis of factors leading to a fatal case / B. Loddý, D. Lucas, J.M. Letort et al. // *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2015. — Vol. 10. — Art.: 10. doi: 10.1186/s12995-015-0050-0. eCollection 2015.
 11. Шафран Л.М. Биозтика человека в море / Л.М. Шафран // *Антология биозтики / Под ред. Ю.И. Кундиева. — Львов: БАК, 2003. — С. 263-273.*
 12. Шафран Л.М. Теория и практика профессионального психофизиологического отбора моряков / Л.М. Шафран, Э.М. Псядло. — Одесса: Феникс, 2008. — 292 с.
 13. Голикова В.В. Влияние индивидуально-личностных особенностей судового оператора на успешность решения задач на радиолокационном тренажере / В.В. Голикова, Т.С. Незавитина, Л.М. Шафран / *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2009. — № 3 (17). — С. 46- 55.
 14. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич — К.: МОРИОН, 2000.— 320 с.
 15. Shafran L.M. Sustainable transport development in the XXI century begining: hygienic, toxicological and ecological aspects / L.M. Shafran, N.S. Badiuk, E.V. Tretyakova, V.V. Golikova, S.G. Sidorenko // *Actual Problems of Transport Medicine*, 2015. — No. 2 (42-2). — P. 8-19.
 16. Borovnik M. Occupational health and safety of merchant seafarers from Kiribati and Tuvalu / M. Borovnik // *Asia Pacific Viewpoint*, 2011. — Vol. 52. — No. 3. — P. 333-346.
 17. Work environment and safety climate in the Swedish merchant fleet / K. Forsell, H. Eriksson, B. Jdrvholm et al. // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2017. — Vol. 90. — Iss. 2. — P. 161-168.
 18. UN Recommendations on the Transport of Dangerous Goods — Model Regulations. Eighteenth rev. ed. (“Orange book”). -N.-Y.: United Nations, 2013. — Vol. 1-2. — 380 p. [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/18files_e.html]
 19. International Convention on Standards of Training, Certification and Watchkeeping for Seafarers (STCW 78/95) with the 2010 Manila amendments.: A guide for seafarers — London: International Transport Workers' Federation, 2010. — 78 p.
 20. Белобров Е.П. Морская фумигация: Словарь-справочник по обеззараживанию грузов на судах и в портах / Е.П. Белобров, Л.М. Шафран, Я.Б. Мордкович, В.М. Курбанов / Под ред. проф. Л.М. Шафрана. — Одесса: Изд. «Черноморье», 2012. — 334 с.
 21. Ellis J. Analysis of accidents and incidents occurring during transport of packaged dangerous goods by sea / J. Ellis // *Safety Science*, 2011. — Vol. 49. — Iss. 8–9. — P. 1231-1237.
 22. Wackett M. The safety of the container ship / M. Wackett // *The Load Star*, 23/08/2016. <https://theloadstar.co.uk/maersk-stillweighing-worlds-largest-container-shipment-line/> eCollection 2016.
 23. Белобров Е.П. Расследование причин аварии, связанной со взрывом опасных грузов в контейнере на борту т/х «Maersk Kinloos» в порту Ильичевск / Е.П. Белобров, Д.В. Большой, Л.М. Шафран / *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2012. — № 4 (30). — С. 7-15.

References

1. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development / United Nations General Assambly. Sixty-ninth session. A/69/L.85. — N.Y.: UN, 2015.— 35 p.
2. Stopford M. Maritime Economics. — 3 ed. — London: Taylor & Francis, 2009. — 816 p.
3. International maritime dangerous goods code. Vol. 1.—London: IMO, 2006.— 461p.
4. Golikov V.V. National system of search and rescue / V.V. Golikov, V.D. Repitey. — Odessa: ONMA, 2013. — 226 p. [Rus].
5. Shafran L.M. Modern ecotoxicological problems on transport of Ukraine/ L.M. Shafran, D.P. Timoshina // *Appropriate*

- Solutions for Environmental Problems in Emerging Economies. 12-th International Symposium on Environmental Pollution and its Impact on Life in the Mediterranean Region. Oktober 4-8, 2003. Antalya, Turkey. Abstract Book. — Antalya, 2003. — P. 17.
6. Kurochkin DV Logistics [transport, procurement, production, distribution, warehousing, information]: a course of lectures. -Minsk: FU Ainform, 2012. — 268 p. [Rus].
 7. EMSA 2010. Maritime Accident Review 2010. Available at: <http://emsa.europa.eu/implementation-task/download/1388/1219/23.html>
 8. Hansen H.L. Poisoning at sea: injuries caused by chemicals aboard Danish merchant ships 1988-1996 / H.L. Hansen, G. Pedersen // J. Toxicol. Clin. Toxicol., 2001. — Vol. 39. — No. 1. — P. 21-26.
 9. Health risks in international container and bulk cargo transport due to volatile toxic compounds / X. Baur, L.T. Budnik, Z. Zhao et al. // J. Occup. Med. Toxicol., 2015. — Vol. 10. — Art.: 19. doi: 10.1186/s12995-015-0059-4. - eCollection 2015.
 10. Acute phosphine poisoning on board a bulk carrier: analysis of factors leading to a fatal case / B. Loddý, D. Lucas, J.M. Letort et al. // J. Occup. Med. Toxicol., 2015. — Vol. 10. — Art.: 10. doi: 10.1186/s12995-015-0050-0. eCollection 2015.
 11. Shafran L.M. Bioethics of man in the sea / L.M. Shafran // Anthology of bioethics / Ed. Yu.I. Kundiev. — Lviv: Bak, 2003. — P. 263-273. [Rus].
 12. Shafran L.M. Theory and practice of professional psychophysiological selection of seamen / L.M. Shafran, E.M. Psyadlo. — Odessa: Phoenix, 2008. — 292 p. [Rus].
 13. Golikova V.V., Nezavitina T.S., Shafran L.M. Influence of individual personality features of the ship operator on the success of solving problems at the radar simulator / V.V. Golikova, T.S. Nezavitina, L.M. Shafran // Actual problems of transport medicine, 2009. — № 3 (17). — P. 46-55 [Rus].
 14. Lapach S.N. Statistical methods in biomedical research using Excel / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich —K.: MORION, 2000. — 320 p. [Rus].
 15. Shafran L.M. Sustainable transport development in the XXI century beginning: hygienic, toxicological and ecological aspects / L.M. Shafran, N.S. Badiuk, E.V. Tretyakova, V.V. Golikova, S.G. Sidorenko // Actual Problems of Transport Medicine, 2015. — No. 2 (42-2). — P. 8-19.
 16. Borovnik M. Occupational health and safety of merchant seafarers from Kiribati and Tuvalu / M. Borovnik // Asia Pacific Viewpoint, 2011. — Vol. 52. — No. 3. — P. 333-346.
 17. Work environment and safety climate in the Swedish merchant fleet / K. Forsell, H. Eriksson, B. Järholm et al. // Int. Arch. Occup. Environ. Health, 2017. — Vol. 90. — Iss. 2. — P. 161-168.
 18. UN Recommendations on the Transport of Dangerous Goods — Model Regulations. Eighteenth rev. ed. (“Orange book”). -N.-Y.: United Nations, 2013. — Vol. 1-2. — 380 p. [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/18files_e.html]
 19. International Convention on Standards of Training, Certification and Watchkeeping for Seafarers (STCW 78/95) with the 2010 Manila amendments.: A guide for seafarers — London: International Transport Workers’ Federation, 2010. — 78 p.
 20. Belobrov E.P. Marine fumigation: Dictionary-reference for the disinfection of cargo on ships and in ports / E.P. Belobrov, L.M. Shafran, Ya.B. Mordkovich, V.M. Kurbanov, / Ed. by Prof. L.M. Shafran. — Odessa: “Chernomor’e”, 2012. — 334 p. [Rus].
 21. Ellis J. Analysis of accidents and incidents occurring during transport of packaged dangerous goods by sea / J. Ellis // Safety Science, 2011. — Vol. 49. — Iss. 8-9. — P. 1231-1237.
 22. Wackett M. The safety of the container ship / M. Wackett // The Load Star, 23/08/2016. <https://theloadstar.co.uk/maersk-still-weighing-worlds-largest-container-shipment-line/> eCollection 2016.
 23. Belobrov E.P. Investigation of the causes of the accident associated with the explosion of dangerous goods in a container on board m/v “Maersk Kinloos” in the port of Illichevsk / E.P. Belobrov, D.V. Bolshoy, L.M. Shafran // Actual problems of transport medicine, 2012. — № 4 (30). — P. 7-15. [Rus].

*Впервые поступила в редакцию 03.09.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-006.04-085.277.3

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434407>

**ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИСПЛАТИНА ПРИ
ТРАДИЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ
ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ
ХИМИОПЕРФУЗИИ**

(ОБЗОР И МАТЕРИАЛЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ)

Пыхтеева Е.Д.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

**ТОКСИЧНА ДІЯ ЦИСПЛАТИНУ ПРИ ТРАДИЦІЙНІЙ
ХІМІОТЕРАПІЇ ТА ГІПЕРТЕРМІЧНІЙ ІНТРАОПЕРАЦІЙНІЙ
ІНТРАПЕРІТОНЕАЛЬНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ**

(ОГЛЯД І МАТЕРІАЛИ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ)

Пихтєєва Е.Д.

Український НДІ медицини транспорту, Одеса

**CYSPLATIN TOXICITY IN TRADITIONAL CHEMOTHERAPY AND
HYPERTHERMIC INTRA-OPERATIVE INTRAPERITONEAL
CHEMOPRAPHY**

(REVIEW AND MATERIALS OF OWN OBSERVATIONS)

Pykhtieieva E.D.

State Enterprise «Ukrainian Research Institute For Medicine of Transport», Odessa

Резюме (Summary)

Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC) препаратами платины в сочетании с циторезекцией делает перитонеальный карциноматоз потенциально излечимым заболеванием и способна продлить время и улучшить качество жизни пациента. Независимо от происхождения опухоли, положительные результаты, побочное действие и рецидивы зависят от общего состояния пациента, распространенности опухоли, наличия метастазов в брюшной полости и полноты циторезекции. Для получения обнадеживающих результатов особенно важно обеспечить раннюю диагностику и правильный выбор стратегии ведения пациента. Применение препаратов платины при HIPEC оправдано клинически и экономически. Несмотря на декларируемую малую системную токсичность препаратов платины в условиях HIPEC, вопрос системной токсичности и нефропротекции от побочного действия ЦП в таких условиях мало изучен и требует патофизиологического обоснования.

Ключевые слова: *цисплатин, HIPEC, системная токсичность*

Гіпертермічна інтраопераційна інтраперитонеальна хіміоперфузія (HIPEC) препаратами платини в поєднанні з циторезекцією робить перитонеальний карциноматоз потенційно виліковним захворюванням і здатна продовжити час і поліпшити якість життя пацієнта. Незалежно від походження пухлини, позитивні результати, побічна дія та рецидиви залежать від загального стану пацієнта, поширеності пухлини, наявності метастазів в черевній порожнині і повноти циторезекції. Для отримання обнадійливих результатів особливо важливо забезпечити ранню діагностику і правильний вибір стратегії ведення пацієнта. Застосування препаратів платини при HIPEC виправдано клінічно і економічно. Незважаючи на декларовану малу системну токсичність препаратів платини в умовах HIPEC, питання системної токсичності та нефропротекції від побічної дії ЦП в таких умовах мало вивчене і вимагає патофізіологічного обґрунтування.

Ключові слова: *цисплатин, HIPEC, системна токсичність*

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) with platinum drugs in combination with cytorectomy makes peritoneal carcinomatosis a potentially curable disease and can prolong the time and improve the patient's quality of life. Regardless of the origin of the tumor, the positive results, side effects and relapses depend on the general condition of the patient, the prevalence of the tumor, the presence of metastases in the abdominal cavity and the completeness of the cytoplasm. To obtain encouraging results, it is especially important to provide early diagnosis and the right choice of a patient management strategy. The use of platinum drugs with HIPEC is justified clinically and economically. Despite the declared low systemic toxicity of platinum preparations under HIPEC conditions, the issue of systemic toxicity and nephroprotection from side effects of CP is poorly understood in such conditions and

requires a pathophysiological justification.

Key words: *cisplatin, HIPEC, systemic toxicity*

Актуальность

По данным Национального канцерреестра Украины (Бюллетень НКР «Рак в Україні») на начало 2018 г. на учете по поводу онкологических заболеваний находилось 1219100 человек, 129000 человек впервые поставлены на учет в 2017 г. В Одесской области на учете состоит 68600 чел., у 7100 из которых заболевание выявлено впервые в 2017 г. Ожидается, что за ближайшие 20 лет число новых случаев заболевания возрастет примерно на 70 %. По прогнозам, число заболевших раком будет продолжать расти от 14 миллионов в 2012 году до 22 миллионов в следующие десятилетия [1].

Основным методом лечения боль-

шинства видов рака является хирургическое удаление опухоли — циторедукция — с последующей адьювантной терапией — химиотерапией или радиационной терапией. Целью адьювантной терапии является длительное подавление метастазов рака после хирургического лечения. Невидимые микрометастазы приводят к диссеминации болезни и, в конечном счете, являются причиной гибели этой категории больных. С этих позиций цель адьювантной терапии — увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период.

Современные методы хирургического лечения и адьювантной терапии способствуют увеличению времени жизни пациентов, особенно при ранней диагностике. Это особенно важно для назначения надлежащего и эффективного лечения, так как для каждого типа рака требуется особый подход, включающий

хирургическое вмешательство и/или радиотерапию и/или химиотерапию. Основной целью является излечение рака или значительное продление жизни с улучшением качества жизни пациента. В таких условиях минимизация побочных эффектов химиотерапии (ХТ), а именно снижение нефротоксического и нейротоксического действия цитостатиков является актуальной задачей.

Противоопухолевая химиотерапия является одним из передовых способов лечения злокачественных опухолей разного вида. В основу лечения положен принцип введения в организм пациента специального химического препарата (противоопухолевый химиотерапевтический агент), который сам по себе является мощным ядовитым веществом. Существует два вида противоопухолевой химиотерапии, которые значительно отличаются друг от друга за счет механизма воздействия на опухоль:

1. Цитостатическая — терапия, которая осуществляется с помощью приема препаратов, тормозящих клональную пролиферацию злокачественных опухолей.
2. Цитотоксическая — терапия, основывающаяся на приеме препаратов, которые способствуют скорой гибели клеток, поскольку лекарство нарушает их жизненный цикл, результатом чего является некроз опухоли.

Строение и основные механизмы противоопухолевого действия цисплатина

Цисплатин (ЦП) (цис-[Pt(NH₃)₂Cl₂], цис-диамминдихлороплатина (II), соль Пейроне) достаточно простое по строению комплексное неорганическое соединение.

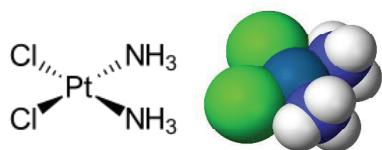


Рис. 1. Химическая формула и пространственное строение цисплатина (SP-4-2)-диамминдихлороплатина).

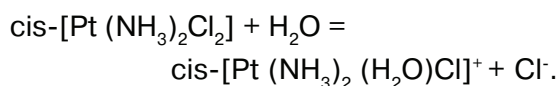
ЦП обладает выраженными цитотоксическими, бактерицидными и мутагенными свойствами [2, 3, 4]. Цисплатин был одобрен FDA в качестве химиотерапевтического препарата еще в 1978 году, и его эффективность при лечении рака яичка превышает 90 % при ранней диагностике [5]. Цисплатин используется для лечения многих видов злокачественных новообразований, в том числе яичников, шейки матки, головы и шеи, пищевода и немелкоклеточного рака легкого [3].

Платина относится к переходным металлам, имеет незавершенный d-электронный уровень), вследствие чего они способны образовывать комплексы с различными лигандами (анионами, нейтральными молекулами). Комплексы платины — достаточно прочные комплексные соединения; их пространственное строение зависит от степени окисления платины (II или IV). Комплексы двухвалентной платины Pt (II) имеют плоское строение с атомом платины в центре квадрата, в углах которого располагаются четыре лиганда.

Лиганды в комплексах в зависимости от их способности к замещению подразделяют на два типа: лиганды-носители, которые не замещаются молекулами воды и многими другими лигандами и относительно инертно связаны с платиной, и уходящие лиганды, связанные с платиной лабильно, замещаемые в водных растворах молекулами воды (реакция аквафикации), вследствие чего образуется связь Pt (II) с биомолекулами. В структуре цисплатина лигандами-носителями являются молекулы аммиака, а уходящими лигандами — анионы хлора.

Биологическая активность платиновых препаратов тесно связана с их химическими свойствами. Относительно

высокая концентрация хлорид-ионов в цитоплазме препятствует замещению хлора в цисплатине на воду; однако в клеточном ядре, где концентрация хлорида существенно ниже, происходит акватация — поэтапное замещение хлорид-ионов молекулами воды. В результате образуются заряженные аквакомплексы. Например, первая стадия аквакации:



Далее происходит встраивание платинового комплекса в ДНК, вода при этом замещается основаниями ДНК, образующими связь с платиной через атомы азота. Расстояние между сшиваемыми платиной N7-смежных гуанинов или гуанина и аденина в одной нити ДНК хорошо соответствует геометрии именно цис-изомера — в обоих случаях это порядка 3,3 Å.

Механизм противоопухолевого действия препарата (и других производных платины) связан со способностью к бифункциональному алкилированию нитей ДНК, ведущему к длительному подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели клетки. Способность препарата вызывать регрессию первичных опухолей и метастазов связана также с влиянием на иммунную систему организма.

В клетке комплексы платины (II) трансформируются в заряженные аквакомплексы, внутри клетки цисплатин связывается с ДНК и образует аддукты. с двумя нуклеофильными атомами (с повышенной электронной плотностью) биомакромолекул (ДНК, РНК, белков), образуя сшивки между участками макромолекул, где находятся эти атомы. В ДНК связывание платины происходит через атомы азота нуклеиновых оснований, которые могут находиться в одной нити ДНК — внутринитевые сшивки или в разных нитях — межнитевые сшивки

(interstrand-linking). В этом отношении комплексы Pt (II) подобны бифункциональным алкилирующим агентам. Сшивки белок-Pt (II)-ДНК также наблюдаются в клетках, но считается, что эти повреждения играют несущественную роль в противоопухолевом действии этих препаратов. Основной внутриклеточной мишенью, повреждение которой четко коррелирует с гибелью клеток, является ДНК. Благодаря повышенной электронной плотности (высокой нуклеофильности) на атоме азота в положении 7 (N7) гуанина (Г) и аденина (А) цисплатин связывается предпочтительно именно с N7 этих пуриновых оснований, преимущественно гуанина. Цисплатин и карбоплатин формируют примерно одинаковые повреждения в ДНК, но время образования этих повреждений для цисплатина короче, чем для карбоплатина. Основные повреждения ДНК при действии цисплатина выявлены в виде внутринитевых сшивок ДНК (98 %) и только менее 2 % в виде межнитевых сшивок ДНК. Первичной формой повреждения ДНК являются N7-d (GpG) и N7-d (ApG) внутрицепочечные ДНК-платиновые аддукты. Эти объемные аддукты приводят к существенному перекошу ДНК, которая репарируется путем нуклеотидного удаления. При этом процессе, который требует участия более 30 белков, аддукт ДНК-платины впервые распознается ХРЕ и ХРС-DDB1/2. Комплекс транскрипционного фактора II H (TFIIH) проверяет повреждение и собирает комплекс предварительного разреза: RPA, XPA и XPG. Затем ДНК разматывают геликазы XPB и XPD. Эндонуклеазы ERCC1-XPF и XPG иссекают нескольких оснований вверх и вниз от аддукта ДНК-платина. Это высвобождает олигонуклеотид, содержащий аддукт. Зазор заполняется комплексом синтеза репарации ДНК, содержащим RPA, RFC, PCNA и Pol δ/ε. На последней стадии ДНК лигируют ДНК-лигазой I, что завершает репа-

рацию ДНК. Баланс повреждения и восстановления ДНК диктует смерть и выживаемость после терапии цисплатином [6]. При высоком уровне дефектов или невозможности их репарации включается механизм апоптоза. Апоптоз может происходить как по зависимому, так и независимому от TP53 пути (TP53 — ген супрессор опухоли), что и объясняет высокую противоопухолевую эффективность цисплатина. Индукция апоптоза в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев человека, как и повреждение цитоскелета этих клеток, лежит в основе почечной токсичности цисплатина. Интересно, что основные типы сшивок, возникающие при действии препаратов платины (сшивки между смежными парами ГГ и АГ в одной цепи), при встраивании в геном кишечной палочки оказались примерно в равной мере цитотоксичными, но сшивки АГ вызывали на порядок больше мутаций. Изменения в способности восстанавливать аддукты ДНК приводят к изменениям чувствительности к цисплатину.

Причины резистентности к цисплатину

В практике использования цисплатина при химиотерапии онкозаболеваний в Университетской клинике ОНМедУ мы сталкиваемся с тем фактом, что многие виды опухолей первоначально реагируют на лечение препаратами платины, но при рецидиве заболевания часто возникает резистентность. Устойчивость к цисплатину объясняется тремя молекулярными механизмами: увеличением репарации ДНК, снижением внутриклеточного накопления и повышенной инактивацией препарата [7].

Как правило, если прошло более 2-х лет после последней химиотерапии платиной, пациент считается чувствительным (вероятность того, что пациент будет реагировать на лечение платиной, более 70 %) [8]. Процент пациентов,

которые реагируют на цисплатин, уменьшается с сокращением безрецидивного периода. Пациенты с рецидивом заболевания в первые месяцы после недавней дозы платины будут иметь низкую вероятность ответа на лечение цисплатином и считаются резистентными к платине.

Существует предположение, что цисплатин можно экспортировать из клетки с помощью трансмембранной транспортной системы. Кроме того, цисплатин может быть химически нейтрализован связыванием с сульфгидрильными группами в белках, таких как глутатион или металлотионеины. Наконец, цисплатин неспецифически реагирует с различными субклеточными компонентами: белками, РНК и ДНК. Преимущественность связывания снижается в ряду РНК > ДНК > белок. Первичным и общепринятым механизмом действия цисплатина является связывание с клеточной ДНК, что приводит к аддуктам ДНК-платины. Это не позволяет клетке реплицировать ДНК до тех пор, пока повреждение не будет восстановлено. Если клетка не может восстановить ДНК или повреждение слишком тяжелое — клетка умирает. Сопротивление цисплатину происходит по следующим молекулярным механизмам: изменению клеточного накопления цисплатина, измененному восстановлению ДНК и цитозольной инактивации препарата. При низких уровнях резистентности к цисплатину примерно в 10-15 раз выше исходного уровня, основным механизмом резистентности была репарация ДНК. Промежуточные уровни резистентности, до 40-50 раз по сравнению с исходным уровнем, были связаны с уменьшением накопления клеточного цисплатина. При очень высоких уровнях резистентности основным механизмом была цитозольная инактивация цисплатина.

Внутри клетки платина связывается

с глутатионом и другими пептидами и белками, содержащими сульфгидрильные группы. Эти конъюгаты выводятся из клеток с помощью АТФ-зависимых транспортеров, поэтому увеличение внутриклеточного уровня глутатиона часто коррелирует с развитием устойчивости к химиотерапии. В некоторых типах клеток мутации TP53 также связаны с развитием устойчивости к препаратам платины. Недавно установлено, что индукцию апоптоза цисплатином во многих типах опухолевых клеток можно модулировать некоторыми цитокинами. Например, IL-6 тормозит индуцированный цисплатином апоптоз, а IL-1a и IL-1b усиливают чувствительность клеток к цисплатину. Экспрессия в клетках IL-6 связана с внутриклеточным уровнем глутатиона. Антитела к IL-6 снижают уровень глутатиона и восстанавливают чувствительность лейкозных клеток к цисплатину. Фактор некроза опухолей (ФНО) также несколько повышает чувствительность клеток к цисплатину, но не преодолевает устойчивость к нему.

Наиболее изученным механизмом противоопухолевого действия цисплатина является повреждение ДНК, кроме того он также вызывает дисфункцию цитоплазматических органелл, особенно эндоплазматического ретикулума и митохондрий, активирует апоптотические пути и повреждает клетки через окислительный стресс и воспаление.

Влияние ЦП на синтез и репарацию ДНК приводит к остановке клеточного цикла. Исследования показали, что цисплатин также участвует в образовании реакционноспособных видов кислорода (ROS), влияет на белок-супрессор опухоли p53, индуцирует апоптоз через взаимодействие фактора некроза опухолевых рецепторов и внутренних каспаз, вызывает митохондриальную дисфункцию, а также влияет на сигнализацию кальция в клетке посредством стресса на эндоплазматическом ретикулуме (ER)

[9]. Это лишь некоторые из механизмов, с помощью которых ЦП оказывает противоопухолевое действие. Продолжением противоопухолевых эффектов является токсическое действие цисплатина на разные части нефрона. Известно, что он вызывает повреждение канальцев, воспалительный процесс в интерстиции, а также повреждение сосудов [10].

Данные недавних исследований показывают, что эндоплазматический ретикулум (ЭР) и митохондрии могут играть критическую роль в клеточной токсичности ЦП [11]. Mandic et al. показали повышенную активность каспазы-12 в этих клетках. Каспаза-12 локализуется в ЭР и активируется любыми изменениями в гомеостазе кальция, а именно ЭР является важным регулятором гомеостаза кальция в цитозоле [12].

Другой важной цитозольной мишенью цисплатина считаются митохондрии. Hirama et al. показали, что цисплатинрезистентные опухолевые клетки яичников обладают более низким потенциалом митохондриальной мембраны по сравнению с чувствительными к цисплатину клетками [13], что ограничивает проникновение цисплатина в митохондрии. У резистентных к цисплатину клеток также было меньше повреждений митохондриальной ДНК. Митохондриальная ДНК не обладает эффективными механизмами восстановления ДНК и более подвержена повреждению. Митохондриальная дисфункция приводит к каскаде реакций. Снижение синтеза АТФ заставляет клетку функционировать в режиме голодания. Это вызывает активацию апоптоза путем высвобождения медиаторов каспазы-9. Аномальное перекисное окисление липидов, гипоксическое влияние цисплатина на локальную сосудистую сеть и нарушение процесса синтеза АТФ приводит к образованию свободных радикалов или реакционноспособных видов кислорода

[14]. Исследуя клетки почек мышей, Portilla et al. показали роль цисплатина в ингибировании окисления жирных кислот с помощью регуляции в пероксисомах активации транскрипции рецептора β (PPAR β), что влияет на энергетический обмен [15, 16].

Qian et al. показали интересную связь между чувствительностью клеток к цисплатину и количеством митохондрий в ней. Они показали, что в клетках кишечного эпителия, где плотность митохондрий снижается при переходе от двенадцатиперстной к подвздошной кишке, к цисплатину более чувствительны клетки двенадцатиперстной кишки, по сравнению с подвздошной кишкой [17]. Это интересно, так как известно, что клетки проксимальных канальцев имеют наивысшую плотность митохондрий по сравнению с другими клетками и именно здесь обычно отмечается максимальное повреждение, вызванное цисплатином.

Окислительный стресс — это дисбаланс между производством и потреблением свободных радикалов. Сейчас рассматривается три основных механизма действия платины, которые приводят к возникновению активных форм кислорода (ROS) [18]. Во-первых, это взаимодействие с глутатионом, который таким образом исключается из ГАОС. Во-вторых, это влияние на митохондриальную дыхательную цепь, приводящую к получению ROS, а третье — через влияние на цитохром р450 в микросомах [19]. Хотя эффект от введения антиоксидантов для нефропротекции (введение витамина С, витамина Е, селена, альфа-липоевой кислоты, убихинона и других ферментных антиоксидантов) был отмечен в исследованиях на мышах *in vitro* и *in vivo* [32], применение антиоксидантных добавок у людей (витамин С, витамин Е и селен) не показало никакой пользы [20].

Многие противоопухолевые препара-

ты, блокирующие прохождение клеток через клеточный цикл или повреждающие систему репарации, могут увеличивать чувствительность клеток к цисплатину, что лежит в основе создания эффективных схем комбинированной химиотерапии. Цисплатин блокирует индуцированный паклитакселем апоптоз [21]. Препараты, содержащие тиосульфатные группы, могут инактивировать платиновые препараты уже в крови. Так Амифостин инактивирует цисплатин преимущественно в нормальных тканях, не снижая его противоопухолевого эффекта.

ЦП неэффективен при пероральном приеме, поскольку соединения платины плохо всасываются в ЖКТ. При внутривенном введении быстро и в значительном количестве поступает в почки, желудочно-кишечный тракт, печень, яичники; обнаруживается в коже, мышцах, костной ткани. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. В значительном количестве (90 %) связывается с белками плазмы. Медленно выделяется почками: в небольших количествах в первые часы и около 40 % — после 5-дневного введения.

Клеточный транспорт цисплатина

Механизм проникновения соединений платины в клетку малоизучен. На сегодня не выявлено специфических трансмембранных переносчиков для платиновых препаратов, и пути их поступления в клетку неизвестны.

Первоначально доминирующим процессом считалась пассивная диффузия через клеточный липидный бислой, однако в последнее время основной является концепция опосредованного носителем активного переноса [22]. Таким образом, мембранные транспортеры и каналы (транспортная система) [23], все чаще признаются важными детерминантами хемочувствительности и хеморезистентности опухолевых клеток.

Например, в линиях раковых клеток, устойчивых к цисплатину, наблюдалось снижение концентрации Pt на 20-70 %. Это уменьшенное накопление может быть результатом снижения поступления или увеличения элиминации из клетки, или того и другого.

Экспериментальные доказательства, рассмотренные Hall et al. [24] привели к выводу, что цисплатин, скорее всего, попадает в клетку двумя путями: (а) пассивная диффузия и (б) облегченное и активное поглощение с помощью ряда транспортных белков [25]. Мембранные транспортеры противораковых агентов на основе Pt, определяющие активные пути поглощения и оттока Pt, а также их клиническое значение, также недавно были рассмотрены Burger et al. [26]. В их число вошли переносчики меди (Ctrs), переносчики органических веществ (CTS), носители растворенных веществ (SLC) и АТФ-зависимые транспортеры (ABC). Другие исследования также указывают на вовлечение различных транспортных механизмов в общую биологическую активность соединений платины, в т.ч. Na⁺-зависимый перенос глюкозы [27] и другие АТФ-зависимые процессы, помимо тех, которые регулируются Na⁺, K⁺-АТФазой [28]; однако до сих пор не была проведена экспериментальная проверка таких механизмов. В обзоре [29] представлен ряд исследований *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований, которые разъясняют механизмы накопления цисплатина и подобных ему противоопухолевых препаратов Pt (II), а также информацию о структурных особенностях и распределении клеточных транспортеров.

В центре внимания многих недавних исследований был переносчик меди CTR1 [30]. Показано существование клинической корреляции между уровнями CTR1 и эффективностью платины, а исследования на клеточном уровне дали убедительные доказатель-

ства, касающиеся взаимосвязи между цисплатином и CTR1. В работе [31] исследовали взаимосвязи между цисплатином и гомеостазом меди в клетках рака толстой кишки человека. Хотя накопление меди и платины, по-видимому, не конкурируют друг с другом, исследователи показали, что цисплатин нарушает распределение CTR1 в течение 10 мин, что намного раньше, чем обычно регистрировали в клеточных исследованиях цисплатина. Кроме того, цисплатин вызывает увеличение цитоплазматического лабильного медного пула. В то время как преобладающий фокус исследований на сегодняшний день был на CTR1, эти исследования подчеркивают важность исследования взаимодействия цисплатина с другими белками меди.

Кроме того, по данным мета-анализа [32, 33], пациенты с раком яичников с повышенными уровнями экспрессии hCtr1 в опухолях имели более благоприятные результаты лечения препаратами Pt, чем пациенты с низким уровнем hCtr1. Эти результаты обеспечивают механическую основу для преодоления резистентности к цисплатину с использованием стратегии хелатирования Cu.

Цисплатин — это препарат, который не только свободно фильтруется, но и активно выводится с мочой. После химиопрепаратами цисплатином мы фиксировали повышенные уровни платины в моче, причем концентрации были выше в случае внутривенного введения, по сравнению с HIPEC. Содержание платины в моче максимально в первые сутки и быстро снижается, приходя в норму к 3-5 суткам. Абсолютное значение концентрации платины зависит от объема циторедукции и общего состояния пациента.

Движение цисплатина через клетки почечных канальцев происходит в направлении от базолатерального к

апикальному слою. В транспортировке цисплатина в этих клетках участвуют два первичных транспортера: белок переноса меди человека 1 (Ctr1) и транспортер органических катионов 2 (OCT2). Ctr1 представляет собой белок, основная физиологическая роль которого заключается в переносе меди, но в последнее десятилетие была показана его важная роль также в транспорте цисплатина [41]. В моделях на животных Pabla et al. обнаружили высокую экспрессию Ctr1 как в проксимальных, так и в дистальных канальцах, преимущественно локализованных на базалатеральной стороне [42]. Мыши, нокаутные по гену Ctr1, показали также снижение поглощения цисплатина, что приводило к уменьшению апоптоза клеток канальцев при воздействии низких доз, а также некроза клеток при высокой дозе цисплатина. Присутствие избыточной меди ухудшает и снижает регуляцию экспрессии Ctr1. Подобный эффект индуцируется цисплатином [41]. Это привело к открытию того, что некоторые устойчивые к цисплатину опухоли имеют низкую экспрессию Ctr1 [43]. Также было отмечено, что некоторые устойчивые опухоли имеют высокую экспрессию мембранных транспортеров, отвечающих за выход меди из раковых клеток. Недавно было показано, что использование хелатора меди может улучшить чувствительность ранее резистентных опухолей к цисплатину [44]. Поэтому, учитывая решающую роль Ctr1 в введении цисплатина в опухолевую клетку, была высказана обеспокоенность по поводу того, что нацеливание на этот транспортер при ренопротективных мероприятиях может влиять на противоопухолевые эффекты препарата.

Кроме того, биомаркерами устойчивости к цисплатину могут быть (после проведения дополнительных клинических исследований и стандартизации методов и процедур анализа) и другие кле-

точные белки NER, CTR1 и CTR2, OCT2, ATP7A и ATP7B, GST и металлотioneины [8].

Побочные действия цисплатина

Долгое время ЦП рассматривался в качестве цитостатика №1 в ХТ опухолей различных локализаций, при этом его широкое применение ограничивалось серьезными токсическими реакциями, среди которых выделялись нефротоксичность и нейротоксичность, являющиеся дозолимитирующими.

ЦП обладает выраженным системным токсическим действием. Хотя НИРЕС считается менее опасным для пациента с точки зрения системной токсичности, после этой процедуры у пациентов мы наблюдали симптомы общетоксического действия — рвоту, нарушение диуреза, рост содержания белка и билирубина в моче.

Для своевременного реагирования на побочное действие ЦП во время лечения необходимо систематически исследовать функцию почек (определение содержания белка, креатинина, мочевины, мочевой кислоты), проводить анализы крови, осуществлять измерение остроты слуха, поскольку проявления нефротоксичности, тошнота, рвота, потеря аппетита, головокружение, шум в ушах, понижение слуха [34, 35, 36], анафилактические реакции [37], лейкопения, тромбоцитопения, анемия являются достаточно распространенными побочными действиями ЦП. Отмечены нейропатии с преимущественным поражением нервов нижних конечностей, особенно нервов икроножных мышц. Одновременное применение цисплатина с урикозурическими противоподагрическими средствами может увеличивать риск возникновения нефропатии. Сочетанное применение с антигистаминными средствами, фенотиазинами, тиоксантенами может маскировать симптомы ототоксического действия цисплати-

на. При одновременном применении с препаратами, оказывающими ототоксическое, нефротоксическое, нейротоксическое действие, возможно усиление токсических эффектов [38].

Женщины детородного возраста во время терапии цисплатином должны применять надёжные методы контрацепции, поскольку в экспериментальных исследованиях установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие цисплатина [39, 40, 41], которое может частично нейтрализовываться введением селената натрия [42]. Как известно [43], селенат натрия является мощным индуктором металлотионеина, который выполняет важные протекторные функции в клетке (от связывания соединений платины до участия в репарации ДНК и борьбы с оксидативным стрессом). При этом следует понимать, что токсическое действие платины является продолжением ее терапевтического действия, поэтому введение селената натрия снижает также противоопухолевую активность. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

В последние годы в мире разработан современный протокол, позволяющий значительно снизить эффекты побочного анафилактического действия цисплатина [44]. Проводятся исследования по снижению ототоксического [45] действия.

Нефротоксические эффекты цисплатина и методы нефропротекции

Именно почки являются основным органом-мишенью побочного действия ЦП [46].

Для нефропротекции предложено применять диету со сниженной калорийностью и физические упражнения [47], традиционную китайскую народную медицину (Qiong-Yu-Gao (QYG), популярная традиционная китайская ле-

карственная формула, описанная 840 лет назад — Корень ремании, Корень Пори кокосовой, и корень женьшеня в соотношении 7: 2: 1) [48], использование полисульфидов [49] и др. Важнейшим условием нефропротекторной терапии является сохранение противоопухолевого действия платины.

Нефротоксичность сопряжена с повреждением канальцевой системы почек. Введение даже 50 мг/м² ЦП приводит к снижению функции почек у 28–36 % больных. Риск острой почечной недостаточности в настоящее время в значительной степени снизился благодаря внедрению нефропротекторных лечебных режимов. Первые проявления нефротоксического действия цисплатина возникают на 2-й неделе после введения и проявляются повышением в крови уровней креатинина, мочевой кислоты, остаточного азота и/или снижением клиренса креатинина.

По протоколу внутривенного использования цисплатина, для уменьшения нефротоксичности рекомендуется до начала введения гидратировать организм больного, вводя в течение 8-12 ч 1-2 л изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы [50].

Стандартные химиотерапевтические рекомендации предусматривают [51]:

1. до ХТ:

- а) гипергидратация 0,9 % раствором NaCl — 1,5–2 л в течение 4–8 ч;
- б) назначение KCl 20 ммоль/л и MgSO₄ 10 ммоль/л;
- в) введение маннитола (10 % 200 мл или 20 % 100 мл) для достижения диуреза 100–150 мл/ч;
- г) в крайних случаях при отсутствии адекватного диуреза назначение фуросемида 20–40 мг внутрь или внутривенно;

2. во время ХТ:

- а) введение ЦП в 0,5–1 л 0,9 % раствора NaCl в зависимости от времени инфузии, т. е. в течение 4–6 ч;
- б) назначение KCl 20 ммоль/л и MgSO₄ 10 ммоль/л;
- в) при неадекватном диурезе дополнительные введения маннитола;

3. после ХТ:

- а) постгидратация 0,9 % раствором NaCl — 2–3 л в течение 8–18 ч в зависимости от дозы ЦП и функции почек;
- б) назначение KCl 20 ммоль/л и MgSO₄ 10 ммоль/л.

Особенности и преимущества HIPEC с цисплатином

HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия, ГИПХ, ГИИХ) — метод лечения первичных и вторичных опухолей брюшины, заключающийся в интраоперационной перфузии перитонеальной полости растворами, содержащими цитотоксические агенты, при температуре больше физиологической нормы (41–43°C) [52, 53], такой продолжительности, которая позволит лекарственному препарату достигнуть своей максимальной эффективности (30–90 минут). Цель HIPEC — фармакологическое удаление микроскопических опухолевых очагов, неизбежно остающихся после хирургического удаления опухоли («макроскопической циторедукции»). Для HIPEC используются традиционные препараты для химиотерапии (Цисплатин, Доксорубицин, Митомицин С, Иринотекан, Оксалиплатин), но эффективность их применения при ПК в этом случае значительно выше, чем при внутривенном введении [54]. На сегодня описано несколько методов для HIPEC [55], однако в литературе нет достаточных доказательств, подтверждающие превосходство одного метода над другим с точки зрения результата, заболеваемо-

сти и безопасности

Преимущество интраперитонеальной химиотерапии в сравнении с внутривенным введением химиопрепаратов доказано многочисленными рандомизированными исследованиями [56, 57]. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC) сочетает в себе преимущества в фармакокинетике при внутривенном введении химиопрепарата (местном увеличении дозы), а также гипертермию (селективный противоопухолевый эффект метода, усиление абластического воздействия, и глубины проникновения).

Высокая эффективность HIPEC обеспечивается за счет механического вымывания свободных опухолевых клеток (а также сгустков крови, лимфы, на которых эти клетки могут фиксироваться) потоком циркулирующей жидкости, собственно противоопухолевого действия цитостатиков, повышения температуры раствора.

Температура 44–46 °C сама по себе вызывает повреждение и гибель опухолевых клеток. Биологическое действие гипертермии весьма разнообразно и проявляется ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, белков, их агрегацией и денатурацией, нарушением репарации ДНК, ингибированием дыхания клеток, подавлением активности репарационных ферментов и лизосом, модификацией митотического цикла, изменением трансмембранного переноса и т.д. Принципиальной основой для включения искусственной гипертермии в программу многокомпонентного лечения онкологических больных является использование морфофункциональных особенностей опухолей, отличающих последние от нормальных тканей по ряду весьма важных и взаимосвязанных физиологических параметров: несостоятельность кровоснабжения, особенности микроциркуляции, степени оксигенации. В результате строго дозирован-

ных режимов гипертермии создается возможность управлять указанными морфофункциональными параметрами опухолевых и нормальных тканей, при этом расширяется терапевтический интервал, и в конечном счете реализуется на практике концепция избирательного усиления чувствительности опухоли к лекарственным и лучевым воздействиям. Действие высокой температуры на опухолевые клетки связано с поломкой целого ряда биохимических механизмов. В условиях перегрева происходит нарушение синтеза нуклеиновых кислот и белка, ингибируется тканевое дыхание, что приводит к активации лизосомальных ферментов. Изменение целого ряда биохимических процессов в опухолевых клетках повышает чувствительность опухоли к воздействию ионизирующего излучения и противоопухолевых лекарственных препаратов. Нагревание до температуры 40-42°C способствует ускорению обменных процессов и переходу части покоящихся клеток в пролиферативный пул, где на них начинают действовать препараты-ингибиторы синтеза ДНК. Во внутренних частях опухолевых масс наблюдается тенденция развития гипоксии (клетки, обедненные снабжением кислородом). Такие клетки устойчивы к воздействию радиации, но они очень чувствительны к тепловому воздействию. Вот почему гипертермия является идеальным дополнением к воздействию радиации: радиация убивает оксигенированные клетки в наружной части, тогда как гипертермическое воздействие влияет на обедненные кислородом клетки внутренней части опухоли.

Существуют свидетельства, что гипертермия имеет также антиангиогенное воздействие и выполняет иммунотерапевтическую функцию благодаря наличию белков теплового шока, производимых опухолевыми клетками, находящимися в напряженном состоянии. В

настоящее время следует считать установленным, что противоопухолевый эффект термохимиотерапии связан с нарушением механизмов репарации ДНК опухолевых клеток вследствие термической инактивации ферментов с летальным повреждением клеток, активацией процесса перекисного окисления мембран опухолевых клеток с повышением их проницаемости для химиопрепарата [58]. Благодаря фундаментальным исследованиям [например, 59, 60 и др], посвященным изучению патофизиологии высоких температур, сегодня уже нет сомнений относительно возможности стимуляции защитных сил организма с помощью гипертермии [61]. Местная гипертермия, как правило, вызывает положительный иммунный ответ, увеличение абсолютного количества лимфоцитов, увеличение соотношения CD8/CD4, восстанавливая нормальные соотношения регуляторных и эффекторных лимфоцитов, усиливает функциональную активность Т-клеток. Запуск цитокинового каскада подтверждается увеличением плазменного уровня интерлейкинов — 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, интерферонов альфа, гамма, колониестимулирующих факторов (гранулоцитарного и лимфоцитарного), факторов некроза опухоли и др. Эти пептиды не только обладают самостоятельной противоопухолевой активностью, но также значительно усиливают эффективность некоторых химиопрепаратов — антиметаболитов, антрациклиновых антибиотиков, виналкалоидов. Имеются также данные об индукции гипертермией апоптоза опухолевых клеток [62].

Уменьшенная системная адсорбция цитотоксических химиопрепаратов через поверхность перитонеальной полости и внутренние органы обеспечивает уменьшение системной токсичности; а возможность использовать гораздо более высокие, а потому более эффективные, концентрации цитотоксических

химиопрепаратов повышает эффективность процедуры. Возможность регионарного введения лекарственного препарата при высокой температуре обуславливает увеличение (в зависимости от каждого конкретного препарата) как его цитотоксической активности, так и его проникновения в неопластические клеточные слои (глубиной до 3 мм). С одной стороны, это позволяет использовать противоопухолевые препараты в дозах, в сотни (в некоторых случаях — в тысячи) раз выше, чем дозы, которые могут быть использованы при введении тех же самых веществ внутривенно. Все это происходит с минимальным числом случаев возникновения общих нежелательных эффектов.

Циторедуктивная хирургия с перитонэктомией в комбинации с HIPEC представляет собой комплексный подход к лечению, направленный на окончательную эрадикацию опухоли, что следует рассматривать как эффективный метод в лечении перитонеального канцероматоза. Это лечение включает в себя перитонэктомию с мультिवисцеральной резекцией (удаление макроскопически видимых опухолевых узлов) и HIPEC для уничтожения микроскопической резидуальной опухоли.

Хирургическое вмешательство и хемогипертермия — отдельные части вмешательства, но они в одинаковой степени важны для достижения хорошего результата лечения. Для того, чтобы эти процедуры были по-настоящему эффективными, они должны быть осуществлены непосредственно друг за другом: фактически, даже по прошествии одной недели проведение хемогипертермии уже неэффективно, поскольку свободные опухолевые клетки «захватываются» в течение короткого времени рубцовой тканью, где они абсорбируются, и там они уже надежно спрятаны и защищены.

Использование внутрибрюшинной

химиотерапии лимитировано размером очагов остаточной опухоли, поскольку метод является локальным, при этом происходит непосредственный контакт опухоли и препарата, глубина проникновения которого в опухолевую ткань соответствует нескольким миллиметрам [63]. Ряд исследований показал, что при применении карбоплатина в качестве интраперитонеального агента в сыроворотке крови наблюдается его концентрация, аналогичная таковой при внутривенном введении, в то время как в брюшной полости концентрация химиопрепарата в 17 раз выше, чем при внутривенном введении [64]. Таким образом, предполагается, что при интраперитонеальном введении карбоплатина оказывает не только локальное, но и системное воздействие. Экспериментальные исследования по внутрибрюшинному использованию оксалиплатина начались в 90-е годы XX века [65], а первые клинические исследования внутрибрюшинного применения оксалиплатина были опубликованы в начале XXI века [66]. Оксалиплатин действует независимо от клеточного цикла, что делает возможным однократное внутрибрюшинное введение этого препарата.

Единовременная процедура HIPEC под общим наркозом является более безопасной и потенциально вызывает меньшее количество осложнений и меньший дискомфорт для пациента, чем повторяющиеся амбулаторные введения внутрибрюшинной химиотерапии. Об единственном случае смерти после интраоперационного HIPEC сообщается в исследовании [67]. Кроме того, интраоперационный HIPEC меньше мешает адъювантной системной терапии. HIPEC под общей анестезией позволяет использовать гипертермию и гарантирует равномерное распределение цитотоксического агента по всей брюшной полости. Учитывая глубину проникновения химиопрепарата в ткани, лапароскопи-

ческий подход предпочтительнее открытого подхода из-за увеличения внутрибрюшного давления, что было показано в исследовании на животных [68].

На сегодня перспективным является использование профилактической HIPEC для предотвращения ПК у больных с высоким риском развития перитонеальных метастазов [69]. При лечении саркоматоза из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST) и небольших круглоклеточных опухолей (round-cell tumors), клинические результаты ограничены, и эффективность HIPEC в настоящее время не доказана. Тем не менее, на сегодня циторедуктивную хирургию (CRS) и HIPEC можно рассматривать как новый стандарт лечения больных ПК [70].

Риски и побочные эффекты HIPEC

HIPEC – инвазивное и очень агрессивное вмешательство, которое требует достаточно длительной госпитализации. Однако благодаря этому виду терапии сегодня возможно лечение таких пациентов, которые всего несколько лет назад не имели надежды на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. Кандидаты на CRS и HIPEC обычно уже ранее проходили несколько операций и циклов системной химиотерапии, и многие из них находятся на момент операции в тяжелом состоянии. Потенциальные побочные эффекты мультивисцеральных резекций и HIPEC являются дополнительными факторами высокого риска. Системные эффекты HIPEC могут быть опасным для жизни после сложной и длительной хирургической процедуры [71, 72]. Литература показывает общую заболеваемость в диапазоне от 12 % до 56 % и смертности от 0 % до 12 %. Степень карциноматоза и циторедукции, возраст, количество резецированных органов и потеря крови, а также продолжительность операции определяют повышение рисков [73, 74]. В частности, в качестве ве-

дущей причины ухудшения состояния были указаны инфекционные осложнения [75]. Существуют специфические риски, связанные с каждой из двух стадий данного вида лечения: могут возникать осложнения в процессе хирургического вмешательства (в среднем 15 % от всех случаев) или негативные реакции на используемый препарат (в среднем у 20 % пациентов). После вмешательства, в некоторых случаях, может быть необходим цикл системной химиотерапии.

Выводы

1. Использование циторезекции и HIPEC делает перитонеальный карциноматоз потенциально излечимым заболеванием. Независимо от происхождения, положительные результаты, минимальная смертность и рецидивы зависят от общего состояния пациента, распространенности опухоли, наличия метастазов в брюшной полости и полноты циторезекции. Для получения обнадеживающих результатов особенно важно обеспечить раннюю диагностику и правильный выбор стратегии ведения пациента.
2. Применение препаратов платины при HIPEC оправдано клинически и экономически.
3. Несмотря на декларируемую малую системную токсичность препаратов платины в условиях HIPEC, вопрос системной токсичности и нефропротекции от побочного действия ЦП в таких условиях мало изучен и требует патофизиологического обоснования.

References / Литература

1. World Cancer Report 2014 /Edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild / ISBN 978-92-832-0429-9
2. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin”DNA Adducts/Elizabeth R. Jamieson, and Stephen J. Lippard// Chemical Reviews. 1999. Vol. 99, N. 9. P. 2467—2498, DOI: 10.1021/cr980421n

3. Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs/Ernest Wong, and Christen M. Giandomenico/ Chemical Reviews. 1999. Vol. 99, N. 9. P. pp 2451–2466, DOI: 10.1021/cr980420v
4. Why Does Cisplatin Reach Guanine-N7 with Competing S-Donor Ligands Available in the Cell?/ Jan Reedijk// Chemical Reviews. 1999. Vol. 99, N. 9. pp 2499–2510, DOI: 10.1021/cr980422f P. 2467–2498.
5. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010-2011 гг // Clinical recommendations of the European Association of Urology 2010-2011
6. Li, Q., et al., Association between the level of ERCC 1 expression and the repair of cisplatin induced DNA damage in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res*, 2000. 20(2A): p. 645–52.
7. Amable L. Cisplatin resistance and opportunities for precision medicine // *Pharmacological research*. – 2016. – T. 106. – С. 27–36.
8. Markman, M., et al., Second line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*, 1991. 9(3): p. 389–93.
9. Florea AM, Busselberg D (2011) Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)* 3(1):1351–1371
10. Pabla N, Dong Z (2008) Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 73(9):994–1007
11. Cullen KJ, Yang Z, Schumaker L, Guo Z (2007) Mitochondria as a critical target of the chemotherapeutic agent cisplatin in head and neck cancer. *J Bioenerg Biomembr* 39(1):43–50.
12. Mandic A, Hansson J, Linder S, Shoshan MC (2003) Cisplatin induces endoplasmic reticulum stress and nucleus-independent apoptotic signaling. *J Biol Chem* 278(11):9100–9106.
13. Hiramama M, Isonishi S, Yasuda M, Ishikawa H (2006) Characterization of mitochondria in cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cells. *Oncol Rep* 16(5):997–1002
14. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G [Anticancer drug-induced nephrotoxicity]. *Nephrol Ther* – 2005 - № 1(2) – P.101–114
15. Portilla D, Dai G, McClure T, Bates L, Kurten R, Megyesi J, Price P, Li S (2002) Alterations of PPARalpha and its coactivator PGC-1 in cisplatin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 62(4):1208–1218
16. Li S, Wu P, Yarlagadda P, Vadjunec NM, Proia AD, Harris RA, Portilla D (2004) PPAR alpha ligand protects during cisplatin-induced acute renal failure by preventing inhibition of renal FAO and PDC activity. *Am J Physiol Renal Physiol* 286(3):F572–580
17. Qian W, Nishikawa M, Haque AM, Hirose M, Mashimo M, Sato E, Inoue M Mitochondrial density determines the cellular sensitivity to cisplatin-induced cell death. *Am J Physiol Cell Physiol* – 2005 - № 289(6) - C1466–C1475
18. Ramesh G, Reeves WB (2005) p38 MAP kinase inhibition ameliorates cisplatin nephrotoxicity in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 289(1):F166–174
19. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J (2009) Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol* 61(3):223–242
20. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EG, Hopman GD, WipkinkBakker A, Zwinderman AH, Cleton FJ, Osanto S Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* – 2004 - № 40(11) – P.1713–1723
21. А.А. Фильченков. Реактиваторы апоптоза как препараты целевой противоопухолевой терапии /Биомедицинская химия, 2013 том 59, вып. 2, с. 119-143.// АА Filchenkov. Reactivators of apoptosis as drugs of target antitumor therapy / *Biomedical Chemistry*, 2013 volume 59, no. 2, p. 119-143.
22. Л.М.Шафран, Е.Г.Пыхтеева, Д.В.Большой. Тяжелые металлы: система биологического транспорта. Одесса: «Феникс», 2018. – 312 с.// LM Shafran, EG

- Pikhteeva, DV Bolshoy. Heavy metals: biological transport system. Odessa: "Phoenix", 2018. - 312 p.
23. Brunschweiler, A; Hall, J. A Decade of the Human Genome Sequence—How Does the Medicinal Chemist Benefit? *ChemMedChem* 2012, 7, 194–203.
 24. Hall, M.D.; Okabe, M.; Shen, D.W.; Liang, X.J.; Gottesman, M.M. The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008, 48, 495–535.
 25. Howell, S.B.; Safaei, R.; Larson, C.A.; Sailor, M.J. Copper Transporters and the Cellular Pharmacology of the Platinum-Containing Cancer Drugs. *Mol. Pharmacol.* 2010, 77, 887–894.
 26. Burger, H.; Loos, W.J.; Eechoute, K.; Verweij, J.; Mathijssen, R.H.J.; Wiemer, E.A.C. Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance. *Drug Resist. Updates* 2011, 14, 22–34.
 27. Ikari, A; Nagatani, Y; Tsukimoto, M.; Harada, H.; Miwa, M.; Takagi, K. Sodium-dependent glucose transporter reduces peroxy nitrite and cell injury caused by cisplatin in renal tubular epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta-Biomembr.* 2005, 1717, 109–117.
 28. Schneider, V.; Krieger, M.L.; Bendas, G.; Jaehde, U.; Kalayda, G.V. Contribution of intracellular ATP to cisplatin resistance of tumor cells. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2013, 18, 165–174.
 29. Spreckelmeyer S., Orvig C., Casini A. Cellular transport mechanisms of cytotoxic metallodrugs: an overview beyond cisplatin // *Molecules.* – 2014. – T. 19. – №. 10. – С. 15584-15610.
 30. Ціхвік H., Thiele D. J. The role of Ctr1 and Ctr2 in mammalian copper homeostasis and platinum-based chemotherapy // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* – 2015. – T. 31. – С. 178-182.
 31. Akerfeldt M. C. et al. Interactions of cisplatin and the copper transporter CTR1 in human colon cancer cells // *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry.* – 2017. – T. 22. – №. 5. – С. 765-774.
 32. Liang, Z.D.; Long, Y.; Tsai, W.B.; Fu, S.Q.; Kurzrock, R.; Gagea-Iurascu, M.; Zhang, F.; Chen, H.H.W.; Hennessy, B.T.; Mills, G.B.; et al. Mechanistic Basis for Overcoming Platinum Resistance Using Copper Chelating Agents. *Mol. Cancer Ther.* 2012, 11, 2483–2494.
 33. Fu, S.Q.; Naing, A.; Fu, C.; Kuo, M.T.; Kurzrock, R. Overcoming Platinum Resistance through the Use of a Copper-Lowering Agent. *Mol. Cancer Ther.* 2012, 11, 1221–1225.
 34. Anniko M., Sobin A. Cisplatin: evaluation of its ototoxic potential // *American journal of otolaryngology.* – 1986. – T. 7. – №. 4. – С. 276-293.
 35. Sheth S. et al. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotection // *Frontiers in cellular neuroscience.* – 2017. – T. 11. – С. 338.
 36. Akdemir F. N. E. et al. The effect of ferulic acid against cisplatin-induced ototoxicity. – 2018.
 37. Abramavicius S. et al. Cisplatin-induced sudden cardiac death with hemodynamic collapse: a severe adverse drug reaction: Case report // *Medicine.* – 2017. – T. 96. – №. 48.
 38. Dobson, P.D.; Kell, D.B. Opinion—Carrier-mediated cellular uptake of pharmaceutical drugs: An exception or the rule? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 205–220.
 39. Keller K. A, Aggarwal S. K. Embryotoxicity of cisplatin in rats and mice // *Toxicology and applied pharmacology.* – 1983. – T. 69. – №. 2. – С. 245-256.
 40. Parashar V. et al. Teratological effects of carboplatin: a morphological study in mice // *Int J Anat Res.* – 2016. – T. 4. – №. 2. – С. 2358-64.
 41. Fruscio R. et al. Ovarian cancer in pregnancy // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2017. – T. 41. – С. 108-117.
 42. Hassan M. S. et al. Teratogenic effect of cisplatin in rats and the protective role of sodium selenate // *Experimental and Toxicologic Pathology.* – 2016. – T. 68. – №. 5. – С. 277-287.
 43. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотионеины / Под редакцией проф. Л.М. Шафрана – Одесса: Издательство "Чорномор'я", 2011. – 428 с. // Shafran L.M., Pykhteeva E.G., Bolshoi D.V. Metallothionein's / Under the editorship of prof. L.M. Shafran - Odessa: Publishing house "Chornmor'ya", 2011. - 428 p.

44. Park H. J. et al. A new practical desensitization protocol for oxaliplatin-induced immediate hypersensitivity reactions: a necessary and useful approach // *J Invest Allergol Clin Immunol*. – 2016. – Т. 26. – №. 3. – С. 168-176.
45. Xu H. et al. Common variants in ACYP2 influence susceptibility to cisplatin-induced hearing loss // *Nature genetics*. – 2015. – Т. 47. – №. 3. – С. 263.
46. Manohar S., Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature // *Journal of nephrology*. – 2017. – С. 1-11.
47. Estrela G. R. et al. Caloric restriction is more efficient than physical exercise to protect from cisplatin nephrotoxicity via PPAR-alpha activation // *Frontiers in physiology*. – 2017. – Т. 8. – С. 116.
48. Teng Z. Y. et al. Ancient Chinese formula Qiong-Yu-Gao protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without reducing anti-tumor activity // *Scientific reports*. – 2015. – Т. 5. – С. 15592.
49. Cao X. et al. Renal protective effect of polysulfide in cisplatin-induced nephrotoxicity // *Redox biology*. – 2018. – Т. 15. – С. 513-521.
50. Официальная инструкция к препарату «Цисплатин» Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG (Австрия) // Official Instruction for the drug "Cisplatin" Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG (Austria)
51. С. А. Крыжановский, М. Б. Вититнова. Современные лекарственные препараты: полное практическое руководство. Москва, 2000. // S.A Kryzhanovsky, M.B. Vititnov. Modern medicines: complete practical guidance. Moscow, 2000.
52. Kampinga NH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (& gt; or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004;20:131-139.
53. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2008;44:2546-2554.
54. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2001;1:142-148.
55. Sugarbaker PH. Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2010;101:713-724.
56. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3737-3743.
57. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2010;116:3756-3762.
58. Курпешев, О.К. Гипертермические методы лечения / О.К. Курпешев // *Онкология: Национальное руководство* / Гл. ред. В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. - М.: GEOTAR-Медиа, 2008. С. 438-447. // Kurpeshev O.K. Hyperthermal methods of treatment / O.K. Kurpashev // *Oncology: National leadership* / Ch. Ed. IN AND. Chissov, M.I. Davydov. - Moscow: GEOTAR-Media, 2008. P. 438-447.
59. Arnestad, J.P. Isolated hyperthermic liver perfusion with cytostatic-containing perfusate activates the complement cascade / J.P. Arnestad, A Bengtsson, J.P. Bengtson [et al.] // *Br. J. Surg*. 1992. Vol. 79, N9. P. 948 - 951.
60. Dewhirst, M.W. Future directions in hyperthermia biology // *Int. J. Hyperthermia* 1994. Vol. 10, №3. P. 339-345.
61. Кисличко А.Г., Кисличко С.А., Поздеев Н.М. Лечебный эффект гипертермии в комбинированном лечении при мелко-клеточном раке легкого (обзор литературы) // *Вятский медицинский вестник*. 2012. №1 С.54-59. // Kislichko A.G., Kislichko S.A, Pozdeev N.M. Therapeutic effect of hyperthermia in combined treatment for non-small cell lung cancer (review of literature) // *Vyatsky medical bulletin*. 2012. №1 P.54-59.
62. Robins, H.I. Phase 1 clinical trial of melphalan and 41,8 whole-body hyperthermia in cancer patients / H.I.

- Robins, D. Rushing, M. Kutz [et al.] // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 1, №15. P. 158 – 164.
63. Fujiwara K., Armstrong D., Morgan M., Markman M. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2007. Vol. 17 (1). P. 1–20.
64. Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J., Itamochi H., Nagao S., Aotani E., Terakawa N., Kohno I. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy: a comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs intravenous infusion of carboplatin – a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 99 (3). P. 591–596.
65. Los G, Mutsaers PH, Ruevekamp M, McVie JG. The use of oxaliplatin versus cisplatin in intraperitoneal chemotherapy in cancers restricted to the peritoneal cavity in the rat. Cancer Lett. 1990;51 (2):109–117.
66. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. Ann Oncol. 2002;13 (2):267–272
67. Tentes AA, Spiliotis ID, Korakianitis OS, Vaxevanidou A, Kyziridis D. Adjuvant perioperative intraperitoneal chemotherapy in locally advanced colorectal carcinoma: preliminary results. ISRN Surg. 2011;2011:529876.
68. Gesson-Paute A, Ferron G, Thomas F, de Lara EC, Chatelut E, Querleu D. Pharmacokinetics of oxaliplatin during open versus laparoscopically assisted heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): an experimental study. Ann Surg Oncol. 2008;15 (1):339–344.
69. Sugarbaker PH. Early intervention for treatment and prevention of colorectal carcinomatosis: a plan for individualized care. Surg Oncol Clin N Am. 2012;21:689–703.
70. Sugarbaker PH. Evolution of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: are there treatment alternatives? Am J Surg. 2011;201:157–159.
71. Di Miceli D, Alfieri S, Caprino P, Menghi R, Quero G, Cina C, Pericoli Ridolfini M, Doglietto GB. Complications related to hyperthermia during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment. Do they exist? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:737–742.
72. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, Ozzeybek D, Sarioglu S, Fuzun M. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2013;20:1082–1087.
73. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. Cancer. 2006;106:1144–1153.
74. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Vignal J, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. Ann Surg Oncol. 2003;10:863–869.
75. Capone A, Valle M, Proietti F, Federici O, Garofalo A, Petrosillo N. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. J Surg Oncol. 2007;96:507–513.

*Впервые поступила в редакцию 25.08.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-008.9-056.52-036.21-071.3-073.175
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434266>

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

(ОГЛЯД)

Гришко Ю.М.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(ОБЗОР)

Гришко Ю.М.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF METABOLIC SYNDROME

(REVIEW)

Hryshko Yu. M.

Higher state educational institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Резюме (Summary)

В огляді літератури розглянуті сучасні погляди на проблему. В теперішній час наявність метаболічного синдрому вважається однією з основних причин, що призводить до скорочення тривалості життя і погіршення її якості. Розглянуті основні компоненти метаболічного синдрому з позицій патогенетичних механізмів. Основу метаболічного синдрому становить інсулінорезистентність або порушена біологічна відповідь тканин організму на дію інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами. Сучасними дослідженнями встановлено не тільки тісний зв'язок між ожирінням та іншими компонентами метаболічного синдрому, але і роль ожиріння, як фактору, який ініціює прояв метаболічного синдрому. До теперішнього часу немає єдиної думки про першопричину метаболічних порушень у патогенезі метаболічного синдрому. Встановлено, що спадкова схильність до ожиріння у поєднанні з низькою фізичною активністю та надмірним харчуванням визначає розвиток ожиріння з послідуємим формуванням метаболічного синдрому.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, інсулінорезистентність.

В обзоре литературы рассмотрены современные взгляды на проблему. В настоящее время наличие метаболического синдрома считается одной из основных причин, приводящих к сокращению длительности жизни и ухудшению ее качества. Рассмотрены основные компоненты метаболического синдрома с позиций патогенетических механизмов. Основу метаболического синдрома составляет инсули-

норезистентность или нарушенный биологический ответ тканей организма на действие инсулина, который сопровождается снижением потребления глюкозы тканями. Современными исследованиями установлено не только тесную взаимосвязь между ожирением и другими компонентами метаболического синдрома, но и роль ожирения, как фактора, инициирующего проявления метаболического синдрома. До настоящего времени нет единого мнения о первопричине метаболических нарушений в патогенезе метаболического синдрома. Установлено, что наследственная предрасположенность к ожирению совместно с низкой физической активностью и чрезмерным питанием определяет развитие ожирения с последующим формированием метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность.

In the review of the literature contemporary views on the problem are considered. Currently, the issue of metabolic syndrome is considered one of the main causes, leading to reduced life expectancy and poor quality. The main components of metabolic syndrome according to pathogenetic mechanisms are considered. The basis of the metabolic syndrome is insulin resistance or a disturbed biological response of the tissues of the body to the action of insulin, which is accompanied by a decrease in the consumption of glucose by tissues. Modern studies have established not only the close relationship between obesity and other components of the metabolic syndrome, but also the role of obesity as a factor that initiates the manifestation of metabolic syndrome. To date, there is no consensus about the root cause of metabolic disorders in the pathogenesis of metabolic syndrome. It was revealed that hereditary predisposition to obesity in combination with low physical activity and excessive nutrition is determined by the development of obesity with subsequent formation of metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance.

Вступ

В сучасній літературі досить багато публікацій, присвячених метаболічному синдрому. Метаболічний синдром (МС) - це симптомокомплекс, що включає в себе абдомінальне ожиріння, зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, гіперінсулінемію, дисліпідемію, який веде до порушення всіх видів обміну, цукрового діабету 2 типу та розвитку артеріальної гіпертензії. В теперішній час питання метаболічного синдрому вважається одним з основних в медико-соціальной та економічній спрямованості сучасного суспільства, що призводить до скорочення тривалості життя і погіршення її якості [1].

Порушення обміну речовин, що поєднуються з наявністю певної клінічної

симптоматики, об'єднані в різні синдроми, давно привертають увагу лікарів всього світу. Так, ще великий Гіпократ в IV столітті до н. е. описав *Habitus arorplexicus*. У 1922 р. Ф. Ланг при спостереженні за хворими з артеріальною гіпертензією (АГ) пов'язував її з ожирінням, порушенням вуглеводного обміну і подагрою. А в 1923 р. Е. Кулін описав синдром, в якому поєднувалися АГ, гіперглікемія і гіперурикемія. Різні поєднання специфічного абдомінального ожиріння, що пояснюється метаболічними порушеннями, з деякими клінічними синдромами отримували різні назви. Серед них фігурували «метаболічний трисиндром» (J. Camus, 1966), «поліметаболічний синдром» (P. Avogaro, 1967), «синдром достатку» (H. Mehnert і H.

Kuhlmann, 1968), «гормональний метаболічний синдром» (P. Bjorntorp, 1972) і «метаболічний судинний синдром» (M. Hanefeld, 1981) [2].

У 1989 р. N. Kaplan ввів термін «смертельний квартет», що включає гіперліпідемію, АГ, порушення толерантності до вуглеводів і інсулінорезистентності. Найбільш прийнятним терміном для позначення цього феномена в даний час є термін «метаболічний синдром», запропонований в 1981 р. Hanefeld, W. Leonardt, хоча основоположником теорії про МС вважають американського вченого G. Reaven, який серед спостережень за порушеннями метаболізму виділив резистентність до інсуліну. Його Бантігтонська лекція, прочитана в 1988 р, увійшла в історію медицини як «народження МС» [3]. З того часу в рекомендаціях різних експертних комісій по МС (ВООЗ, 1998; Національний комітет США з холестерину, 2001; Міжнародна федерація діабету, 2005) часто пропонуються критерії діагностики, які дещо відрізняються один від одного [2].

Визначення, критерії діагностики

Існує три основні напрямки у діагностиці МС. Перший базується на провідній ролі ІР у формуванні МС і встановленні МС за лабораторними показниками ІР, гіперінсулінемії та супутніх біохімічних змін. Другий – на первинності генералізованого або абдомінального ожиріння, третій — на виявленні інших критеріїв МС (дисліпідемії, АГ) [4].

Окремі автори вважають недоцільним обмежувати МС п'ятьма критеріями і пропонують альтернативні моделі, у склад яких додатково входять мікроальбумінурія, гіперурикемія, гіперфібриногенемія, підвищення С-реактивного протеїну і фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), неалкогольна жирова хвороба печінки, гіперандрогенемія, синдром полікістозних яєчників [4].

Згідно з рішенням кардіометаболі-

чної комісії США (2015 р.) виділяють за домінуючими проявами такі патофізіологічні підтипи МС: — ліпідний (атерогенна дисліпідемія); — судинний (протромботичні, протизапальні чинники, артеріальна гіпертензія (АГ)); — ожиріння (синдром обструктивного апное увісні, неалкогольний гепатоз); — інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, гестаційний діабет, синдром полікістозу яєчників; — інші чинники ризику (гормональна дисфункція, хронічна ниркова недостатність, гіперурикемія). Для практичних лікарів найбільш раціональними й вигідними є критерії діагностики МС, рекомендовані Adult Treatment Panel III : — абдомінальне (вісцеральне) ожиріння (окружність талії понад 102 см у чоловіків та понад 88 см у жінок); — підвищений артеріальний тиск (більше ніж або дорівнює 130/85 мм рт.ст.); — рівень глюкози в плазмі крові натще (понад 6,1 ммоль/л); — підвищення рівня тригліцеридів (понад 1,7 ммоль/л); — зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (менше від 1,0 ммоль/л у чоловіків і менше від 1,3 ммоль/л у жінок) [5].

Етіопатогенез

Поширеність метаболічного синдрому в 2 рази перевищує поширеність цукрового діабету, і в найближчі 25 років очікується збільшення темпів його зростання на 50 %. Частота народження синдрому варіює в широких межах від 10,6 % в Китаї до 24 % в США. [1]

За даними ВООЗ чисельність пацієнтів з МС у 2025 р. може досягнути рівня 500 млн осіб, що у 2 рази більше, ніж з ЦД 2 типу. Спостерігається безперервний процес омолодження та стійкий ріст частоти МС у дітей, точні дані якого не встановлені в зв'язку з відсутністю уніфікованих критеріїв його ідентифікації, але припускають, що вона коливається в межах 4-9 % [4].

Складно знайти єдину першопри-

чину в патогенезі МС, настільки тісно вони взаємопов'язані. Основу МС становить інсулінорезистентність (ІР) або порушена біологічна відповідь тканин організму на дію інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами. При цьому в більшій мірі, порушується неокислювальний шлях споживання цього вуглеводу - синтез глікогену, що є наслідком взаємодії генетичних (дефект інсулінових рецепторів) і зовнішніх факторів, особливо формування андрогенного ожиріння і зниження об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті їх вазоконстрикції, а це позначається на збільшенні шляху дифузії глюкози до клітин [1, 6]. Органи-мішені АГ у осіб з ожирінням уражуються набагато раніше, і їх зміни значно більш виражені, ніж у хворих на гіпертонію без ожиріння. Вченими доведено, що ІР і супутня гіперінсулінемія запускають ряд патологічних реакцій, тісно асоційованих з дисфункцією ендотелію і формує порочне коло, що призводить до метаболічних захворювань [1,6].

З огляду на виразність метаболічних порушень при ожирінні його відносять до хвороб порушеного обміну. Ожиріння проявляється позитивним енергетичним балансом, що розвивається під впливом ферментних, нервових і гормональних факторів. Зокрема, при збільшенні надлишкової маси тіла підвищується функція інсулярного апарату підшлункової залози, знижується соматотропна, тиреотропна й збільшується кортикотропна функція гіпофізу, зростає швидкість секреції кортизолу. Порушення механізмів регуляції метаболічних процесів при ожирінні супроводжується характерними змінами жирової тканини, залежно від яких ожиріння підрозділяється на гіперпластичне, що проявляється збільшенням кількості адипоцитів і виникає в ранньому дитячому віці або генетично дертерміноване спадко-

вістю, і гіпертрофічне, що розвивається в дорослому віці й характеризується збільшенням розміру адипоцитів. Ожиріння як пандемія пов'язане з формуванням саме останнього, що пов'язано з аліментарним харчовим фактором і становить до 75% випадків [7].

В основі абдомінального ожиріння лежить надмірне споживання тваринних жирів, що містять насичені жирні кислоти. Якщо маса споживаного жиру перевершує можливості організму по його окисленню, відбувається розвиток і прогресування ожиріння. Насичені жирні кислоти, в надлишку надходять з їжею, викликають структурні зміни фосфоліпідів клітинних мембран і порушення експресії генів, що контролюють проведення сигналу інсуліну в клітину. У раціоні сучасної людини стало менше харчових продуктів в їх натуральному вигляді, а більше оброблених, що вимагають для приготування значної кількості масла, а також страв промислового виробництва, багатих легкозасвоюваними вуглеводами. Свій негативний внесок в розвиток захворювання вносять популяризація «швидкої їжі», висококалорійних напоїв і комп'ютеризація дозвілля. Найбільш важливим фактором зовнішнього середовища є надмірне споживання тваринних жирів, що містять насичені жирні кислоти [1].

Як відомо схильність до розвитку ожиріння полягає в зниженні здатності до окислення жирів. Одна з можливих причин - стан м'язів і склад м'язових волокон. Основна маса жиру в організмі окислюється в м'язовій тканині, в її повільних і швидких оксидативних волокнах, тоді як швидкі гліколітичні волокна в м'язах позбавлені цієї здатності. Очевидно, при переважанні цього типу волокон в м'язах здатність до окислення ліпідів буде знижена.

Зниження фізичної активності — другий за значимістю після переїдання фактор зовнішнього середовища, що

сприяє розвитку ожиріння і ІР. При гіподинамії відбувається уповільнення ліполізу і утилізації тригліцеридів м'язової та жирової тканини і зниження транслокації транспортерів глюкози в м'язах, що і призводить до розвитку ІР.

Есенціальна АГ включена в комплекс симптомів, що становлять метаболічний синдром. З іншого боку, в ряді випадків АГ може бути первинною ланкою в патогенезі МС. Тривала АГ викликає погіршення периферичного кровообігу, що призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну і до відносної ГІ та ІР [1].

Гіперінсулінемія спочатку знижує чутливість, а потім і блокує інсулінові рецептори, внаслідок чого глюкоза і жири, що надходять з їжею, депонуються жировою тканиною, посилюючи інсулінорезистентність. З іншого боку, гіперінсулінемія пригнічує розпад жирів, сприяючи прогресуванню ожиріння. Постійна гіперінсулінемія виснажує секреторний апарат бета-клітин підшлункової залози, що призводить до порушення толерантності до глюкози [8].

Оскільки підвищена кількість вісцерального жиру поєднується з ІР, гіперінсулінемією (ГІ), дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, однією з ключових умов у формуванні обмінних порушень при МС є абдомінальний тип ожиріння. [1].

Вивчено, що головні клітини жирової тканини — адипоцити — можуть бути білими і бурими і розрізняються лише за кількістю мітохондрій, які і надають адипоцитам бурого кольору. У дорослих людей бурих адипоцитів дуже мало. В кінці 80-х років ХХ століття було виявлено, що жирова тканина є місцем інтенсивного метаболізму статевих стероїдів. Далі в ряді досліджень виявлено, що жирова тканина є своєрідною ендокринною залозою, яка секретує ряд гормонів біологічно активних пептидів. Припуска-

ють, що саме адипоцити сальника і заочеревинного простору є найбільш активними у розвитку МС, так як виробляють фактори, що впливають на розвиток феномена ІР [2].

Патогенетичним поясненням провідної ролі абдомінального ожиріння є той факт, що вісцеральні адипоцити мають підвищену чутливість до ліполітичної дії катехоламінів і знижену чутливість до антиліполітичної дії інсуліну, внаслідок меншої щільності рецепторів до інсуліну, більшої щільності β -рецепторів, особливо β_3 -рецепторів та глюкокортикоїдних рецепторів, ніж підшкірна жирова клітковина [4].

При ожирінні, й особливо вісцеральному, у кровообіг поступає надлишкова кількість вільних жирних кислот (ВЖК), яка в 20-30 разів більша, ніж при нормальній масі тіла. Печінка перебуває в стані підвищеної напруги з елімінації зайвих ВЖК з крові, що призводить до метаболічних порушень. Одним із основних патогенетично вагомих чинників розвитку МС при ожирінні є ВЖК, які продукуються адипоцитами [4].

Для вісцеральної жирової тканини характерна більш виражена ендокринна функція порівняно з підшкірною жировою тканиною, представлена підвищеною експресією ФНП- α , ІЛ-6, резистина, ангіотензиногена, які надходять до печінки, чим пояснюється їх вплив на печінковий метаболізм, у підшкірній жировій тканині – експресією лептину й адипонектину, які надходять до системного кровообігу [9, 4].

Ожиріння супроводжується експресією ядерного рецептора PPAR- α – важливого транскрипційного фактора, який належить до сім'ї ядерних рецепторів і регулює експресію генів у печінці та скелетних м'язах, енергетичний гомеостаз, метаболізм ліпідів, вуглеводів і процес диференціації адипоцитів, бере участь у β - та ω -окисненні ВЖК, стимулює глюко-

неогенез і синтез кетонів тіл, контролює синтез ліпопротеїдів зі стимуляцією утворення апо-A1 і апо-AII, модулює швидкість синтезу та катаболізм холестерину в гепатоцитах, регулює метаболізм амінокислот і синтез сечовини [4].

PPAR- α безпосередньо бере участь у регуляції глюконеогенезу, стимулюючи експресію кінази-4-піруватдегідрогенази, яка фосфорилує та активує піруватдегідрогеназний комплекс із перетворенням пірувату в глюкозу через реакції глюконеогенезу, а не у ВЖК у печінці. Тому при активації PPAR- печінка реагує на гіпоглікемію посиленням глікогенолізу та глюконеогенезу з вивільненням глюкози крові. З'ясовано, що інсулін може активувати STAT-протеїни, які переміщуються до ядра і з'єднуються із ДНК, активуючи транскрипцію цільових генів [10, 4].

Аналіз послідовності розвитку клінічних проявів МС дозволяє припускати, що абдомінальне ожиріння є найбільш раннім його клінічним симптомом. Вважають, що процес включення патогенетичних етапів МС без абдомінального ожиріння неможливий. У той же час автори спостерігали ряд хворих, у яких при наявності вираженого абдомінального ожиріння не було ніяких проявів порушень ліпідного, вуглеводного обміну та навіть підвищення артеріального тиску. Можна думати, що наступним етапом розвитку цієї хвороби стають гепатостеатоз і жирова дистрофія підшлункової залози. В даний час в умовах діагностики МС ні гепатостеатоз, ні жирова дистрофія підшлункової залози не присутні [2].

Відповідно до сучасних уявлень, об'єднуюча основа всіх проявів МС – первинна ІР і супутня системна гіперінсулінемія. При цьому ІР — це зниження реакції інсуліночутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації. Наявність гіперінсулінемії значно підсилює

патогенний вплив основних факторів ризику і пред'являє більш жорсткі вимоги до максимально допустимих величин АТ. ІР, що виникає завдяки надлишковому накопиченню адипозної тканини є сполучною ланкою між ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією [11].

Порушення обміну ліпопротеїдів, розвиток дис- та гіперліпідемій відіграють важливу роль у патогенезі атеросклеротичного процесу та пов'язаних із ним серцево-судинних захворювань, часто фатальних, таких як раптова коронарна смерть, інфаркт міокарда, інсульт [4].

Доведено, що порушення вуглеводного обміну та розвиток ІР є ключовим компонентом МС, проявом ускладнення ожиріння, патогенетичним зв'язком між ожирінням, ЦД 2 типу та кардіоваскулярною патологією. З'ясовано, що поєднання окремих компонентів МС можливе тільки за наявності ІР. За даними деяких авторів ІР – відповідає за розвиток основних метаболічних порушень, має сувору специфічність, тоді як інші компоненти синдрому мають вторинний характер, сприяють її прогресуванню, комплексній дії, але проявляються вже на стадії клінічних змін [4].

В теперішній час не викликає сумніву роль спадкової схильності у формуванні метаболічного синдрому. Узв'язку з цим актуальним є пошук інформативних генетичних маркерів, що дозволяють своєчасно виявити пацієнтів, що відносяться до групи високого ризику розвитку метаболічного синдрому, і відповідно проводити превентивні заходи на доклінічній стадії синдрому. Разом з тим, роль генетичних факторів у розвитку компонентів метаболічного синдрому неоднозначна, що говорить про істотний внесок факторів зовнішнього середовища, таких як перинатальний розвиток, структура харчування, ступінь

фізичної активності, шкідливі звички, вплив стресу в розвитку симптомокомплексу метаболічного синдрому [8]. Сучасними дослідженнями встановлено не тільки тісний зв'язок між ожирінням і іншими компонентами метаболічного синдрому, а й роль ожиріння, як фактора, що ініціює прояв метаболічного синдрому [12, 13]. Дослідження переконливо демонструють, що ожиріння часто передує формуванню інших компонентів метаболічного синдрому [8]. Формування повного метаболічного синдрому відбувається через поступове збільшення компонентів, його складових. У зв'язку з цим цікаве вивчення не тільки повної форми, але і різних поєднань його компонентів. Таким чином, спадкова схильність до інсулінорезистентності та ожиріння в поєднанні з низькою фізичною активністю і надмірним харчуванням визначає розвиток ожиріння і тканинної інсулінорезистентності, і, як наслідок, - компенсаторної гіперінсулінемії з подальшим розвитком порушеної толерантності до глюкози і формуванням метаболічного синдрому [8].

Генетичні чинники ризику можуть полягати і в конституційних особливостях складу м'язових волокон, розподілі жиру, активності і чутливості до інсуліну основних ферментів вуглеводного і жирового обміну. Формування МС визначається генетичною схильністю до декількох груп генів-кандидатів [1, 14]. В одну з цих груп входять гени, продукти яких визначають підвищення рівня глюкози. Кількість генів-кандидатів, які потенційно можуть впливати на дію інсуліну, дуже велике. Як в сигнальному ланцюгу дії інсуліну, так і в процесах захоплення і метаболізму глюкози беруть участь різні білки, будь-яка зміна яких може впливати на чутливість до інсуліну [1].

Окремо слід виділити групу генів, продукти яких регулюють обмін ліпідів і розвиток ожиріння. В даний час передбачається, що з розвитком МС можуть

бути асоційовані гени, що кодують апо-ліпопротеїн (переносник жирних кислот, пов'язаний з мембранами клітин) [1].

Дослідження патогенетичних механізмів розвитку МС розширюється. Доведено, що рівень біохімічних маркерів МС – запалення, гемостазу та нейрогуморальних маркерів – підвищується ще до виникнення АГ та розвитку ЦД і в подальшому має вплив на прогресування клінічних проявів. Встановлено, що хронічний субклінічний запальний процес – невід'ємна частина МС [15]. За даними багатьох досліджень, зв'язок ступеня вираженості ІР з вмістом С-реактивного протеїну (СРП) у крові значно сильніший, ніж з показниками ожиріння [15]. Цей зв'язок пояснюється тим, що жирова тканина має велике значення в розвитку хронічного запалення низької градації та є джерелом його медіаторів, продуктів вільнорадикального окиснення [16]. При надмірному накопиченні жирової тканини відбувається її посиленна інфільтрація макрофагами, які своєю чергою спричиняють хронічну активацію імунної системи шляхом продукції прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6, СРП тощо [15, 17], що зумовлюють розвиток ІР як безпосередньо, так і через порушення обміну ліпідів і ліпопротеїнів з розвитком вираженої гіперліпідемії та гіпертригліцеридемії. Встановлено, що зв'язок ожиріння та підвищення прозапальної активності більшою мірою зумовлений порушенням функціональних властивостей адипоцитів та їх гіпертрофією, ніж зростанням маси жирової тканини. У хворих з МС підвищення рівня СРП асоціюється з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, незалежно від стану ліпідного, вуглеводного обміну та інших відомих чинників ризику.

Серед біохімічних маркерів, які патогенетично пов'язані з розвитком МС значна увага приділяється лептину [15, 18]. Лептин – гормональний пептид,

який синтезується білими адипоцитами. Його основним біологічним ефектом є контроль вмісту жиру в організмі шляхом регуляції балансу апетит/термогенез. У більшості осіб з аліментарним ожирінням рівень лептину підвищений у 2-7 разів, вміст його у плазмі крові зростає пропорційно ступеню ожиріння. Норма лептину в крові $3,5 \pm 0,3$ мг/мл. Важливим регулятором секреції лептину є ГІ, яка розвивається при МС.

Адипоцити продукують лептин у відповідь на підвищення рівня інсуліну після їжі у здорових людей та у хворих на МС. Лептин активує викид калію з клітин, сприяє гіперполяризації мембран та пригнічує реакцію смакових рецепторів на солодкі подразники. У разі гіперполяризації в-клітин підшлункової залози пригнічується секреція інсуліну, проте індукований інсуліном синтез лептину сповільнюється катехоламінами, які активують β_2 -адренорецептори. Таким чином, інсулін підвищує проникність мембран адипоцитів для глюкози, посилює ліпогенез, що має важливе значення в подальшому прогресуванні МС. Процеси метаболізму у хворих на МС часто обумовлюють дисбаланс систем гомеостазу, що може призвести до розвитку ендогенної інтоксикації (EI) [15]. Також відбувається порушення функціонально-метаболічного континууму [19].

Патогенез стану, що об'єднує фактори ризику ССЗ, відомого під назвою МС, і складові його елементи залишаються до кінця не вивченими (Eckel R.H. et al., 2005). На сьогоднішній день як і раніше не узгоджені основні патогенетичні механізми МС. Відповідно до більшості публікацій в основі синдрому лежить інсулінорезистентність і центральне ожиріння (Reaven G.M., 1988; Carr D.V. et al., 2004). Крім того, описані й інші механізми, які можуть лежати в основі патогенезу МС: хронічна активація імунної системи, порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-над-

ниркової осі, зміна дії глюкокортикоїдних гормонів, хронічний стрес, продукція надлишкових кількостей цитокінів, гормонів та інших біологічно активних речовин адипоцитами (Eckel RH et al., 2005; Ford ES, 2005). Розглядається значення пре- і перинатальних факторів, роль комплексних генетичних змін, що може пояснювати фенотипову гетерогенність в різних етнічних групах. Відсутність точних знань про патогенез МС робить його визначення скоріше попереднім, орієнтовним, ніж чітко визначеним [20].

Ситуація ще більш ускладнюється тим, що можуть існувати групи людей як з надмірною масою тіла, але без ознак «звичайних» гормонально-метаболічних порушень, так і, навпаки, з нормальною масою тіла, але з подібними порушеннями (Берштейн Л.М., Коваленко І.Г., 2010).

Чи є МС простим «кластером» факторів ризику розвитку ЦД 2-го типу і ССЗ, як постулював в останніх міжнародних рекомендаціях, або в основі його патогенезу дійсно лежить єдина причина? Найбільш часто озвучується набір окремих патогенетичних факторів: інсулінорезистентність, активність жирової тканини, імунне запалення. Очевидно, розгадка полягає в молекулярних механізмах, що лежать в основі цих синдромів [20].

Висновки

Отже, необхідно проаналізувати всі відомості про метаболічний синдром, етіопатогенез якого в теперішній час є недостатньо вивченим. При МС спостерігається порушення метаболічних та гормональних показників у пацієнтів з ожирінням, що супроводжується порушенням в роботі органів-мішеней. Тому важливим є глибокий аналіз усіх видів обміну речовин, а також ретельне обстеження пацієнтів з даною патологією для своєчасного виявлення та профілактики таких захворювань як ЦД та ССЗ.

Література

1. Урясьев О.М. Метаболический синдром – нерешенная проблема медицины и современного общества / О.М. Урясьев, Д.Ю. Горбунова, О.Н. Щербакова, А.А. Пыко // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 160-164.
2. Бокарев И.Н. Метаболический синдром / И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. 2014. - №8. С. 71-76.
3. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). J.A.M.A 2001; 285: 2486-7.
4. Громнацька Н.М. Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування: дис.. доктора медичних наук: 14.01.10 / Громнацька Наталія Миколаївна. – Львів, 2016. – 360 с.
5. Ляшук Р.П. Метаболічний синдром як міждисциплінарна проблема (огляд літератури) / Р.П. Ляшук, П.М. Ляшук / Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – Т. 13, №7. – С. 499-502.
6. Aronne L.J. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // Obesity Research. – 2002. – V.5, N2. – P. 14-21.
7. Амбросова Т.М. Метаболічний синдром: адипокінова теорія патогенезу / Т.М. Амбросова // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013. – Т. 13, вип. 4, С. 215-220.
8. Тагиева Ф.А. Современные представления о метаболическом синдроме / Ф.А. Тагиева // Вісник проблем біології та медицини. – 2016. – Т. 1, вип. 1, С. 53-56.
9. Kershaw E. E. Adipose tissue as an endocrine organ / E.E. Kershaw, J.S. Flier // J Clin Endocrinol Metabol. – 2007. – Vol. 89, Is.6. “ P.2548”2556.
10. Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice / L. Koch, F.T. Wunderlich, J. Seiber [et al.] // J Clin Invest. “ 2008. “ Vol.118, Is.16. “ P.2132”2147.
11. Чу Сяоян Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы / Чу Сяоян, О.Ю. Киргизова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2016. – Т. 1, №5. – С. 187-194.
12. Гинзбург М. М. Ожирение и метаболический синдром / М. М. Гинзбург, Н. Н. Крюков. – М.: Медпрактика, 2008. – 124 с.
13. Танянский Д. А. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 12. – С. 20-25.
14. Grundy S.M., Brewer H.P. Definition of metabolic syndrome // Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute National Heart // American Heart Association conference on scientific issues related to definition. New York, 2004. – P. 433-438.
15. Буженко А.І. Коморбідність у хворих на артеріальну гіпертензію чоловіків мобілізаційного віку і військовослужбовців: поширеність та перебіг: дис.. кандидата мед. наук: 14.01.02 /Буженко Алла Іванівна. – К., 2017. – 137 с.
16. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang [et al.] // J. Clin. Invest.– 2003.– Vol. 112.– P. 1821-1830.
17. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // J. Clin. Invest.– 2003.– Vol. 112.– P. 1796-1808.
18. Shankar A Positive relationship between plasma leptin level and hypertension / A. Shankar, J. Xiao // Hypertension. – 2010. – № 56 (4). – P. 623-628.
19. Гоженко А.И. Основы построения теории болезни. – Одесса: Феникс, 2015. – 120 с.
20. Кайдашев И.П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение / И.П. Кайдашев // Український медичний часопис. - 2012. - №2. - С. 157-160.

References

1. Uryasev O.M. Metabolic syndrome as an unsolved problem of medicine and modern society / O.M. Uryasev, D.Y. Gorbunova , O.N. Sherbakova , A.A. Pyko // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – Vol. 16, № 1. – С. 160-164.
2. Bokarev I.N. The metabolic syndrome / I.N. Bokarev // Clinical medicine. 2014. - №8. С. 71-76.
3. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). J.A.M.A 2001; 285: 2486-7.
4. Gromnacka N.M. Etiological and pathogenetic aspects of metabolic syndrome in children and adolescents, its diagnosis, prevention and treatment.: dis. Doctor of medicine: 14. 01. 10 / Gromnacka Natalia Mykolayvna. – Lviv, 2016. – 360 p.
5. Liashuk R.P. Metabolic syndrome as an interdisciplinary problem (literature review) / R.P. Liashuk R.P., P.M. Liashuk R.P // International Endocrinology Journal. – 2017. – Vol. 13, №7. – P. 499-502.
6. Aronne L.J. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // Obesity Research. – 2002. – V.5, N2. – P. 14-21.
7. Ambrosova T.M. Adipokines in metabolic syndrome: theory of pathogenesis / T.M. Ambrosova // Actual problems of modern medicine. 2013. – V. 13, №. 4, P. 215-220.
8. Tagiyeva F.A. Modern concepts of the metabolic syndrome / F.A.Tagiyeva // Bulletin on Biology and Medicine. – 2016. – Vol. 1, №1, P. 53-56.
9. Kershaw E. E. Adipose tissue as an endocrine organ / E.E. Kershaw, J.S. Flier // J Clin Endocrinol Metabol. – 2007. – Vol. 89, Is.6. “ P.2548”2556.
10. Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice / L. Koch, F.T. Wunderlich, J. Seiber [et al.] // J Clin Invest. “ 2008. “ Vol.118, Is.16. “ P.2132”2147.
11. Chu Xiao, Kirgizova O.Y. Metabolic syndrome: some results and prospects for solving the problem / Chu Xiao, O.Y. Kirgizova // Bulletin VSSC of the RAMS. - 2016. – Vol. 1, №5. – P. 187-194.
12. Ginzburg M.M. Obesity and Metabolic Syndrome / M.M. Ginzburg, N.N. Kryukov. - M .: Medical practice, 2008. – 124 p.
13. Tanyansky DA Adiponectin: decrease in the content of metabolic syndrome and independent association with hypertriglyceridemia / DA Tanyanskii, EMFirova, LV Shatilina, AD Denisenko // Cardiology. – 2008. – Vol. 48, № 12. – P. 20-25.
14. Grundy S.M., Brewer H.P. Definition of metabolic syndrome // Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute National Heart // American Heart Association conference on scientific issues related to definition. New York, 2004. – P. 433-438.
15. Buzenko AI. Comorbidity in patients with arterial hypertension of men of mobilization age and military personnel: prevalence and course: dis... PhD of medicine: 14.01.02 / Buzenko Alla Ivanivna – K., 2017. – 137 p.
16. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang [et al.] // J. Clin. Invest.– 2003.– Vol. 112.– P. 1821-1830.
17. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] / / J. Clin. Invest.– 2003.– Vol. 112.– P. 1796-1808.
18. Shankar A Positive relationship between plasma leptin level and hypertension / A Shankar, J. Xiao // Hypertension. – 2010. – № 56 (4). – P. 623-628.
19. Gozhenko AI. The basis of the theory of the disease – Odessa: Fenix, 2015. – 120 p.
20. Kaidashev I.P. The definition of metabolic syndrome: its evolution of modern meaning / I. P.Kaidashev // Ukrainian Medical Journal. - 2012. - №2. - P. 157-160.

*Впервые поступила в редакцию 18.08.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

Гигиена, эпидемиология,
экология

Hygiene, Epidemiology,
Ecology

УДК 616.98: 579.834]-037: 614.4 (477.85) (477)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434248>

ПРОГНОЗ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЛЕПТОСПІРОЗУ В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ ТА УКРАЇНІ

Гопко¹ Н.В., Задорожна² В.І.

¹ Державна Установа «Чернівецький обласний лабораторний центр
Міністерства охорони здоров'я України», м. Чернівці
E-mail: gopkonv@gmail.com

² ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського
НАМН України», м. Київ, E-mail: viz2010@ukr.net

ПРОГНОЗ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЛЕПТОСПИРОЗА В ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ И УКРАИНЕ

Гопко¹ Н.В., Задорожная² В.И.

¹ Государственная Учреждение «Черновицкий областной лабораторный центр
Министерства здравоохранения Украины», г. Черновцы
E-mail: gopkonv@gmail.com

² ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им.
Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев, E-mail: viz2010@ukr.net

FORECAST OF EPIDEMIC PROCESS OF LEPTOSPIROSIS IN THE CHERNIVTSI REGION AND UKRAINE

Гопко¹ N.V., Zadorozhna² V.I.

¹ State Institution "Chernivtsi Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of
Ukraine", Chernivtsi

E-mail: gopkonv@gmail.com (1)

² State Enterprise "Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after.
L.V. Gromashevsky NAMS of Ukraine », Kyiv, E-mail: viz2010@ukr.net (2)

Резюме (Summary)

Аналіз захворюваності було проведено з використанням епідеміологічного методу. Для визначення основних тенденцій і прогнозування захворюваності на лептоспіроз аналітично вирівнювали початкову динамічну криву з використанням логарифмічного типу апроксимації та методу математичного моделювання. Середні рівні захворюваності на лептоспіроз по Чернівецькій області становили $3,14 \pm 2,01$ на 100 тис. населення області проти $1,38 \pm 0,73$ на 100 тис. населення в Україні (рВ0,05). В 1998 р та 2007-2008 рр. було зареєстровано найвищий рівень захворюваності за останні 20 років, що більше ніж у 4 рази перевищував загальнодержавний показник. За прогнозними даними, у 2018-2020 рр. можна очікувати рівень захворюваності на лептоспіроз в Чернівецькій області в середньому $1,09 \pm 0,22$ випадків на 100 тис. населення на рік. Для формування чіткого прогнозу епідемічного процесу в Чернівецькій області, на жаль, недостатньо використовувати офіційні статистичні дані, оскільки вони не віддзеркалюють фактичний рівень захворюваності

на лептоспіроз, що передусім пов'язано з гіподіагностикою. Для порівняння показників захворюваності на локальному рівні зі світовими даними, для більш коректних висновків необхідно створити електронний реєстр пацієнтів та синхронізувати статистичну звітність в епідеміологічній практиці.

Ключові слова: лептоспіроз, захворюваність, прогноз.

Анализ заболеваемости был проведен с использованием эпидемиологического метода. Для определения основных тенденций и прогнозирования заболеваемости лептоспирозом аналитически выравняли начальную динамическую кривую с использованием логарифмического типа аппроксимации и метода математического моделирования. Средние уровни заболеваемости лептоспирозом по Черновицкой области составляли $3,14 \pm 2,01$ на 100 тыс. населения области против $1,38 \pm 0,73$ на 100 тыс. населения в Украине (pB0,05). В 1998 г и 2007-2008 гг. был зарегистрирован самый высокий уровень заболеваемости за последние 20 лет, который более чем в 4 раза превышал общегосударственный показатель. По прогнозным данным, в 2018-2020 гг. можно ожидать уровень заболеваемости лептоспирозом в Черновицкой области в среднем $1,09 \pm 0,22$ случаев на 100 тыс. населения в год. Для формирования четкого прогноза эпидемического процесса в Черновицкой области, к сожалению, недостаточно использовать официальные статистические данные, поскольку они не отражают фактический уровень заболеваемости лептоспирозом, что прежде всего связано с гиподиагностикой. Для сравнения показателей заболеваемости на локальном уровне с мировыми данными, для более корректных выводов необходимо создать электронный реестр и синхронизировать статистическую отчетность в эпидемиологической практике.

Ключевые слова: лептоспироз, заболеваемость, прогноз

The analysis of morbidity was carried out using the epidemiological method. The initial dynamic curve was analytically aligned using the logarithmic type of approximation and the method of mathematical modeling for determination the main trends and prediction the incidence of leptospirosis. The average incidence of leptospirosis in Chernivtsi region was 3.14 ± 2.01 per 100 thousand population against 1.38 ± 0.73 per 100 thousand population in Ukraine (pB0,05). In 1998 and 2007-2008, the highest morbidity rate in the last 20 years was registered, which was more than 4 times higher than the national indicator. According to forecast data, in 2018-2020. we can expect the incidence of leptospirosis in Chernivtsi region in an average of 1.09 ± 0.22 cases per 100 thousand population per year.

Unfortunately, to form a clear forecast of the epidemic process in the Chernivtsi region, it is not enough to use official statistics, since they do not reflect the actual level of morbidity on leptospirosis, which is primarily due to hypodiagnosis.

In order to compare the incidence rates at the local level with world-wide data for more correct conclusions it is necessary to create of an electronic register of patients with leptospirosis and to synchronize statistical reporting in epidemiological practice.

Key words: leptospirosis, morbidity, prognosis.

Актуальність лептоспірозу пов'язана з широким розповсюдженням його в багатьох країнах світу, збільшенням кількості тяжких форм хвороби, часто з летальними наслідками, що обумовлює його високу медичну, соціальну та еконо-

мічну значущість [1]. Попередити епідемічні підйоми можливо завдяки проведенню ефективних профілактичних та протиепідемічних заходів, розроблених на підставі епідеміологічного нагляду та оцінки ризиків. Відповідно до Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя» ризик — можливість виникнення та вірогідні масштаби наслідків від негативного впливу об'єктів санітарних заходів протягом певного періоду часу, оцінка ризику — науково обґрунтований процес, який складається з ідентифікації та характеристики небезпеки, оцінки впливу, характеристики ризику [2]. Термін «епідеміологічний ризик», за визначенням Б.Л. Черкаського [3] — це можливість та/або ймовірність ускладнення епідемічної ситуації. Важливими етапами оцінки епідеміологічного ризику є вивчення епідемічної ситуації, його ідентифікація ризику та характеристика [4], враховуючи ретроспективний аналіз та прогноз захворюваності на лептоспіроз з використанням статистичних методів дослідження [5]. Адже, на сучасному етапі розвитку інформаційних технологій особливої актуальності набуває метод математичного моделювання, який надає змогу розрахувати математичний прогноз та оцінити ризик інтенсифікації епідемічного процесу лептоспірозу на регіональному рівні на прикладі Чернівецької області.

Метою роботи було проаналізувати у динаміці рівень захворюваності на лептоспіроз за 1997-2017 рр. у Чернівецькій області та Україні в цілому. Визначити тенденції та подальший прогноз розвитку епідемічного процесу і рівня захворюваності на лептоспіроз у 2018-2020 рр.

Матеріали та методи

Для аналізу були використані офіційні статистичні дані ДУ «Чернівецький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я», ДУ

«Центр громадського здоров'я МОЗ України», інформація ДП «Український інформаційно-обчислювальний центр» МОЗ України щодо рівня захворюваності на лептоспіроз. З урахуванням вищезазначеного, докладний аналіз стану захворюваності на лептоспіроз у Чернівецькій області та в Україні проводився за період з 1997 по 2017 рр., а визначення тенденцій (трендів) щодо очікуваних рівнів захворюваності на лептоспіроз проводилось на 2018-2020 роки.

Для визначення прогнозу рівнів захворюваності на лептоспіроз у Чернівецькій області та в Україні застосовували методи розрахунку середніх показників у вигляді середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD), а також за допомогою аналітичного вирівнювання початкової динамічної кривої з використанням логарифмічного типу апроксимації. Кожна екстраполяція базувалась на припущенні, що закономірність розвитку, яка знайдена всередині динамічного ряду, зберігається і за межами цього ряду в подальшому, а період передісторії, на базі якого робиться прогноз, повинен бути найбільш характерний для даного явища. Для оцінки тісноти та значимості зв'язку між змінними, точності моделі та її оптимальності використовували коефіцієнт детермінації R^2 . Адекватність (відповідність реальним даним) регресійних моделей оцінювалась за критерієм Фішера (F) з рівнем значимості $p < 0,05$. Статистичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою програмних продуктів Excel і Statistica v.6.1. Дана робота виконувалась в рамках науково-дослідної теми «Вплив водного фактору на розповсюдження кишкових інфекцій та інвазій в Україні в сучасних умовах» (шифр 136) Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України».

Результати досліджень та їх обговорення

Зіставлення рівнів захворюваності на лептоспіроз в Україні та Чернівецькій області за 1997-2017 рр. засвідчило більш високі показники в регіоні як в окремі роки (мал. 1), так і в середньому за весь період спостереження — $3,43 \pm 0,11$ на 100 тис. населення в області проти $1,47 \pm 0,12$ на 100 тис. населення в Україні ($p < 0,05$). У 2007-2008 рр. відмічено високі рівні захворюваності на лептоспіроз в області, які перевищили показники у наступні роки в декілька разів. Так, у 2007 р. він становив 6,52 на 100 тис. населення, у 2008 — 6,2 на 100 тис. населення відповідно. Після 2008 р. спостерігалися незначні щорічні коливання рівня захворюваності на лептоспіроз — від 0,77 до 4,55 випадків на 100 тис. населення. При цьому відзначено тенденції до зниження показників захворюваності на лептоспіроз в останні роки

як в Україні, так в Чернівецькій області.

За результатами математичного моделювання даних захворюваності на лептоспіроз в Україні та Чернівецькій області найкращими з отриманих моделей виявились рівняння логарифмічної регресії.

Формула для апроксимації захворюваності на лептоспіроз у Чернівецькій області була такою:

$$y = -347 \cdot \ln(x) + 2642,2, (1)$$

де y — прогнозна кількість випадків захворюваності на лептоспіроз на 100 тис. населення, x — (рік прогнозування), $\ln(x)$ — натуральний логарифм.

Для цієї моделі коефіцієнт детермінації становив $R^2 = 0,6962$, критерій Фішера $F = 19,49$, $p = 0,001$, що свідчить про адекватність моделі та її оптимальність, вказує на достатньо високу якість апроксимації та дозволяє прогнозувати рівень захворюваності на лептос-

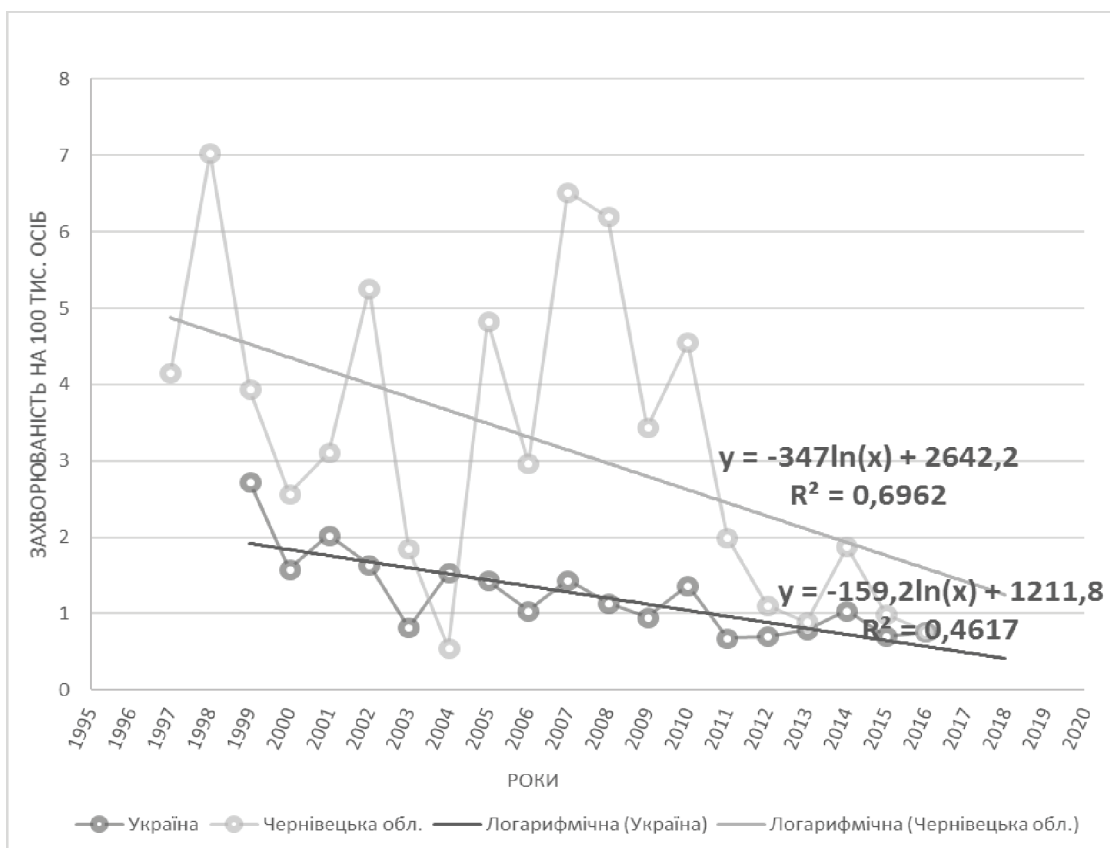


Рис. 1 Щорічні показники захворюваності на лептоспіроз в Україні і Чернівецькій області за 1997-2017 рр. і прогноз на 2018-2020 рр. на 100 тис. населення.

піроз у Чернівецькій області на найбільші роки (2018-2020 рр.). Так, розраховані прогнозні рівні захворюваності на лептоспіроз в області у 2018-2020 рр. становлять в середньому $1,09 \pm 0,22$ випадків на 100 тис. населення на рік.

Формула для апроксимації захворюваності на лептоспіроз в цілому по Україні виглядала таким чином:

$$y = -159,2 \cdot \ln(x) + 1211,8 \quad (2),$$

де y — прогнозна кількість випадків захворюваності на лептоспіроз на 100 тис. населення, x — (рік прогнозування), $\ln(x)$ — натуральний логарифм.

Низький коефіцієнт детермінації в цьому випадку — $R^2 = 0,4617$, не дозволяє використовувати зазначену модель для прогнозування на території всієї країни в цілому.

За весь період дослідження захворюваність на лептоспіроз в Чернівецькій області перевищує національні показники. Водночас, офіційна статистика не віддзеркалює фактичний рівень захворюваності на лептоспіроз, що передусім пов'язано з гіподіагностикою. Частково це є наслідком клінічного поліморфізму лептоспірозу, труднощів при ранній лабораторній діагностиці, а також відсутності достатньої настороги у лікарів первинної ланки. Крім того, недостатній доступ до лабораторної діагностики (лабораторні обстеження на лептоспіроз проводяться лише на регіональному рівні в Обласних лабораторних центрах МОЗ України та окремих приватних лабораторіях), може бути причиною хибного спростування діагнозу лептоспіроз з урахуванням критеріїв визначення випадку.

Отже, в офіційних звітах коректно писати про «зареєстровану» інфекційну захворюваність і не ототожнювати її з реальним рівнем захворюваності. Нехтування словом «зареєстрована» породжує ілюзію, тобто хибне сприйняття нами дійсності [6].

Неповний статистичний облік перешкоджає проведенню оперативних протиепідемічних заходів в осередках інфекції у повному обсязі. Зараз, в рамках реформи охорони здоров'я, відбувається посилення обов'язків лікарів первинної ланки медичної допомоги. У свою чергу це має вплинути на належне забезпечення епідемічного благополуччя населення та потребує формування компетенцій в межах постійної медичної освіти у сімейних лікарів, зокрема щодо діагностики, обліку та реєстрації інфекційних хвороб, в тому числі лептоспірозу. Для порівняння показників захворюваності на локальному рівні зі світовими даними, для більш коректних висновків необхідно синхронізувати статистичну звітність в епідеміологічній практиці. Створення електронного реєстру хворих на лептоспіроз за умови належної настороги лікарів всіх рівнів надання медичної допомоги та врахування критеріїв визначення випадків, сприятиме відстеженню реального рівня захворюваності, а також систематичному узагальненню та аналізу даних за значущими змінними на регіональному та національному рівнях[7], що дасть можливість удосконалити систему епідеміологічного нагляду та протиепідемічних заходів.

Висновки

1. Щорічні темпи росту захворюваності на лептоспіроз в Чернівецькій області та в Україні демонструють напружену епідемічну ситуацію та мають хвилеподібний характер. Зіставлення рівнів захворюваності на лептоспіроз в Україні та Чернівецькій області за 1997-2017 рр. засвідчило більш високі показники в регіоні як в окремі роки, так і в середньому за весь час спостереження — $3,43 \pm 0,11$ на 100 тис. населення в області проти $1,47 \pm 0,12$ на 100 тис. населення в Україні ($p < 0,05$). На національному та регіональному рівні простежується чітка тенденція до

- зниження рівня захворюваності на лептоспіроз.
2. За прогнозними даними в 2018-2020 рр. можна очікувати рівень захворюваності на лептоспіроз в Чернівецькій області в середньому ($1,09 \pm 0,22$) випадку на 100 тис. населення на рік.
 3. Для уточнення офіційних статистичних даних щодо рівня захворюваності на лептоспіроз, порівняння показників захворюваності на локальному рівні зі світовими даними, для більш коректних висновків необхідно провести синхронізацію статистичної звітності в епідеміологічній практиці.
 4. Запровадження електронної реєстрації інфекційних хвороб, що підлягають епіднагляду, в тому числі лептоспірозу, за умови належної настороги лікарів всіх рівнів надання медичної допомоги та врахування критеріїв визначення випадків, сприятиме відстеженню реального рівня захворюваності, а також систематичному узагальненню та аналізу даних за значущими змінними на регіональному та національному рівнях, що дасть можливість удосконалити систему епідеміологічного нагляду та протиепідемічних заходів.

Література

1. Кравчук Ю.А. Оцінка ситуації стосовно лептоспірозу в світлі соціосистемного аналізу / Ю.А. Кравчук // Інфекційні хвороби. — 2015. — № 1 (79). — С. 79-86.
2. Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення». Постанова Верховної Ради України від 24 лютого 1994 р.
3. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии — М.: Практическая медицина, 2007. — 476с.
4. Эпидемиологический словарь/Под редакцией Джона М. Ласта. — Москва, 2009. — 316 с.

5. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований: Изд. З/А.А. Халафян. — М.: ЛКИ, 2014. — 320 с.
6. Андрейчин М. А. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні / М. А. Андрейчин// Інфекційні хвороби. — 2017. — № 2. — С. 4 -8.
7. Миндлина А. Я. Эпидемиологические особенности антропонозных инфекций различной степени управляемости и научное обоснование оптимизации надзора на современном этапе: автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.02.02 «Эпидемиология»/ А.Я. Миндлина. — М. 2014. — 47с.

References

1. Kravchuk Y.A. Otsinka sytuatsiyi stosovno leptospirozu v svitli sotsekosystemnoho analizu / Y.A. Kravchuk // Infektsiyini khvoroby. — 2015. — № 1 (79). — 79-86. (Ukr.)
2. Zakon Ukrayiny «Pro zabezpechennya sanitarnoho ta epidemichnoho blahopoluchchya naselennya». Postanova Verkhovnoyi Rady Ukrayiny vid 24 lyutoho 1994. (Ukr.)
3. Cherkassky B.L. Rysk v йpidemyolohyy — М.: Praktycheskaya medytsyna, 2007. — 476 (Rus.)
4. Йpidemyolohychesky slovar№/Pod redaktsyey Dzhona M. Lasta — Moscow, 2009. — 316 (Rus.)
5. Khalafyan A.A. Sovremennyye statisticheskiye metody meditsinskikh issledovaniy: Izd. Z — М.: LKI, 2014. — 320 (Rus.)
6. Andreychin M. A Nebezpechna dinamika nfnfektsnyon zakhvoryuvanostn v Ukrainn / M. A Andreychin// Hnfektsnyyn khvorobi. — 2017. — № 2. — 4 -8 (Ukr.)
7. Mindlina A. YA. Epidemiologicheskkiye osobennosti antropoznykh infektsiy razlichnoy stepeni upravlyayemosti i nauchnoye obosnovaniye optimizatsii nadzora na sovremennom etape: avtoref. dis. na soiskaniye uchenoy stepeni dokt. med. nauk: spets. 14.02.02 «Epidemiologiya»/ — М. 2014. — 47 (Rus.)

*Впервые поступила в редакцию 20.08.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 614 (075.8): 371.26: 61 (043.2)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434284>

**МЕТОДОЛОГІЯ ОЦІНКИ ПАРАМЕТРІВ ЕФЕКТИВНОЇ
ДІЯЛЬНОСТІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ З УРАХУВАННЯ РИЗИК-
ФАКТОРІВ НА ЕТАПІ РЕФОРМУВАННЯ**

Добрева О.О., Чижевська А.В.

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
socmed_onmedu@ukr.net*

**МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ ЭФФЕКТИВНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА С УЧЕТОМ РИСК —
ФАКТОРОВ НА ЭТАПЕ РЕФОРМИРОВАНИЯ**

Добрева А.А., Чижевская А.В.

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина
socmed_onmedu@ukr.net*

**METHODOLOGY OF ESTIMATION OF EFFECTIVE PERFORMANCE
PARAMETERS OF THE FAMILY DOCTOR WITH ACCOUNT OF THE
RISK-FACTORS AT THE STAGE OF REFORMATION**

Dobrieva A.A., Chizhevskaya A.V.

*Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
socmed_onmedu@ukr.net*

Резюме (Summary)

Дослідження базується на системному огляді і аналізі існуючої вітчизняної та іноземної літератури з питань актуальності впровадження ризик-менеджменту в діяльність сімейного лікаря, на проведенні анкетування сімейних лікарів, їх пацієнтів, аналізі отриманих даних для виявлення найбільш поширених ризик-факторів, рівня їх негативного впливу.

Адже управління ризиками для сімейного лікаря можна визначити як комплекс систем і методів, спрямованих на забезпечення високої якості медико-санітарних послуг на первинному рівні, а також безпеки медперсоналу, пацієнтів і матеріальних об'єктів: обладнання, приміщень. А ризики, з якими доводиться стикатися сімейним лікарям сьогодні, такі, що можуть звести нанівець все, що впроваджується сьогодні в країні з такими складнощами.

Ключові слова: сімейний лікар, ризик-менеджмент, якість, управління.

Исследование базируется на системном обзоре и анализе существующей отечественной и иностранной литературы по вопросам актуальности внедрения риск — менеджмента в деятельность семейного врача, на проведении анкетирования семейных врачей, их пациентов, анализе полученных данных, для выявления наи-

более распространенных риск — факторов, уровня их негативного влияния.

Ведь управление рисками для семейного врача можно определить как комплекс систем и методов, направленных на обеспечение высокого качества медико-санитарных услуг на первичном уровне, а также безопасности медперсонала, пациентов, и материальных объектов: оборудования, помещений. А риски, с которыми приходится сталкиваться семейным врачам сегодня, таковы, что могут свести на нет все, что внедряется сегодня в стране с такими сложностями.

Ключевые слова: *семейный врач, риск-менеджмент, качество, управление.*

Introduction. Today there is a serious rethinking of the essence of quality management in the health sector. The approaches to building a quality management and its improvement are changing.

Domestic risk management experience allows us to formulate specific methodologies that allow to manage all processes both generally in medical organizations (from strategic planning, to internal quality control), and in the activities of the primary medical unit — family doctors.

Aim: To study the problem of family doctor effectiveness in the conditions of work in a medical institution, which provides primary health care, a list of indicators that could help evaluate different aspects of functioning of family-type outpatient clinics; to develop basic methods for calculating the effectiveness of primary health care.

Materials and methods of the research. The research is based on a systematic review and analysis of existing domestic and foreign literature on the relevance of the implementation of risk management in the activities of family doctors, on questioning family doctors, their patients, analysis of the received data to identify the most common risk factors and the level of their negative impact.

Results and discussion. Today primary health care (PHC) through family doctor services is an integral part of the whole process of socio-economic development of the society and the national health system and it is the first stage of a continuous medical process.

In our view, the number of indicators should be as low as possible, but, if possible, they should reflect as many basic aspects of family doctors' activities as possible. All parameters used to assess the effectiveness can and must be determined on the basis of analysis of the accounting and reporting documentation of the institution and patients' questioning.

Conclusion. The activities of a family doctor in the conditions of reforming the national health care system of Ukraine are related to the influence of a set of negative factors (risk factors) that need to be studied, analyzed and systematized.

Keywords: *family doctor, risk- management, reform, efficiency, quality, control.*

Вступ

На сьогоднішній день спостерігається серйозне переосмислення суті менеджменту якості в сфері охорони здоров'я. Змінюються підходи до побудови системи менеджменту якості, до її поліпшення.

Одним з істотних змін можна назвати масове застосування ризик-орієнтованого мислення і часто формальних методів управління ризиками. Даний підхід застосовувався в сфері охорони здоров'я завжди, але саме зараз методологія управління ризиками стає базою як для

впровадження систем менеджменту якості, так і для її змін і поліпшені [2, с. 40].

Вітчизняний досвід управління ризиками дозволяє сформулювати конкретні методології, що дозволять управляти всіма процесами як в цілому в медичних організаціях, (від стратегічного планування, до виконання внутрішнього контролю якості), так і в діяльності первинної медичної ланки — сімейних лікарів.

При цьому на практиці застосування ризик-менеджменту корисно починати після впровадження комплексу робіт по розробці і впровадженню конкретних індикаторів якості, або критеріїв результативності сімейних лікарів.

При загальному підході всі невідповідності і небажані події, що відбуваються в діяльності сімейного лікаря, повинні бути зафіксовані в формі, що дозволяє проводити статистичний аналіз. Це — впровадження індикаторів якості.

Після завершення цього етапу можливе застосування різних формальних інструментів, для оцінки ймовірності виникнення аналогічних небажаних подій в майбутньому, і розробці заходів щодо зниження цієї ймовірності, зниження тяжкості результату для пацієнта, персоналу та організації в цілому. Тобто від впровадження індикаторів якості, застосовуючи різні більш-менш формалізовані інструменти, сімейний лікар, або медична організація в якій він працює, може прийти до повноцінного ризик-менеджменту. А впровадження інноваційного методу оцінки ефективності ризик-менеджменту в роботі сімейного лікаря, на наше переконання, дасть змогу значно підвищити рівень якості медичних послуг населенню, на підставі рекомендацій міжнародного стандарту ISO 9001: 2015.

Мета — вивчити проблему ефективності діяльності сімейного лікаря в умовах роботи в медичному закладі, який надає первинну медико-санітарну допомогу,

перелік показників, за допомогою яких можна було б оцінити різні аспекти функціонування амбулаторій сімейного типу, розробити основні методики розрахунку ефективності первинної медико-санітарної допомоги.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження базується на системному огляді і аналізі існуючої вітчизняної та іноземної літератури з питань актуальності впровадження ризик-менеджменту в діяльність сімейного лікаря, на проведенні анкетування сімейних лікарів, їх пацієнтів, аналізі отриманих даних для виявлення найбільш поширених ризик-факторів, рівня їх негативного впливу.

Результати та їх обговорення

Сьогодні первинна медико-санітарна допомога (ПМСД) через послуги сімейного лікаря, є невід'ємною частиною всього процесу соціально-економічного розвитку суспільства і національної системи охорони здоров'я і являє собою перший етап безперервного медичного процесу.

Сімейний лікар забезпечує своєчасну кваліфіковану медичну допомогу населенню, а також профілактичну спрямованість щодо попередження та зниження захворюваності, професійних хвороб, зниження показників смертності, та ін.

Тому, на нашу думку, розрахунок показників (критеріїв) ефективності діяльності сімейних лікарів, включаючи і амбулаторій, може включати наступні напрямки:

- оцінка по видам ефективності (медична, соціальна, економічна);
- визначення рівня роботи сімейного лікаря, окремої установи (амбулаторії сімейного типу) в цілому;
- оцінка ефективності на етапах попередження захворювань, лікування і реабілітації хворих, тощо;
- оцінка обсягу роботи щодо забезпечення ефективності лікувально-профілактичних заходів та впровадження

медико-соціальних програм;

- визначення способів (методів) вимірювання результатів, через зниження втрат ресурсів; економію ресурсів, через додатково отриманий результат, або через інтегрований показник, що враховує всі результати;
- вивчення нормативних показників здоров'я населення [3].

На наш погляд, кількість показників повинно бути по можливості мінімальним, але при цьому, по можливості, вони повинні відображати якомога більше основних аспектів діяльності сімейного лікаря. Всі параметри, які використовуються для оцінки ефективності, можуть і повинні визначатися на основі аналізу обліково-звітної документації установи і анкетування пацієнтів.

Саме тому, ми вважаємо, що одним із шляхів підвищення ефективності і якості надання медичної допомоги на рівні сімейного лікаря може стати впровадження інноваційної системи (методики) оцінки і управління ризиками (ризик-менеджмент), яка дозволить, перш за все, виявити більшість негативних чинників, оцінити наслідки їх впливу, виробити тактику протидії, спрямовану на обмеження випадкових подій, що завдають фізичний і моральний збиток діяльності сімейного лікаря і пацієнтам.

Висновки

Діяльність сімейного лікаря в умовах реформування національної системи охорони здоров'я України пов'язана з впливом комплексу негативних факторів (ризик-факторів), які потребують вивчення, аналізу та систематизації.

З метою формування ефективного ризик-менеджменту на рівні сімейного лікаря, на основі впровадження інноваційних рекомендацій і методик в практику діяльності сімейного лікаря, а також вимог стандарту ISO 9001: 2015 року, що в комплексі здатне істотно підвищити результативність реформи національної систе-

ми охорони здоров'я України, наблизити її до європейського рівня [1, с. 952].

Література

1. Бирюков В. С. Управление рисками как конкурентное преимущество первичной медико — санитарной помощи городскому населению / В. С. Бирюков, В. Ц. Черномаз // Journal of Education, Health and Sport. d 2016. — vol 6. d №. 9 d URL: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.168414>
2. Эмануэль А.В. Современные подходы к управлению качеством: менеджмент рисков как основа системы менеджмента качества [Электронный ресурс] / А. Эмануэль. — Режим доступа: https://www.lab-med.pro/public/files/events/7/706/3_Tezis_LAB.pdf
3. Карайланов М.Г. Методические основы оценки эффективности первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях качества [Электронный ресурс] / М. Г. Карайланов, И. Т. Русев, И. Г. Прокин. — Режим доступа: <http://www.rosmedobr.ru/theses/196.html>

References

1. Biryukov V. S. Upravleniye riskami kak konkurentnoye preimushchestvo pervichnoy mediko — sanitarnoy pomoshchi gorodskomu naseleniyu / V.S. Biryukov, V.Ts. Chernomaz // Journal of Education, Health and Sport. d 2016. — vol 6. d №. 9 d URL: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.168414>
2. Emanuel AV. Sovremennyye podkhody k upravleniyu kachestvom: menedzhment riskov kak osnova sistemy menedzhmenta kachestva [Elektronniy resurs] / A Emanuel. — Rezhim dostupu: https://www.lab-med.pro/public/files/events/7/706/3_Tezis_LAB.pdf
3. Karaylanov M.G. Metodicheskiye osnovy otsenki effektivnosti pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi v ambulatornykh usloviyakh kachestva [Elektronniy resurs] / M. G. Karaylanov. I. T. Rusev. I. G. Prokin. — Rezhim dostupu: <http://www.rosmedobr.ru/theses/196.html>

*Впервые поступила в редакцию 25.02.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

МОЧЕВОЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I-II СТАДИИ

Загородняя Л.И.

Одесский Национальный медицинский университет, Одесса, Украина

СЕЧОВИЙ СИНДРОМ У ХВОРИХ НА ГИПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ I-II СТАДІЇ

Загородня Л.І.

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

URINARY TRACT SYNDROME IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE OF THE 1ST AND 2ND STAGE

Zagorodnaya L.I.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Резюме (Summary)

В статье описаны данные и проведен анализ проявления мочевого синдрома у больных с гипертонической болезнью. Рассмотрен патогенез поражения почек при гипертонической болезни, в частности стадия гиперfiltrации. Представлены результаты проявления гиперfiltrации у данной категории больных.

Ключевые слова. Гипертоническая болезнь, мочевого синдром, гиперfiltrация.

В статті описані данні та проведений аналіз щодо прояву сечового синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадії. Розглянутий патогенез ураження нирок при гіпертонічній хворобі, особливо стадія гіперфільтрації. Представлені результати прояву гіперфільтрації у даної категорії хворих.

Ключові слова. Гіпертонічна хвороба, сечовий синдром, гіперфільтрація.

The article describes the data and conducted an analysis of the manifestation of urinary tract syndrome in patients with hypertension in the I-II stage. The pathogenesis of kidney damage under hypertension, especially the stage of hyperfiltration, is considered. The results of the manifestation of hyperfiltration in this category of patients are presented.

Key words. Hypertension, urinary syndrome, hyperfiltration.

Актуальность

В европейских странах гипертоническая болезнь (ГБ) встречается у 30–45 % населения [3]. В Украине, по данным ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д.Стражеско», Харьковского НИИ те-

рапии и Днепропетровской медицинской академии, повышенное артериальное давление (АД) регистрируется более, чем у 40 % взрослого населения, а ГБ остаётся в числе лидеров среди причин смертности в Украине.

По данным Американского национального почечного фонда ГБ занимает второе место после сахарного диабета среди причин развития хронической почечной недостаточности — около 30 % всех случаев [11]. Учитывая растущую распространенность хронического поражения почек, у больных с ГБ важно, прежде всего, оценивать их функциональное состояние и определять факторы развития и прогрессирования гипертонивной нефропатии. Нефропатия является одним из тяжелых и ранних осложнений ГБ, которая со временем трансформируется в хроническую болезнь почек (ХБП). Среди механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек наряду с иммунологическими широко обсуждаются неиммунологические, и, в первую очередь, гемодинамические [8]. К развитию ХБП приводит уменьшение количества функционирующих нефронов. Однако современные методы исследования не дают возможность проследить динамику уменьшения количества нефронов на протяжении длительного времени и объясняется это тем, что гиперфилтрация (ГФ) в функционирующих нефронах компенсирует падение фильтрации [4]. Доказано, что ГФ, является одним из ранних маркеров, которая ведет к развитию микроальбуминурии (МАУ) и является фактором риска метаболических нарушений [1, 12].

Цель исследования — проанализировать у пациентов с ГБ 1-2 стадии ранние проявления нарушений функции почек.

Материалы и методы

На базе Военно-медицинского клинического Центра Южного региона (ВМКЦ ЮР) (г. Одесса) обследовано 114 пациентов с диагнозом ГБ 1-2 стадии согласно приказа МОЗ Украины № 384 от 24.05.2012.

Критерии включения: подтверж-

денный диагноз гипертонической болезни I-II стадии, I-II степени, различной выраженности степени риска согласно приказу МОЗ Украины № 384 от 24.05.2012 и Европейским рекомендациям (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension); возраст 30 — 70 лет; письменное согласие на проведение клинического исследования.

Критерии исключения: симптоматическая гипертензия; нестабильная стенокардия; нарушения ритма сердца; ХСН III-IV функционального класса (NYHA); клапанные пороки сердца; сахарный диабет; перенесенные менее 6 месяцев ОИМ и ОНМК; первичные и вторичные заболевания почек (хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аномалии развития почек и другие); наличие острых и обострения хронических воспалительных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани; хронические заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации или в период обострения; окклюзирующие заболевания артерий конечностей; психические заболевания; отказ от участия в исследовании. Все пациенты были разделены на 2 группы, ранжирование проходило в зависимости от стадии ГБ.

Анализировались следующие показатели: возраст, пол, основной диагноз и сопутствующие заболевания, АД, причина настоящей госпитализации, общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ, лимфоциты), общий анализ мочи (эритроциты, лейкоциты, белок), биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин).

Расчет СКФ производился по формуле CKD — EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [10].

В первую группу вошли 52 пациента (50 мужчин и 2 женщины) с ГБ 1ста-

дии, средний возраст которых составил $42,2 \pm 10,1$ года. Среди сопутствующей патологии преобладали заболевания ЖКТ — 12 человек (23 %), остеохондроз позвоночника — 5 чел. (10 %), ожирение — 4 чел. (8 %), ИБС — 3 чел. (6 %).

Во второй группе 62 человека (58 мужчин и 4 женщины) с ГБ 2 стадии, средний возраст которых составил $56,7 \pm 16,4$ лет. Среди сопутствующей патологии преобладает ИБС — 25 чел. (40 %), ожирение — 8 чел. (13 %), остеохондроз позвоночника — 6 чел. (9,7 %), заболевания ЖКТ — 6 чел. (9,7 %).

Результаты и их обсуждение

Мочевой синдром всегда является важнейшим доказательством поражения почек, более того, большая часть нефрологических заболеваний долго проявляются только мочевым синдромом.

Мочевой синдром в первой группе определялся у 15 пациентов (29 %), проявляющийся протеинурией (9,6 %), лейкоцитурией (15,3 %), эритроцитурией (1,9 %). Во второй группе мочевого синдром был выявлен у 24 пациентов (39 %), проявляющийся протеинурией (17,7 %), лейкоцитурией (19,3 %), эритроцитурия (8 %), цилиндромия (1,6 %). Мочевой синдром в 2-х группах характеризовался ускоренным ростом лейкоцитурии, эритроцитурии и протеинурии, больше выраженных во 2-й группе, в которой дополнительно выявлена и цилиндромия. Показатель креатинина в крови у пациентов обеих групп был в пределах нормы.

Поражение почек начинается уже при ГБ1-й степени. Однако по проявлению мочевого синдрома при ГБ нельзя определить характер раннего повреж-

дения и количество действующих нефронов. Для этого многими авторами рекомендуется использовать комплекс династически значимых исследований, таких как определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), маркеры эндотелиальной дисфункции, функциональный почечный резерв (ФПР) [1, 4, 7].

Развитие почечной недостаточности при ГБ обусловлено такими механизмами, как нарушение почечной ауторегуляции, приводящей к расширению афферентной артериолы и тем самым развитию внутриклубочковой гипертензии (ГФ), и гипертонический нефроангиосклероз. При ГБ объем фильтрации возрастает и поэтому компенсируется последующим усилением проксимальной реабсорбции. Относительное значение медуллярного компонента почечной экскреции натрия возрастает. Предсердный натрийуретический фактор релаксирует сосуды медуллы и способствует усилению экскреции натрия. Потеря воды предотвращается также усилением ее всасывания в дистальном нефроне и собирательных трубках мозгового слоя за счет повышенного участия антидиуретического гормона, секреция которого в супраоптическом ядре гипоталамуса увеличена при артериальной гипертензии [2, 9]. Данный механизм носит адаптационный характер, однако, длительно существующая ГФ ведет к развитию структурных изменений почечных клубочков и сосудов.

Методы выявления ГФ включают инструментальные и лабораторные, а также расчетные формулы и нагрузочные пробы [8]. Наиболее рационально выявление ГФ с помощью СКФ по предиктивным формулам.

Таблица 1

Характеристика мочевого синдрома у больных ГБ 1-2 стадии

	Протеинурия	Лейкоцитурия	Эритроцитурия	Цилиндромия
1 группа (АГ 1)	9,6 %	15,3 %	1,9 %	-
2 группа (АГ 2)	17,7 %	19,3 %	8 %	1,6 %

По величине показателя СКФ пациенты были разделены на 4 групп: I группа — ГФ (зна-

Таблица 2

Показатели СКФ у больных с ГБ 1-2 стадии

Группа/СКФ, мл/мин/1,73	Количество 1 группа (чел.) / % от общего числа	Количество 2 группа (чел.) / % от общего числа
I группа/ГФ	14 чел./26,9 %	3 чел./4,8 %
II группа/ > 90	36 чел./69,2 %	44 чел./71 %
III группа/ 60-90	2 чел./ 3,8 %	13 чел./21 %
IV группа/ 30-60	0 чел./0 %	2 чел./3,2 %

чением, повышение СКФ выше которого рассматривалось как ГФ, считалась верхняя граница нормы СКФ для конкретной возрастной группы пациентов в соответствии с рекомендациями National Kidney Foundation — NKF); II группа — с СКФ более 90 мл/мин; III группа — 60-90 мл/мин и IV группа — 30-60 мл/мин. Данные по определению СКФ у больных с АГ 1 и 2 стадии представлены в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, ГФ развивается чаще у молодых мужчин на ранних стадиях ГБ. Средний показатель расчетной СКФ составил в 1 группе и во 2 группе соответственно 94,95 % и 117,2 %. Несмотря на то, что средний показатель СКФ в обеих группах находится в пределах нормы, у 14 человек из первой группы, а это практически четверть пациентов этой группы, определяется ГФ.

На стадии ГФ нефропатия обратима, если вовремя провести соответствующее медикаментозное лечение в качестве вторичной профилактики гипертонического нефроангиосклероза с последующим предотвращением развития хронической почечной недостаточности [4].

Для ранней диагностики и клинического мониторинга поражения почек в виде повреждения или уменьшения количества нефронов, Гоженко А. И. и соавторы (2015) предложили определять ФНР с водно-солевой нагрузкой. Данная методика определения ФНР с приемом 0,5 % водного раствора хлорида натрия в объеме 0,5 % от массы тела физиологически обоснована, высокочувствительна и одновременно является посильной для больного, реальным и доступным методом диагностики [4].

На сегодняшний день большое внимание уделяется поиску биомаркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих проводить раннее выявление патологических изменений в почках и определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, точно устанавливать стадию процесса для своевременного лечения и прогноза.

Изложенные методы ранней диагностики повреждения почек при ГБ 1-2 стадии остаются перспективными и не до конца изученными.

Выводы

1. У пациентов с диагнозом ГБ 1 и 2 стадии признаки мочевого синдрома выявлены в I и II группе, 29 % и 39 % соответственно, что подтверждает необходимость исследовать функцию почек на ранних стадиях ГБ.
2. При определении СКФ у пациентов с ГБ 1-2 стадии, средний расчетный показатель находился в пределах нормы, однако, практически у четверти пациентов с ГБ 1 стадии и у 4,8 % определяется гиперфльтрация, которая является ранним признаком поражения почек.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфльтрация при артериальной гипертензии: механизм развития, методы выявления и пути коррекции. // Журнал «Сердце», №3, 2009, с. 131-137
2. Арутюнов Г.П. «Патофизиологические процессы в почках у больных хронической сердечной недостаточностью». Журнал Сердечная недостаточность, том 9, номер 5 (49), 2008, стр. 234-250.

3. Бова, А.А. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике // Мед. новости. — 2009. — № 6. — С. 11-15.
4. Гоженко А. И. Методика определения почечного функционального резерва: метод. рекомендации / А. И. Гоженко. — Одесса, 2011. — 19 с.
5. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. Москва. — 2004. — 244 с.
6. Коллектив авторов. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Под редакцией доктора медицинских наук, профессора Е.М. Шиловой, г. Москва 2012. 2012
7. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал 2015; 96 (4): 659–665.
8. Хакимова Д.М. Диагностическая значимость определения гиперфльтрации для выявления хронической болезни почек // Медицинская практика. — 2014. — № 3.
9. Bidani AK. Pathophysiology of hypertensive renal damage / A.K. Bidani, K.A Griffin // Hypertension. — 2004. — Vol. 44. — P. 595-602.
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009 May 5; 150: 604-612.
11. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Amer. J. Kidney Dis. — 2004. — Vol. 43 (Suppl. 1). — P. 1–290.
12. Tomaszewski M., Charchar F. J., Maric C. et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk // Kidney Int. 2007. № 71 (8): 816–821.
2. Harutyun G.P. “Pathophysiological processes in the kidneys in patients with chronic heart failure”. Heart Failure Magazine Volume 9, Issue 5 (49), 2008, pp. 234-250.
3. Bova A.A. Place of angiotensin II receptor antagonists in clinical practice // MedicalNews [MeditsinskiyeNovosti]. — 2009. — № 6. — P. 11-15 [Russian].
4. Gozhenko AI. Method of determination of renal functional reserve: method. recommendations / AI Gozhenko. - Odessa, 2011. - 19 p.
5. Kobalava JD, Gudkov K.M. Secrets of Arterial Hypertension: Answers to Your Questions. Moscow. - 2004 - 244 pp.
6. The team of authors. Chronic kidney disease and nephroprotective therapy. Methodical guide for doctors. Edited by the doctor of medical sciences, professor E.M. Shilova, Moscow, 2012
7. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. Kazanskij medicinskij zhurnal 2015; 96 (4): 659–665. (in Russ)].
8. Khakimova D.M. Diagnostic significance of determination of hyperfiltration for the diagnosis of chronic kidney disease // Medical practice. - 2014 - No. 3.
9. Bidani AK. Pathophysiology of hypertensive renal damage / A.K. Bidani, K.A Griffin // Hypertension. — 2004. — Vol. 44. — P. 595-602.
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009 May 5; 150: 604-612.
11. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Amer. J. Kidney Dis. — 2004. — Vol. 43 (Suppl. 1). — P. 1–290.
12. Tomaszewski M., Charchar F. J., Maric C. et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk // Kidney Int. 2007. № 71 (8): 816–821.

References

1. Harutyun G.P., Oganezova L.G. Hyperfiltration at arterial hypertension: the mechanism of development, methods of detection and ways of correction. / / Magazine “Heart”, №3, 2009, p. 131-137

*Впервые поступила в редакцию 17.08.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

CLINICAL EFFICACY OF FETAL PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Radchenko V.V., Sirman V.M., Duzhar V.M., Gozhenko A.I.

KRS – Medical Technologies LLC, Kiev, Ukraine

EmProCell Clinical Research Pvt Ltd., Mumbai, India

Ukrainian SRI for Medicine of Transport of the Health Ministry of Ukraine, Odessa, Ukraine

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕТАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Радченко В.В., Сирман В.М., Дужар В.М., Гоженко А.И.

ООО «KRS - Medical Technologies» (Киев, Украина)

EmProCell Clinical Research Pvt Ltd. (Мумбаи, Индия)

Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ФЕТАЛЬНИЙ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ПРИ ЛІКУВАННІ М'ЯЗОВОЇ ДИСТРОФІЇ ДЮШЕННА

Радченко В.В., Сирман В.М., Дужар В.М., Гоженко А.И.

ТОВ «KRS - Medical Technologies» (Київ, Україна)

EmProCell Clinical Research Pvt Ltd. (Мумбаї, Індія)

Український НДІ медицини транспорту МОЗ України

Резюме (Summary)

The authors are reviewing issues arising in the process of treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD). DMD is a hereditary X-linked recessive disorder caused by abnormal dystrophin synthesis due to genetic defect and resulting in progressive muscular degeneration. DMD affects about 1 child in 4,000 — 6,000. On the average, the disease is diagnosed at the age of 3-5 when physical capacity of the affected child is markedly different from that of healthy peers.

Goal. Study clinical efficacy of fetal progenitor cell transplantation in DMD treatment

Materials and methods. The study included 37 patients with DMD aged from 5 to 19 who underwent fetal stem cell transplantation.

The results of treatment with fetal myoblasts differ for each case. Laboratory tests before the treatment were remarkable for significant elevation of CPK in all the patients. Many patients also had high levels of ALT, ACT and LDH.

The proposed method of fetal progenitor cell administration is an effective and promising method of DMD treatment. Administration of stem cells directly into the affected muscles (intramuscularly) results in higher muscle tone, muscle bulk growth stimulation, muscle power and physical capacity increase, immune boosting, improved cognitive and intellectual skills and psycho-emotional state in general.

Key words: *Duchenne muscular dystrophy, stem cells, fetal progenitor cells, myoblasts, multi-point intramuscular administration.*

Автор розглядає проблеми, що виникають в процесі лікування м'язової дистрофії Дюшенна (МДД). МДД - це рецесивное, зчеплене з Х-хромосомою спадкове захворювання, пов'язане з порушенням продукції білка дистрофіна внаслідок дефекту генів, відповідальних за його синтез, яке викликає розвиток прогресуючої м'язової дегенерації. МДД вражає приблизно 1-го людини з 4-6 тисяч. В середньому хворобу діагностують у віці 3-5 років, коли фізичні можливості хворої дитини починають помітно відрізнятися від можливостей здорових ровесників.

Мета роботи — вивчення клінічної ефективності трансплантації фетальних прогеніторних клітин при лікуванні МДД після використання СК за розробленою методикою.

Матеріали та методи. У дослідження взяли участь 37 пацієнтів з МДД у віці від 5-ти до 19-ти років після введення фетальних стовбурових клітин.

Результати від лікування фетальними миобластами для кожного пацієнта індивідуальні. Клініко-лабораторні дослідження перед початком лікування показали у всіх пацієнтів значне підвищення рівня КФК. У багатьох пацієнтів також були підвищені рівні АЛТ, АСТ і ЛДГ.

Запропонована методика введення фетальних прогеніторних клітин є ефективним і перспективним методом лікування МДД.

Введення стовбурових клітин безпосередньо в уражені м'язи пацієнта внутрішньом'язово супроводжується підвищенням м'язового тону, стимуляцією росту м'язової маси, збільшенням м'язової сили і фізичної витривалості, зміцненням імунітету, розвитком розумових здібностей і психоемоційного стану в загальному.

Ключові слова: *м'язова дистрофія Дюшенна, стовбурові клітини, фетальні прогеніторні клітини, миобласти, багатоточкове внутрішньом'язове введення*

Автор рассматривает проблемы, возникающие в процессе лечения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД). МДД – это рецессивное, сцепленное с Х-хромосомой наследственное заболевание, связанное с нарушением продукции белка дистрофина вследствие дефекта генов, ответственных за его синтез, которое вызывает развитие прогрессирующей мышечной дегенерации. МДД поражает примерно 1-го человека из 4-6 тысяч. В среднем болезнь диагностируют у возрасте 3-5 лет, когда физические возможности больного ребенка начинают заметно отличаться от возможностей здоровых ровесников.

Цель работы — изучение клинической эффективности трансплантации фетальных прогениторных клеток при лечении МДД после использования СК по разработанной методике.

Материалы и методы. В исследования приняли участие 37 пациентов с МДД в возрасте от 5-ти до 19-ти лет после введения фетальных стволовых клеток.

Результаты от лечения фетальными миобластами для каждого пациента индивидуальны. Клинико-лабораторные исследования перед началом лечения показали у всех пациентов значительное повышение уровня КФК. У многих пациентов также были повышены уровни АЛТ, АСТ и ЛДГ.

Предложенная методика введения фетальных прогениторных клеток является

ся эффективным и перспективным методом лечения МДД.

Введение стволовых клеток непосредственно в пораженные мышцы пациента внутримышечно сопровождается повышением мышечного тонуса, стимуляцией роста мышечной массы, увеличением мышечной силы и физической выносливости, укреплением иммунитета, развитием умственных способностей и психоэмоционального состояния в целом.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, стволовые клетки, фетальные прогениторные клетки, миобласты, многоточечное внутримышечное введение

Rationale

DMD is a hereditary X-linked recessive disorder caused by abnormal dystrophin synthesis due to genetic defect and resulting in progressive muscular degeneration [1].

According to different sources, DMD affects around 1 in 4, 000 — 6,000 people internationally [2]. On the average, the disease is diagnosed at the age of 3-5 when physical capacity of the affected child is markedly different from that of healthy peers[3]. It is believed that during the first years of DMD patient life his/her muscle fibers regenerate by means of own stem cells of the muscle differon the reserve of which gradually depletes, which leads to abnormal dystrophin production causing muscle degeneration and fibrosis [4].

In DMD, muscle weakness is rapidly progressive, and gait problems appear in teenage years. Wheelchair is usually needed by the age of 9-11, but it case is individual. Apart from the progressive muscle weakness, more that 50 % of the patients have dystrophin deficiency-induced cardiovascular issues by the age of 15 [5]. In patients aged 20 and older, diaphragm and muscles regulating lung function weaken significantly, therefore they can die from respiratory failure [6]. Gastrointestinal and excretory systems, as well as intellect, are also affected [7].

Over the last years, stem cells are used for DMD treatment [8]. In our opinion, stem cells isolated from fetal muscles

can differentiate into myocytes, which suggests that stem cell therapy can be effective in DMD.

The authors are of the opinion that the proposed approaches to treatment will result in higher quality of life and longer life span of DMD patients.

Stem cells were isolated in the Em-ProCell (Mumbai, India) biotechnological laboratory in accordance with international GMP standards.

Stem cells were isolated at the time of organogenesis (beginning stages of muscle system formation) and thoroughly tested for biological safety, aerobic and anaerobic microorganisms, and fungi. Testing also included real time PCR for 12 types of bacteria, karyotyping and gender determination.

In the course of research, treatment method based on application of fetal progenitor cells and fetal tissue extracts aimed at dystrophin production deficit complementation has been developed. The underlying principle of treatment is transfer of unaffected genetic information of the fetal myoblasts cell nucleus into patient's muscle. Implantation of nuclei of fetal progenitor cells with normal genes encoding synthesis of all 79 exons of dystrophin [9] results in restoration of dystrophin production. Inhibition of muscle tissue degeneration gives time for repeated transplantations of fetal stem cells, which, at the end, results in longer life expectancy and higher life quality in most DMD patients.

Stem cells were administered accord-

ing to our developed method that included transplantation of two types of allogenic fetal progenitor cells from the same fetus: **hematopoietic cells** of fetal liver for immune tolerance induction thank to which **fetal myoblasts** (allogenic muscular cells) administered by multiple intramuscular injections at the next stage are treated by the body like its own.

For optimal clinical result, we performed additional subcutaneous administration of fetal myoblasts and fetal placenta extracts containing cytokines stimulating growth and differentiation of both patient's own and transplanted fetal stem cell.

The authors developed method of multi-point administration of fetal myoblasts — intramuscular administration of the cell formulation in many points all over the body in accordance with the scheme. In comparison with regular intravenous or subcutaneous administration of stem cells, the effects of multi-point intramuscular administration are much more demonstrative.

Our method resulted in positive results in Becker's Emery-Dreifuss, Duchenne and myotonic muscular dystrophy as well as in myositis and motor neuron disease.

As a part of the study that lasted for 5 years, many DMD patients were treated with this method aimed at dystrophin production deficit compensation.

Results and Discussion

For optimal clinical effect in DMD, combination of stem cells and fetal tissues extracts is selected individually for each case of DMD and its complications. This treatment results in the following:

- inhibition of the disease progression (longer period of independent ambulation etc.)
- preservation of muscle and physical power
- gait quality improvement (in walking

patients)

- improvement or restoration of some skills (climbing stairs, combing, getting up from the floor or sitting position)
- reduction of pseudohypertrophy or muscle straining
- decreased values of ALT, ACT, CPK and LDH signifying subsidence of inflammation in the muscle tissue
- prevention or subsidence of the symptoms of myopathy complications
- intellect and psycho-emotional state improvement, higher self-esteem
- immune boosting
- life quality improvement

The results of treatment with fetal myoblasts depend on the patient. Laboratory tests performed before the treatment demonstrated marked CPK elevation in all the patients. Many patients also had elevated ALT, ACT and LDH. Functional condition was evaluated on Muscular Dystrophy Functional Rating Scale (MDFRS) (Table 1) [10].

After stem cell therapy in accordance with our method, clinical presentation has significantly changed in all the patients. Improvements of general functional status on MDFRS and principal blood parameters were reported in 80 % of patients (Table 2). In 20 % of patients, principle blood parameters in DMD either improved insignificantly or remained practically unchanged. Such patients are recommended to repeat stem cell therapy. Repeated administration of fetal myoblasts results, at the least, in CPK decrease, which is regarded as a positive effect in DMD.

The data presented in the table cannot be regarded as ultimate results, but demonstrate improvements after treatment with fetal myoblasts.

Clinical case. 17-year old patient was diagnosed with DMD at the age of 3 when high CPK was detected. Diagnosis was confirmed by the genetic test (deletion of

Table 1

Muscular Dystrophy Functional Rating Scale

Domains			
Mobility	Basic activities of daily life	Arm function	Functional Impairment
1 Stair climbing	1 Feeding	1 Managing objects over head	1 Severity of upper limb joint contracture
2 Outdoor mobility	2 Combing hair	2 Carrying objects	2 Severity of lower limb joint contractures
3 Indoor mobility	3 Brushing teeth	3 Cleaning table	3 Number of contracted joints in the upper limbs
4 Transfers from bed to chair	4 Dressing upper/lower parts of body	4 Writing	4 Number of contracted joints in the lower limbs
5 Wheelchair manipulation	5 Toileting	5 Turning books	5 Severity of neck contracture
6 Standing from sitting	6 Bathing	6 Picking up small objects	6 Strength of the neck
7 Sitting from lying		7 Managing objects over head	7 Strength of the trunk
8 Rolling			8 Scoliosis
9 Changing body position in bed			9 Orthopnea
			10 Sputum clearance
			11 Ventilator assisted
Total for Mobility =	Total for Basic activities of daily life =	Total for Arm function =	Total for Impairment =
Total Score =			

66

exons 48-50). History of present illness: born naturally, full term, birth weight — 2,7 kg. Pregnancy was uneventful. The boy suffered asphyxia at birth and was transferred to the intensive care for the newborns where he stayed for 7 days. Family history is negative for neuromuscular disorders.

Psychomotor development: started walking at the age of 3, fine motor skills are well-developed for the given age. Speech underdevelopment until the age of 4 when he started talking. At present, speech is absolutely normal.

The patient was ambulant until the age of 14. Three years ago, he started feeling weakness in the lower extremities, and walking was becoming more difficult month after month. One year ago, he started feeling weakness in the right arm.

In accordance with the developed

method, the patient underwent intravenous administration of fetal liver hematopoietic stem cells followed by multi-point intramuscular administration of fetal myoblasts into the muscles of pelvis, hips, ankle, heel, shoulder girdle, shoulders, forearms and wrists. In total, there were 77 injections 0,2 ml each. The next stage was subcutaneous administration of fetal myoblasts and fetal placenta extracts into the frontal abdomen. All stem cell suspensions and fetal tissue extracts were made from the cells of one male (XY) fetus.

MDFRS Scale data both before the treatment and 3, 6, 9, 12 and 15 months after it are provided in the Table 3. The first administration of stem cells was performed on December 9, 2016, repeated — on September 12, 2017.

It is obvious that the patient has improvements in mobility, basic activities of

Table 2

Examination results in DMD Patients: Main Blood Parameters and MDFS Scale (n = 22)

Patients	Before the treatment				3 months				6 months			
	ALT, I U/I 8-40	LDH, IU/I < 470	CPK, IU/I 20-190	MDFS Scale Total Score	ALT, IU/I	LDH, IU/I	CPK, IU/I	MDFS Scale	ALT, I U/I	LDH, I U/I	CPK, I U/I	MDFS Scale
1.	123	979	14072	39	55	510	1560	63	52	496	1648	62
2.	138	696	7991	46	47	490	1450	59	45	475	1420	64
3.	101	750	7946	54	51	510	1170	63	49	467	1608	72
4.	98	735	6450	46	45	620	1670	49	42	570	1620	56
5.	111	820	7670	42	90	538	1920	49	60	520	1650	54
6.	95	656	5380	47	48	420	1490	59	40	410	1480	62
7.	148	840	8920	42	95	760	6100	44	87	720	5930	46
8.	80	760	7480	47	58	520	1680	52	70	630	1720	50
9.	95	820	8690	48	56	540	1730	54	48	510	1670	58
10.	100	890	8840	45	63	580	1740	49	40	463	1690	56
11.	162	920	12120	39	88	580	1890	46	75	545	1760	49
12.	76	780	6360	46	50	662	1760	48	42	512	1670	52
13.	110	878	7560	44	68	694	5778	47	55	560	5657	49
14.	89	789	6472	43	58	582	3738	46	53	547	3626	50
15.	78	839	8620	42	51	622	1787	45	48	490	1524	52
16.	108	828	7575	42	64	585	1715	46	50	514	1568	50
17.	86	785	5638	45	58	528	1595	48	45	478	1547	54
18.	132	950	10820	42	97	760	10110	44	105	786	9150	45
19.	83	675	4430	48	38	445	980	54	42	460	920	58
20.	95	746	4547	46	65	548	1670	48	50	576	1690	55
21.	86	739	5675	44	68	587	1758	46	57	592	1740	48
22.	118	873	6739	42	73	756	1879	45	54	568	1560	48

daily life, functional impairment and significant improvement in arm functions.

There also was stabilization of the principal blood parameters as early as three months after the first administration of stem cells: first of all, CPK level decreased from 7946 to 1170 U/I, LDH — from 750 to 510 U/I, ALT and ACT also decreased.

After second administration of stem cells, CPK level decreased to 807 U/I, which is close to the upper reference value for this parameter, which means that it was possible to achieve remission of the disease and gain time for stabilization and body preparation for repeated administration of stem cells and fetal tissue extracts.

The patient re-

ported power increase in the lower extremities and more confident walking distances that were impossible to manage before the treatment. He had better use of the right arm, reported improved sleep, more active lifestyle and much higher energy level.

The patient is followed-up on regular basis and is following medical recommendations.

The above clinical case proves that multi-point administration of stem cells in accordance with the developed method to

Table 3

Patient's Results on MDFS Scale

Domain	Before treatment	3 m 10.03.17	6 m 09.06.17	9 m 07.09.17	12 m 15.12.17	15 m 16.03.18
Mobility	14	16	23	23	20	18
Basic activities of daily life	6	8	8	9	9	8
Arm function	9	13	13	16	16	14
Functional impairment	25	26	28	28	27	27
Общий балл	54	63	72	76	72	67

DMD patients results in muscle activity improvement. The results can be explained by the fact that stem cells isolated from fetal muscles are a source of myocytes restoring impaired or lost functions.

Exact mechanisms of stem cell effects in DMD are not yet fully studied, but even nowadays we have a very powerful biological weapon inhibiting the progression of the disease and restoring muscle tissue, which gives big hope for longer life expectancy of the patients suffering from it.

Conclusions

1. The proposed method of fetal progenitor cell administration is an effective and promising therapeutic approach in DMD.
2. Administration of stem cells directly into the affected muscles results in higher muscle tone, muscle bulk growth stimulation, muscle and general physical power increase, immune boosting, intellectual capacity and psycho-emotional improvement.

References

1. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; 39: 475–81
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2009; published online Nov 30. DOI: 10.1016/S1474-4422 (09)70271-6.
3. Johnson EW, Walter J. Zeiter Lecture: pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 4–7.
4. Davies KE, Nowak KJ. Molecular mechanisms of muscular dystrophies: old and new players. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 Oct; 7 (10): 762–73. Epub 2006 Sep 13.
5. Silversides CK, Webb GO, Harris VA et al. Effects of deflazacort on left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 769-772.
6. Morris P. Duchenne muscular dystrophy: a challenge for the anaesthetist. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 1-4.
7. Bushby K, Finke R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010 Jan; 9 (1): 77–93. doi: 10.1016/S14744422 (09)70271-6. Epub 2009 Nov 27.
8. Stem cell therapies for neuromuscular diseases, *Partridge TA, Acta Neurol Belg*. 2004 Dec; 104 (4): 141-7.
9. Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell*. 1988 Apr 22; 53 (2): 219–28.
10. Lue, Y. (2010). Muscular Dystrophy Functional Rating Scale (MDFRS) In: Registry of Outcome Measures.

*Впервые поступила в редакцию 02.09.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.895.4-02: 616.831-005.1]-07

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434428>

**СТРУКТУРА КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ
ИПОХОНДРИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ, ПЕРЕНЕСШИХ
СОСУДИСТЫЕ КАТАСТРОФЫ**

Чугунов В.В., Подлубный В.Л., Дёма И.С.

Запорожский государственный медицинский университет

**СТРУКТУРА КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ У
ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ІПОХОНДРИЧНОЇ
СИМПТОМАТИКИ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ СУДИННІ КАТАСТРОФИ**

Чугунов В.В., Подлубний В.Л., Дьома І.С.

Запорізький державний медичний університет

**STRUCTURE OF CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL
MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH VARIOUS VARIANTS OF
IPHOCHANDRIC SYMPTOMATICS WHO HAVE TRANSFERED
VASCULAR DISASTERS**

Chugunov VV, Podlubny VL, Dyoma IS

Zaporozhye State Medical University

Резюме (Summary)

С целью анализа различия в уровнях представленности психопатологических феноменов при различных вариантах ипохондрических состояний у пациентов, перенесших кардиоваскулярные катастрофы, было исследовано 100 пациентов, страдающих кардиоваскулярной патологией с проявлением ипохондрической симптоматики. В результате были выявлены общие психопатологические симптомы, для каждого из которых были установлены количественные и качественные показатели, свойственные тому или иному варианту ипохондрической симптоматики.

Ключевые слова: кардиоваскулярные катастрофы, ипохондрическая симптоматика, психопатологические симптомы.

З метою аналізу відмінності в рівнях представленості психопатологічних феноменів при різних варіантах іпохондричних станів у пацієнтів, які перенесли кардіоваскулярні катастрофи, було досліджено 100 пацієнтів, які страждають кардіоваскулярною патологією з проявом іпохондричної симптоматики. В результаті були виявлені загальні психопатологічні симптоми, для кожного з яких були встановлені кількісні та якісні показники, притаманні тому чи іншому варіанту іпохондричної симптоматики.

Ключові слова: кардіоваскулярні катастрофи, іпохондрична симптоматика, психопатологічні симптоми.

In order to analyze the differences in the levels of the representation of psychopathological phenomena in different variants of hypochondria in patients undergoing cardiovascular catastrophes, 100 patients with cardiovascular pathology with manifestation of hypochondriacal symptoms were examined. As a result, general psychopathological symptoms were established, for each of which the quantitative and qualitative indices characteristic of one or another variant of the hypochondriac symptomatology were established.

Key words: *cardiovascular catastrophes, hypochondriac symptomatology, psychopathological symptoms.*

Актуальность

Ипохондрическая симптоматика является одной из наиболее распространенных психопатологических следствий соматической патологии [2]. В том или ином виде она встречается во всех случаях соматического дистресса и, очевидно, является естественной транзиторной реакцией психики [4].

В настоящее время, всё более распространенным является консолидация ипохондрических симптомов и их дальнейшая эволюция вплоть до формирования расстройства клинического уровня [8]. Чрезвычайно остро стоит данная проблема в контексте сердечно-сосудистой патологии, в частности в рамках последствий так называемых «сосудистых катастроф» – инфаркте миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, ишемическом инсульте и прочих острых состояниях, сопровождающихся угрозой для жизни [6].

Важно то, что ипохондрические состояния, квалифицируемые в рамках единой классификационной рубрики, имеют значительную вариабельность как на уровне поведенческих манифестаций, так и на уровне интроспективного восприятия [7]. Как бы там ни было, ипохондрические состояния в чрезвычайной степени снижают качество жизни и лимитируют социальные взаимодействия пациентов [3].

В данном контексте очевидным становится необходимость разобраться в том, как именно, с позиции психогенеза, развиваются те или иные вари-

анты ипохондрических состояний в посткризисном периоде острых соматических состояний, сформировать их типологию и разработать специфические (типоспецифические) мишени, механизмы и форматы психологической и психотерапевтической помощи [1, 5].

Цель исследования – анализ различий в уровнях представленности психопатологических феноменов при различных вариантах ипохондрических состояний у пациентов, перенесших кардиоваскулярные катастрофы.

Материалы и методы

Контингент составили 100 лиц, страдающих кардиоваскулярной патологией с проявлениями ипохондрической симптоматики, перенесших кардиоваскулярные катастрофы (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии). Больные были разделены на группы по признаку варианта ипохондрических симптомов.

Первая группа (Г1) - 48 лиц, имевших внутренне детерминированный характер ипохондрических симптомов – первичную ипохондрию (эгосинтонный характер симптомов, самостоятельное ограничение активности, отсутствие внешнего локуса контроля за поведением).

Вторая группа (Г2) - 52 человека, имевших внешне детерминированный характер ипохондрических симптомов – вторичную ипохондрию (эгодистонный характер симптомов, внешнее ограничение активности, наличие внешнего

локуса контроля за поведением).

Основным методом исследования стал клинико-психопатологический, который был реализован с использованием подшкалы общей психопатологии PANSS. Использование данной методики имеет цель широкого сопоставления групп исследования, что призвано отразить различия в феноменологической структуре психопатологических нарушений не только на уровне ипохондрического расстройства, но и на уровне общего статуса личности.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты обеих групп прошли структурированное психодиагностическое интервью с использованием подшкалы общей психопатологии PANSS. Результаты представлены в табл. 1.

Интерпретативная часть

G1. Соматизация. В обеих группах уровни соматизации представлены на уровне сверхценных формаций (пациенты жалуются на необычные ощущения в кардиальной области, предчувствие появления таких состояний, общее недомогание, имеющее специфическую кардиоваскулярную причину, при этом, в случае разговора с врачом, имеется возможность временной коррекции представлений такого рода), то есть не достигают выраженности бредовых идей. Отсутствие достоверных различий в группах, указывает на корректность идентификации ипохондрического расстройства и подчеркивает проблему варибельности дополнительных характеристик таких состояний.

G2. Тревожность. У пациентов обеих групп уровни тревоги не демонстрируют существенных различий, достигая умеренного уровня.

Таблица 1

Сравнительная характеристика G1 и G2 в рамках структуры подшкалы общей психопатологии PANSS

Критерий	G1 (N = 48)	Достоверность различий (p)	G2 (N = 52)
G1. Соматизация	4,2 ± 0,6	p = 0,10	3,1 ± 0,3
G2. Тревожность	4,3 ± 0,5	p = 0,87	4,2 ± 0,4
G3. Чувство вины	2,1 ± 0,2	p < 0,01	5,2 ± 0,6
G4. Внутреннее напряжение	2,4 ± 0,3	p < 0,01	3,9 ± 0,3
G5. Манерность движений и поз	2,1 ± 0,4	p = 0,31	1,6 ± 0,2
G6. Депрессия	3,0 ± 0,6	p = 0,12	4,2 ± 0,5
G7. Двигательная заторможенность	1,8 ± 0,3	p = 0,58	1,6 ± 0,2
G8. Негативизм	2,1 ± 0,3	p < 0,01	4,3 ± 0,6
G9. Необычное содержание мышления	4,6 ± 0,4	p < 0,01	2,2 ± 0,3
G10. Дезориентировка	1,2 ± 0,2	p = 0,48	1,4 ± 0,2
G11. Снижение внимания	3,2 ± 0,4	p = 0,58	3,6 ± 0,6
G12. Нарушение суждений и критики	4,5 ± 0,5	p < 0,01	2,2 ± 0,3
G13. Волевые нарушения	3,0 ± 0,4	p = 0,40	3,6 ± 0,6
G14. Снижение контроля побуждений	1,4 ± 0,2	p = 0,18	2,0 ± 0,4
G15. Аутизация	3,5 ± 0,6	p = 0,05	2,2 ± 0,3
G16. Активная социальная изоляция	5,2 ± 0,5	p < 0,01	2,1 ± 0,4

рируют существенных различий, достигая умеренного уровня. Согласно данным психодиагностического интервью, причиной тревоги выступают как факторы текущего психосоматического дистресса (тревога как ответ на физические симптомы), так и факторы прогностического плана (тревога как ответ на неопределенность дальнейшего развития заболевания).

G3. Чувство вины. В G1 чувство вины и идеи самообвинения представлены на незначительном уровне,

в тоже время, в Г2, такие идеи имеют выраженный характер. Психодиагностическое интервью указывает на различия в отношении к ипохондрической симптоматики у пациентов разных групп, так в Г1, ипохондрические симптомы воспринимаются как естественное следствие перенесенной кардиоваскулярной катастрофы и вне зависимости от имеющихся искажений в поведении, понимаются исключительно в контексте необходимой заботы о собственном здоровье. В Г2, симптомы ипохондрии воспринимаются как психологическая проблема, нарушающая поведение, настроение и социальную коммуникацию, их причину пациенты склонны находить в собственной «слабости, трусости и несостоятельности перед лицом болезни».

Г4. Внутреннее напряжение. Данный феномен, также как и в предыдущем случае имеет существенные различия в выраженности в разных группах. В Г1, внутренне напряжение не достигает умеренных значений, в Г2, оно достигает умеренной выраженности. Данные психодиагностического интервью, как и в случае с феноменами самообвинения, указывают на различия в восприятии ипохондрических симптомов пациентами, в Г1, они представляются естественными — единственным возможным состоянием, потому не вызывают личностного неприятия и недостаточного критического отношения. В Г2, ипохондрическая симптоматика, напротив, воспринимается как чуждое состояние, дефект требующий коррекции.

Г5. Манерность движений и поз. В обеих группах данный феномен не выражен.

Г6. Депрессия. В обеих группах, феномены круга депрессии представлены на субклиническом уровне и не имеют существенных различий по количественным критериям. Результаты психодиагностического интервью демонстри-

рует некоторые качественные различия, относящиеся к причинам возникновения феноменов такого рода. В Г1, основной причиной снижения настроения выступает страх перед будущим, истощенность постоянным психосоматическим дистрессом, а также — невозможность получения «достаточно квалифицированной медицинской помощи». В Г2, что уже было отмечено, основным фактором влияющим на настроение и самоидентификацию пациентов стало осознание собственной психической аномальности и чуждости ипохондрических переживаний.

Г7. Двигательная заторможенность. В обеих группах данный феномен не выражен.

Г8. Негативизм. Феномены круга негативизма более выражены в Г2, где достигают умеренных значений, в Г1 же, данные феномены фактически не отмечаются. Данные психодиагностического интервью указывают на причину негативизма в Г2, которой, по-видимому, является демонстративная позиция сопротивления по отношению к ипохондрическим представлениям. Так, необходимость прохождения медицинского осмотра, попытка ограничения физической активности пациента и даже беспокойство за состояние его здоровья, воспринимаются им как потакание его страху перед заболеванием и вызывают противодействие.

Г9. Необычное содержание мышления. В Г1 феномены данной группы представлены в умеренной степени (эксцентричные идеи, подлежащие коррекции), в Г2, подобных феноменов не отмечается. Количественные данные по этому критерию входят в противоречие с критерием «G1. Соматизация», где сверхценные идеи были отмечены в равной степени у представителей обеих групп исследования. Тем не менее, при рассмотрении их содержания в рамках психодиагностического интер-

вью, получилось установить, что пациенты Г1 указывают, что имеют особенное, точное представление о природе их заболевания, могут предвидеть ухудшение состояния, пытаются навязать свою точку зрения окружающим. В Г2, пациенты хотя и предпринимают попытки установить причины изменений их состояния, не склонны утверждать, что имеют какие-либо дополнительные сведения или специфическую компетенцию.

G10. Дезориентировка. В обеих группах данный феномен не выражен.

G11. Снижение внимания. Феномены данного круга в равной степени выражены в обеих группах пациентов, где пребывают на умеренном уровне. Причиной их существования является болезненная сосредоточенность на проявлениях соматического заболевания, психосоматическом дистрессе и размышлениях о природе симптомов.

G12. Нарушение суждений и критики. В Г1 феномены данного круга выражены умеренно, в тоже время в Г2 таковых фактически не отмечается. Основным определяющим фактором тут является отсутствие понимания границы между соматическим заболеванием и его психологически-психопатологическим следствием в Г1 и присутствие такового в Г2.

G13. Волевые нарушения. Как в Г1, так и в Г2 волевая дисфункция отмечается на умеренном уровне, что объясняется искажением мотиваций под влиянием ипохондрических представлений. Пациенты заинтересованы в вопросах, касающихся собственного состояния, причин и прогноза их заболевания, при этом иные проблемы утрачивают в их глазах актуальность. Данный признак является общи для обеих групп пациентов.

G14. Снижение контроля побуждений. В обеих группах данный феномен

не выражен.

G15. Аутизация. Феномены данного круга преобладают в Г1, где достигают умеренного уровня, в Г2 подобного не отмечается. По данным психодиагностического интервью, причиной этому является диспропорция микросоциальной поддержки пациентов. В Г1, ипохондрические идеи пациента не находят понимания у окружающих, что вынуждает пациента искать ответы самостоятельно, формируя собственные, часто ошибочные представления. В Г2 — ипохондрические идеи становятся общей проблемой семьи, позволяя пациенту сохранять необходимый коммуникативный ареал.

G16. Активная социальная изоляция. Феномены данного круга преобладают в Г1, где достигают выраженного уровня, в Г2 подобного не отмечается. Пациенты Г1 указывают на агорафобические переживания как основную причину ограничения социальных контактов, что вызывает выраженные поведенческие нарушения в качестве реакции.

Выводы

1. В исследовании установлены общие психопатологические симптомы, свойственные пациентам, перенесшим кардиоваскулярные катастрофы с различными вариантами ипохондрических нарушений — «первичным» (инициальной, эгосинтонной, внутренне мотивированной ипохондрии) и «вторичным» (отсроченной, эгодистонной, внешне мотивированной ипохондрии).
2. Для каждого психопатологического симптома установлены количественные (полученные путем использования подшкалы общей психопатологии PANSS) и качественные (полученные путем психодиагностического интервью) показатели, свойственные тому или иному варианту ипохондрической симптоматики.

Литература

1. Бескова Д. А., Волель Б. А. Клинико-психологическая характеристика ипо-

- хондрических развитий у больных с кардиологической и онкологической патологией // Психические расстройства в общей медицине. 2008. № 2. С. 26–33.
2. Дроздецкий С. И., Кучин К. В., Макаров - В. Н. Артериальная гипертония и качество жизни (тревога, депрессия, когнития) // Медицинский альманах. 2011. № 3. С. 48–50.
 3. Лысова Т. А., Ениколопов С. Н., Волель Б. А. и др. Психологическая структура невротической ипохондрии при ишемической болезни сердца // Психические расстройства в общей медицине. 2015. № 2–3. С. 21–30.
 4. Оленская Т. Л., Губарев Ю. Д., Яценко Е. А. Возможность прогнозирования развития тревожно-депрессивного синдрома у пациентов с артериальной гипертонией старших возрастных групп // Фундаментальные исследования. 2015. № 1. С. 127–131.
 5. Самушия М. А. Пограничные психические расстройства в пред- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования (обзор литературы) / Психические расстройства в общей медицине. 2007. № 1. С. 28–33.
 6. Смудевич А. Б., Овчаренко С. И., Волель Б. А. и др. Психические расстройства у больных с легочной патологией. Психические расстройства в общей медицине. 2015. №2-3. С. 4–20.
 7. van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H. [et al.] Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis // Int. J. Geriatric Psychiatry. 2007. Vol. 22 (7). P. 613–626.

References

1. Beskova DA, Volele BA Clinical and psychological characteristics of hypochondriacal development in patients with cardiac and oncologic pathology // Mental disorders in general medicine.- 2008.- № 2.- P. 26-33.
2. Drozdetsky SI, Kuchin KV, Makarov VN Arterial hypertension and quality of life (anxiety, depression, cognition) // Medical almanac.- 2011.- № 3.- P. 48-50.
3. Lysova TA, Enikolopov SN, Volel BA, etc. Psychological structure of neurotic hypochondria in ischemic heart disease / / Mental disorders in general medicine. - 2015. — № 2-3. — P. 21-30.
4. Olenskaya TL, Gubarev Yu. D., Yatsenko EA Possibility of predicting the development of anxiety-depressive syndrome in patients with arterial hypertension of older age groups // Fundamental research. -2015.- N. 1.- P. 127-131.
5. Samushia MA Frontier mental disorders in pre- and postoperative periods of aortocoronary shunting (literature review) // Mental disorders in general medicine.- 2007.- № 1.- P. 28-33.
6. Smulevich AB, Ovcharenko SI, Volel BA, etc. Mental disorders in patients with pulmonary pathology// Mental disorders in general medicine. — 2015. -№ 2-3.- P. 4-20.
7. van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H. [et al.] Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis // Int. J. Geriatric Psychiatry. 2007. Vol. 22 (7). P. 613–626.

*Впервые поступила в редакцию 15.08.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.33-008.17-085.327 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434309>

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ

**Драгомирецька Н.В.^{1,2}, Заболотна І.Б.^{1,2}, Михайленко В.Л.²,
Калініченко М.В.¹**

¹ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»,

²Одеський Національний медичний університет

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Драгомирецкая Н.В.^{1,2}, Заболотна И.Б.^{1,2}, Михайленко В.Л.²,
Калиниченко М.В.¹**

¹ ДУ «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины»,

² Одесский Национальный медицинский университет

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF MINERAL WATERS IN THE COMPLEX THERAPY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

**Dragomiretskaya N.V.^{1,2}, Zabolotna I.B.^{1,2}, Mikhailenko V.L.²,
Kalinichenko M.V.¹**

¹ State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Health Center of the Ministry of Health of Ukraine"

² Odessa National Medical University

75

Резюме (Summary)

У статті наведено власні спостереження щодо використання високомінералізованої сульфатно-гідрокарбонатної натрієво-магнієвої мінеральної води (МВ) «Донат Mg» в комплексній терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Доведено ефективність її курсового використання при різних типах рефлюктату, при позитивному впливі на супутню патологію органів травлення.

Ключові слова: мінеральна вода, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, патологія органів травлення

В статье приведены собственные наблюдения по использованию высокоминерализированной сульфатно-гидрокарбонатно-натриево-магниевой минеральной воды (МВ) «Донат Mg» в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Доказана эффективность ее курсового использования при различных типах рефлюктата, при положительном влиянии на сопутствующую патологию органов пищеварения.

Ключевые слова: минеральная вода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патология органов пищеварения

The article presents its own observations on the use of highly mineralized sulfate-hydrocarbonate sodium-magnesium mineral water (MW) "Donat Mg" in the complex therapy of gastroesophageal reflux disease. The effectiveness of its course use in various types of reflux, with a positive effect on the concomitant pathology of the digestive system

Key words: *mineral water, gastroesophageal reflux disease, pathology of digestive organs*

Успіхи лікування пацієнтів з гастро-езофагеальної рефлюксної хворобою (ГЕРХ) на сьогодні більшою мірою стосуються її варіанту, асоційованого з гастро-езофагеальним рефлюксом, і поки не настільки очевидні при наявності дуоденогастро-езофагеального рефлюксу (ДГЕР) [1-3]. Механізм ураження стравоходу при ДГЕР пов'язаний як з безпосереднім впливом жовчних кислот, лізолецитіна і панкреатичних ферментів на епітелій слизової оболонки стравоходу (СОС), так і зі здатністю жовчних кислот взаємодіяти з мускариновими рецепторами гладких м'язових клітин і викликати їх функціональні порушення, що призводить до порушення моторики стравоходу і уповільнення стравохідного кліренсу [4-6].

ГЕРХ рідко призводить до смерті, але значно знижує якість життя і асоціюється з високою захворюваністю і серйозними ускладненнями, такими як виразка стравоходу, виразкова стриктура, стравохід Барретта, і розглядається сьогодні як одна з провідних причин аденокарциноми стравоходу (АКП) [9].

Незважаючи на сучасні досягнення діагностики та лікування ГЕРХ, в даний час серед найбільш актуальних питань залишається забезпечення ефективності терапії у пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ, у яких зазначено прогресування захворювання з ростом прогностично несприятливих ускладнень незважаючи на лікування [7,8,10].

Останнім часом клініко-патогенетичні аспекти різних форм ГЕРХ (в тому числі ГЕРХ, рефрактерної до терапії, що проводиться) розглядаються на тканинному, клітинному і молекулярному

рівнях, враховуючи дані про запальні зміни і пошкодженнях слизової оболонки стравоходу в залежності від характеру рефлюктата з урахуванням аналізу експресії медіаторів запалення та їх потенційних клітинних джерел [9].

Передбачається, що клінічна симптоматика та запальні зміни слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ можуть бути обумовлені впливом різних типів рефлюктата (кислого, жовчного і змішаного) і подальшою зміною слизової оболонки стравоходу. Ці дані в деякій мірі пояснюють резистентність до лікування при застосуванні тільки групи інгібіторів протонної помпи (ІПП), які, згідно з клінічними рекомендаціями, складають основу терапії ГЕРХ [5, 6, 11].

Встановлено, що склад рефлюктата може визначатися вмістом шлунку (пепсин, соляна кислота, компоненти їжі), а також дуоденального вмісту (жовч, бікарбонат і ферменти підшлункової залози). Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать про наявність ефекту синергізму в індукції ушкоджень стравоходу між кислотним і дуоденогастрального рефлюксом [3,10]. Встановлено, що рефлюкс жовчі (жовчних кислот) посилює пошкодження слизової оболонки стравоходу, викликані кислотним рефлюктом, і провокує запальні процеси в слизовій оболонці стравоходу, а також викликає розвиток резистентності до ІПП, що проявляється збереженням симптомів ГЕРХ за відсутності експозиції кислоти в стравоході [7]. Незважаючи на те що ІПП можуть знижувати вираженість як гастро-езофагеального, так і дуоденогастрального рефлюксу шляхом зменшення обсягу

закидається рідини, призначення цих препаратів не завжди забезпечує достатню дію на причину захворювання.

Наявні відомості обґрунтовують необхідність подальших досліджень з вивчення особливостей лікування пацієнтів з ГЕРХ залежно від фізико-хімічних властивостей рефлюктата.

Явища ДГЕР в основному спостерігаються при патологічних станах біліарного тракту, що супроводжуються моторно-тонічними розладами зони антродуоденального переходу, зокрема у хворих на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ), дисфункцією жовчного міхура і сфінтера Одді, жовчно-кам'яну хворобу (ЖКХ) [2, 7, 8].

Основою терапії ГЕРХ є використання антисекреторних препаратів. Найбільш сучасними і ефективними на сьогоднішній день, згідно Генвальського консенсусу, є препарати групи ІПП, які призначаються в стандартних дозах.

Між тим, почасти має місце відчутність відповіді на терапію не тільки стандартними, але і подвоєними дозами ІПП, тобто рефрактерна ГЕРХ. Однак, підвищення ефективності лікування ГЕРХ кислотосупресивними препаратами за рахунок збільшення дозування препарату і тривалості терапії призводить до розвитку небажаних явищ, які обумовлені тривалою кислотосупресією [2].

Протягом тривалого часу в якості основних причин рефрактерної течії ГЕРХ розглядали: недостатню сумлінність хворих при лікуванні (недотримання режиму харчування і своєчасний прийом ІПП), наявність «нічних кислотних проривів» та здатність цитохрому Р 450 метаболізувати ІПП [2].

В даний час, за даними ряду авторів [9], з'ясовано, що тривала кислотосупресивна терапія не усуває порушення моторно-евакуаторної функції органів езофагогастроудуоденальної і жовчовивідної систем, гіперсенситивність стравоходу і шкідливу, цитоток-

сичну дію на слизову оболонку стравоходу компонентів рефлюктата.

Таким чином, склад рефлюктату грає важливу роль в прогресуванні ГЕРХ і розвитку його ускладнень.

Недостатня ефективність антисекреторних препаратів у пацієнтів з симптомами ГЕРХ також пов'язана з порушенням очищення («кліренсу») стравоходу від агресивних складових рефлюктату, збільшенням тривалості його негативного впливу на стравохід, збільшенням часу розслаблення НСС [2,3]. Крім того, самі ІПП можуть послаблювати моторику шлунку і уповільнювати його випорожнення [4].

Таким чином, на сьогоднішній день, ГЕРХ слід розглядати, як захворювання зі складним, багатокомпонентним патогенезом, яке часто поєднується з різноманітною коморбідною патологією (стеатоз печінки, хронічний панкреатит, хронічний холецистит, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця та інш.), внаслідок чого лікування пацієнтів на ГЕРХ має бути комплексним і індивідуалізованим.

Вищенаведене стимулює пошук нових немедикаментозних технологій лікування ГЕРХ, спрямованих на підвищення ефективності лікування основного і супутнього захворювання, зниження дози і часу прийому медикаментів, за рахунок чого зменшується кількість можливих побічних ефектів.

Виходячи з розуміння етіопатогенетичних механізмів розвитку і прогресування ГЕРХ, запропоновано розробку комплексного лікування з використанням мінеральних вод, що спрямовано на зменшення рецидивів хвороби, нормалізацію кислотоутворюючої функції шлунка, відновленню функціонального стану гепатопанкреатобіліарної системи. Це буде сприяти підвищенню ефективності лікування хворих, зменшенню дози кислотосупресивних препаратів, попередженню прогресування запально-ерозив-

них процесів у стравоході, канцеропревенції і, таким чином, підвищенню їх якості життя.

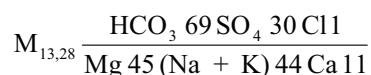
Мета роботи — вивчити ефективність комплексного лікування хворих на ГЕРХ із супутніми захворюваннями органів травлення (хронічний холецистит, неалкогольна жирова хвороба печінки) із застосуванням високомінералізованої сульфатно-гідрокарбонатної натрієво-магнієвої води.

Клінічне спостереження проводилося за 60 хворими на ГЕРХ (неерозивна форма) із супутньою патологією органів травлення.

Контрольна група (I група) була представлена 30 пацієнтами, яким призначали базисний комплекс лікування — дієтичне харчування та препарати групи ІПП у стандартному дозуванні: пантопрозол по 40 мг вранці за 30 min до їжі впродовж 30 днів.

Пацієнтам II групи додатково до базисної терапії призначали внутрішній курсовий прийом високомінералізованої сульфатно-гідрокарбонатної натрієво-магнієвої води «Донат Mg». Час прийому води визначався кислотоутворюючою функцією шлунку: за 30 min — 45 min — 60 min до прийому їжі, кількість води призначалася з розрахунку 1 % від маси тіла на один прийом (тобто від 150 ml до 230 ml на прийом). Курс лікування становив від 21 до 24 днів.

Хімічна формула високомінералізованої сульфатно-гідрокарбонатної натрієво-магнієвої води «Донат Mg» наступна:



Результати клінічних та лабораторних досліджень оброблялися загальноприйнятими засобами варіаційної статистики, розраховували середні абсолютні та відносні величини, їх помилки, критерій певності Фішера-Ст'юдента (дос-

товірними вважали зрушення, що знаходилися в межах ймовірності по таблицях Ст'юдента — менш 0,05, більш 0,05 — вважалися ті, що мають тенденцію до вірогідності, а більш 0,1 — практично без змін).

Методи дослідження — інформаційно-статистичний, анамнестичний, клінічний, параклінічні методи (загальноклінічні, біохімічні, ендоскопічні, ультрасонографічні дослідження органів травлення).

Результати та їх обговорення

До лікування більшість пацієнтів скаржилися на класичні симптоми ГЕРХ — печію (78,33 %), гіркоту у роті (48,33 %), регургітацію кислого/гіркого вмісту (35,0 %), відриг (30,0 %). Позастравохідні прояви ГЕРХ характеризувалися явищами галітозу (41,66 %), рецидивуючим стоматитом (15,0 %), кашлем (23,33 %).

При об'єктивному огляді виявлялися болючість при пальпації правого підребер'я та т.Кера (36,66 %) та лівого підребер'я (33,33 %), що пов'язано з супутньою патологією.

Ендоскопічно за даними езофагогастродуоденофіброскопії (ЕГДФС) ознаки неатрофічного гастриту та дуоденіту спостерігалися у 83,61 % хворих, дуоденогастральний рефлюкс — у 100,00 % пацієнтів, дуоденогастроезофагеальний рефлюкс — у 31,66 % випадків.

При оцінці рівня рН у шлунку натще гіперацидність зафіксована лише у 18,33 % випадків, нормацидність у 20,0 % спостережень, в решті хворих (61,67 %) спостерігалася гіпоацидність у середньому ($3,82 \pm 0,17$) од., що розцінено нами як прояв дуоденогастрального рефлюксу.

У хворих на супутню НАЖХП спостерігалася порушення пігментного обміну у вигляді підвищення рівня загального білірубину у середньому до ($24,33 \pm 2,45$) мкмоль/л, лужної фосфатази та

ГГТП до 1,5 N, порушення ліпідного обміну.

Проведене лікування із додатковим використанням мінеральної води супроводжувалося поліпшенням клінічної картини перебігу основного та супутніх захворювань, коли в більшості випадків (73,33 %) спостерігалось зникнення скарг на стравохідні та позастравохідні симптоми GERX, що підтверджувалося даними об'єктивного огляду.

При ендоскопічному дослідженні наприкінці лікування у хворих основної групи спостерігалась відсутність дуоденогастроєзофагеального рефлюксу у 72,73 % пацієнтів, а дуоденогастрального рефлюксу — у 36,66 % випадків. Натомість, у групі контролю дуоденогастральний рефлюкс зберігався у всіх пацієнтів, а явища дуоденогастроєзофагеального рефлюксу були відсутні лише у 2 з 8 хворих.

Вимірювання кислотоутворюючої функції шлунку в основній групі продемонструвало зниження базальної кислотопродукції у хворих з вихідною гіперацидністю та нормацидністю у середньому до $(5,37 \pm 0,54)$ од. при відсутності дуоденогастрального рефлюксу, у пацієнтів з залишковими явищами ДГР значення рН у середньому становили $(6,02 \pm 0,29)$ од. У групі контролю значенням рН відповідали значенням гіпоацидності вираженої при зберіганні порушень антродуоденальної моторики.

Паралельно у хворих на супутню НАЖХП в основній групі спостерігалось відновлення функціонального стану печінки у вигляді нормалізації рівня загального білірубину ($p < 0,05$), зменшення концентрації ЛФ та ГГТП, вірогідного зменшення загального холестерину та ЛПНЩ ($p < 0,05$).

Таким чином, комплексне лікування із застосуванням стандартної медикаментозної терапії GERX та високомінералізованої сульфатно-гідрокарбонатної

натрієво-магнієвої мінеральної води «Донат Mg» сприяє поліпшенню клінічного перебігу GERX та супутньої гепатобілярної патології, в тому числі при різних типах рефлюктату, відновленню антродуоденальної та дуоденоєюнальної пропульсивної моторики, більш ефективному зниженню базального кислотоутворення, відновленню функціонального стану гепатобілярної системи.

Література

1. Бабак О. Я. Желчный рефлюкс: методы патогенетической терапии // Здоров'я України (медичний портал). — 2015. — № 3.
2. Буеверов А. О. Дуоденогастроєзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита / А. О. Буеверов, Т. Л. Лапина // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 1 — 5.
3. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов [и др.]. — М., 2014. — 23 с.
4. Ткач С. М. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте / С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю.Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія — 2013. — № 4. — С. 118 — 128.
5. Choung R. S. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? / R. S. Choung, G. R. Locke, C. D. Schleck [et al.] // Neurogastroenterol Motil. — 2012 Mar. — Vol. 24 (3). — P. 229 — 234, P. 106.
6. El-Serag H.B. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review / H. B. El-Serag, S. Sweet, C. C. Winchester, J. Dent // Gut. — 2014 Jun. — Vol. 63 (6). — P. 871 — 880.
7. Gerson L.B., Kahrilas P.J., Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms / L. B. Gerson, P. J. Kahrilas, R. Fass // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2011 Oct. — Vol. 9 (10). — P. 824 — 833.
8. Hampson F. C. Alginate-antacid combinations: raft formation and gastric retention studies / F. C. Hampson, I. G. Jolliffe, A. Bakhtyari [et al.] // Drug Dev

- Ind Pharm. — 2010 May. — Vol. 36 (5). — P. 614 — 623.
9. Katz P. O. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease / P. O. Katz, L. B. Gerson, M. F. Vela // Am J Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 308 — 328.
 10. Noh Y. W. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria / Y. W. Noh, H-K. Jung, S-E. Kim, S-A. Jung // J Neurogastroenterol Motil. — 2010 Apr. — Vol. 16 (2). — P. 148 — 156.
 11. Ohara S. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan / S. Ohara, T. Kawano, M. Kusano, T. Kouzu // J Gastroenterol. — 2011 May. — Vol. 46 (5). — P. 603 — 611.
- Schleck [et al.] // Neurogastroenterol Motil. — 2012 Mar. — Vol. 24 (3). — P. 229 — 234, P. 106.
6. El-Serag H.B. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review / H. B. El-Serag, S. Sweet, C. C. Winchester, J. Dent // Gut. — 2014 Jun. — Vol. 63 (6). — P. 871 — 880.
 7. Gerson L.B., Kahrilas P.J., Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms / L. B. Gerson, P. J. Kahrilas, R. Fass // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2011 Oct. — Vol. 9 (10). — P. 824 — 833.
 8. Hampson F. C. Alginate-antacid combinations: raft formation and gastric retention studies / F. C. Hampson, I. G. Jolliffe, A. Bakhtyari [et al.] // Drug Dev Ind Pharm. — 2010 May. — Vol. 36 (5). — P. 614 — 623.
 9. Katz P. O. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease / P. O. Katz, L. B. Gerson, M. F. Vela // Am J Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 308 — 328.
 10. Noh Y. W. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria / Y. W. Noh, H-K. Jung, S-E. Kim, S-A. Jung // J Neurogastroenterol Motil. — 2010 Apr. — Vol. 16 (2). — P. 148 — 156.
 11. Ohara S. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan / S. Ohara, T. Kawano, M. Kusano, T. Kouzu // J Gastroenterol. — 2011 May. — Vol. 46 (5). — P. 603 — 611.

References

1. Babak O. Ya. Bile reflux: methods of pathogenetic therapy // Health of Ukraine (medical portal). — 2015. — No. 3.
2. Bueverov AO Duodenogastroesophageal reflux as a cause of reflux esophagitis / AO Bueverov, TL Lapina // Pharmateka. — 2006. — No. 1. — P. 1 — 5.
3. Gastroesophageal reflux disease. Clinical recommendations. / VT Ivashkin, IV Maev, AS Trukhmanov [and others]. — M., 2014. — 23 p.
4. Tkach SM Biological effects of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract / SM Tkach, KS Puchkov, Yu.G. Kuzenko // Giacronoterolgia is waiting for you — 2013.- № 4. — P. 118 — 128.
5. Choung R. S. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? / R. S. Choung, G. R. Locke, C. D.

*Впервые поступила в редакцию 25.08.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 618.177-089.888.11: 618.14.145-007.61
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434394>

ЗМІНИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФІЛЮ ІМПЛАНТАЦІЇ У ЖІНОК В ЦИКЛАХ ЗАПЛІДНЕННЯ *IN VITRO* У РАЗІ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ

Носенко¹ О.М., Айзятупова² Д.Р.

¹Одеський національний медичний університет;

²Донецький національний медичний університет, м. Лиман

ИЗМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ У ЖЕНЩИН В ЦИКЛАХ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ *IN VITRO* ПРИ РАЗВИТИИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Носенко¹ Е.Н., Айзятупова² Д.Р.

¹ Одесский национальный медицинский университет;

² Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман

CHANGES OF THE MOLECULAR PROFILE OF IMPLANTATION IN WOMEN IN THE CYCLES OF *IN VITRO* FERTILIZATION IN THE DEVELOPMENT OF OVARIAN HYPERSTEMULATION SYNDROME

Nosenko¹ O.M., Aizyatulova² D.R.

¹ Odessa National Medical University;

² Donetsk National Medical University, Lyman city

Резюме (Summary)

У статті приведені дані визначення молекулярного профілю факторів імплантації в ендометрії жінок із заплідненням *in vitro*, ускладненим синдромом гіперстимуляції яєчників (СГСЯ). Встановлено, що морфофункціональний стан ендометрія у разі СГСЯ супроводжується статистично значимими змінами експресії НОХА-10, гр130, інтерлейкіну-6 (IL-6), його рецептору sIL-6R, судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF), лейкоїмія інгібуючого фактору (LIF) та його рецептору LIFR на тлі відсутності різниці експресії $\alpha V\beta 3$ -інтегринів. Виявлені зміни молекулярного профілю факторів імплантації у разі СГСЯ свідчать за доцільність сегментації циклу запліднення *in vitro* та проведення підготовки ендометрія до переносу вітрифікованих/відігрітих ембріонів у наступних менструальних циклах.

Ключові слова: запліднення *in vitro*, синдром гіперстимуляції яєчників, імплантація, фактори імплантації, імуногістохімія.

В статье приведены данные определения молекулярного профиля факторов имплантации в эндометрии женщин с оплодотворением *in vitro*, осложненным синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ). Установлено, что морфофункциональное состояние эндометрия при СГЯ сопровождается статистически значимыми изменениями экспрессии НОХА-10, гр130, интерлейкина-6 (IL-6), его рецептора sIL-6R, сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), лейкоцимии ингибирующего фактора (LIF) и его рецептора LIFR на фоне отсутствия разницы в экспрессии $\alpha V\beta 3$ -интегринов. Выявленные изменения молекулярного профиля факторов импланта-

ции в случае развития СГЯ свидетельствуют о целесообразности сегментации циклов оплодотворения *in vitro* и проведения подготовки эндометрия к переносу витрифицированных/отогретых эмбрионов в последующих менструальных циклах.

Ключевые слова: оплодотворение *in vitro*, синдром гиперстимуляции яичников, имплантация, факторы имплантации, иммуногистохимия.

The data of the determination of the molecular profile of the factors of implantation in the endometrium of women with *in vitro* fertilization complicated by the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) are presented. It has been established that the morphofunctional state of the endometrium in OHSS is accompanied by statistically significant changes in the expression of HOXA-10, gp130, interleukin-6 (IL-6), its receptor — sIL-6R, vascular endothelial growth factor (VEGF), induction leukemia factor (LIF) and its receptor LIFR on the background of no difference in the expression of $\alpha V\beta 3$ integrins. The revealed changes in the molecular profile of the implantation factors in the case of the development of the OHSS testify to the advisability of segmentation of the *in vitro* fertilization cycles and the preparation of the endometrium for the transfer of vitrified / warmed embryos in subsequent menstrual cycles.

Key words: *in vitro* fertilization, ovarian hyperstimulation syndrome, implantation, implantation factors, immunohistochemistry.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) є найважливішим потенційно небезпечним для життя жінок ятрогенним ускладненням контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) при заплідненні *in vitro* [2, 11]. Для повної профілактики СГСЯ у групах ризику рекомендується вітрифікація всіх ембріонів, сегментація циклу запліднення *in vitro* і трансфер вітрифікованих/розморожених ембріонів у наступних циклах [7, 13, 16].

Більшість дослідників сходяться на тому, що при перенесенні морфологічно якісних вітрифікованих/розморожених ембріонів однією зі значних причин невдач циклів запліднення *in vitro* є порушення рецептивності ендометрія [18]. Показано, що КОС змінює профілі експресії генів в ендометрії при дослідженні як моделей тварин, так і людей. Була виявлена різниця в експресії понад 200 генів, включаючи гени, що регулюють ангиогенез і ранню імплантацію [19]. У доступній літературі є поодинокі роботи, присвячені оцінці стану морфофункціонального ендометрія у жінок з СГСЯ, що потребує проведення подальших досліджень.

Метою дослідження стало визначення молекулярного профілю факторів імплантації в ендометрії жінок із заплідненням *in vitro*, ускладненим синдромом гіперстимуляції яєчників.

Матеріал і методи

Вивчено морфофункціональний стан ендометрія у період передбачуваного вікна імплантації у жінок з раннім СГСЯ (n = 78) в циклі штучного запліднення *in vitro* порівняно із жінками групи КІ без СГСЯ в циклі штучного запліднення *in vitro* (n = 30) і здоровим фертильним контролем групи КІІ (n = 30).

Гістологічне та імуногістохімічне (ІГХ) дослідження біоптатів ендометрія у жінок групи СГСЯ, КІ і КІІ проводили після отримання інформованої згоди на забір ендометрія в день передбачуваного переносу ембріонів у свіжому циклі КОС. Біопсію ендометрія проводили під ультразвуковим контролем з області дна матки за допомогою аспіраційної пайпель-кюретки Pipelle de Cornier Laboratoire S.C.D., Франція). Вивчали експресію HOXA-10, VEGF, LIF, IL-6R і LIFR, gp130, $\alpha V\beta 3$ -інтегринів на депара-

фінізованих | і дегідратованих | зрізах авідин-біотин-пероксидазним методом за стандартною методикою.

Імунозабарвлення НОХА-10 виконували за допомогою моноклональних антитіл (МАТ) проти НОХА10 (sc-17159, Santa Cruz Biotechnology, США); VEGF — з МАТ проти людського VEGF (Clone VG1, code No. M727329, DakoCytomation, Данія); LIF — мишачих МАТ проти LIF (J-14F. SC-80159, Santa Cruz Biotechnology Inc., США); IL-6 — кролячих антитіл проти IL-6 (code No CXH1-066LS, Cambridge Bioscience, Великобританія); IL-6R — кролячих антитіл проти IL-6R (catalog No sc-661; Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, США); LIFR — кролячих поліклональних антитіл (ПАТ) проти IL-6R (catalog No sc-661, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, США); gp130 — козячих ПАТ проти gp130 (BAF 228, R&D Systems); $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ -інтегринів — мишачих МАТ проти людських $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ -інтегринів (clone LM609, Chemicon®, США, розведення 1: 200). У кожному випадку негативний контроль проводився за відсутності інкубації з основним специфічним антитілом.

При оцінці ендометріальної експресії досліджуваних цитокінів підраховували позитивно забарвлені клітини у трьох полях зору і розраховували відсоток позитивних клітин по відношенню не менше, ніж у 1000 клітинних елементів строми або залоз. При кількісній оцінці використовували формулу $H\text{-SCORE} = \sum P_i (i + 1)$, де інтенсивність імунозабарвлення мала значення 0, 1, 2 або 3 (жоден, слабкий, помірний, сильний), і P_i — відсоток забарвлених ядер для кожної інтенсивності.

Мікроскопію препаратів і усі морфометричні дослідження проводили на дослідницькому мікроскопі Olympus AX70 Provis (Olympus, Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) згідно з рекомендаціями виробника програм-

ного забезпечення.

Обробку та аналіз даних статистичної інформації проводили з використанням програмного комплексу IBM SPSS Statistics 22 (Statistical Package for the Social Science).

Результати та їх обговорення

Представник сімейства гомеобоксних генів НОХА-10 експресується в ядрах епітелію залоз і строми ендометрія; саме в період «вікна імплантації» його експресія значно зростає і залишається підвищеною до кінця менструального циклу. Він кодує транскрипційні фактори, істотні для рецептивності ендометрія та імплантації ембріона. Описано близько 40 генів, регульованих НОХА-10 [6]. Оцінка молекулярного імплантаційного профілю ендометрія показала, що стромальна експресія НОХА-10 у нашому дослідженні була значимо більш виражена, ніж залозиста, як при заплідненні *in vitro*, ускладненому СГСЯ (в 2,53 раза), так і при заплідненні *in vitro* без СГСЯ (в 2,01), так і в групі умовно здорових фертильних жінок (в 2,66). Відмічали значиме зниження НОХА-10 в групі з СГСЯ в залозах і строми порівняно з групою КІ в 1,32 і в 1,05 раза ($171,15 \pm 4,53$ проти $226,44 \pm 8,83$ % ($p < 0,01$) і $431,47 \pm 10,16$ проти $452,71 \pm 16,55$ % ($p > 0,05$)) і з групою КІІ — в 1,49 і в 1,57 раза ($171,15 \pm 4,53$ проти $254,25 \pm 6,39$ % ($p < 0,01$) і $431,47 \pm 10,16$ проти $679,00 \pm 11,77$ % ($p < 0,01$)).

LIF, за даними більшості дослідників, один з ключових паракринних маркерів, що регулює безліч процесів до і під час імплантації бластоцисти. LIF активує децидуалізацію строми за рахунок підвищення продукції цитокінів і простагландинів, збільшує експресію генів, залучених в трансформацію ендометрія в рецептивний стан, регулює ріст і розвиток ембріона, стимулює диференціацію трофобласта, бере участь у залученні імунних клітин до місця імплантації,

забезпечує взаємодію клітин трофобласта з ендометрієм за допомогою піноподій і молекул адгезії, грає важливу роль в інвазії ембріона [14]. LIF має властивості прозапального та гемопоетичного цитокіна і частково дублює біологічні властивості IL-6, IL-11, онкостатина M внаслідок наявності з даними цитокінами загального мембранного рецептора gp130. Експресується LIF в залозистому епітелії і стромі протягом усього менструального циклу, досягаючи максимуму в середню фазу секреції і залишається відносно високим майже до кінця менструального циклу [8]. Виявлено зниження експресії LIF в ендометрії у пацієнок з безпліддям неясного генезу і звичною недостатністю імплантації в порівнянні з помірною експресією в проліферативну фазу і високою в секреторну у фертильних жінок [20]. Повідомляється, що у жінок з безпліддям з вираженою експресією LIF в середині лютеїнової фази шанси на досягнення вагітності були в 6 разів вище, ніж у пацієнок зі зниженою експресією LIF [15].

У досліджуваних нами біоптатах ендометрія епітеліальні клітини були основним джерелом іммуноактивності LIF у пацієнок досліджуваних груп, іммунозабарвлення варіювало від слабкого до помірного. Іммуноактивність LIF також був виявлений в стромі ендометрія, зокрема в децидуалізованих стромальних клітинах, розташованих поблизу спіральних артеріол та ендотеліальних клітин. Відмічалось зниження експресії LIF у групі жінок з СГСЯ порівняно із здоровим контролем в 1,14 раза ($248,06 \pm 4,46$ проти $282,67 \pm 3,26$ % ($p < 0,01$)) і відсутність статистичної різниці з жінками групи KI ($248,06 \pm 4,46$ проти $261,66 \pm 7,17$ %).

LIFR також був локалізований в залозистому епітелії і в децидуалізованих клітинах стромі, інтенсивність його іммунозабарвлення була низька. Експресія LIFR була аналогічною з експресією LIF і

зниженою у осіб з СГСЯ порівняно із здоровим контролем в 1,14 раза ($228,09 \pm 3,94$ проти $256,97 \pm 2,96$ % ($p < 0,01$)) і не мала значимо статистичної різниці з особами групи KI ($228,09 \pm 3,94$ проти $235,73 \pm 6,46$ %).

Спостерігалось інтенсивне забарвлення gp130 в ендометрії у всіх досліджуваних жінок. Воно було інтенсивним як у поверхневому, так і у залозистому епітелії. Ендотеліальні клітини на кровеносних судинах також були чітко забарвлені. Під час очікуваного вікна імплантації в стромальних клітинах спостерігалось дуже слабке забарвлення gp130. Експресія gp130 в ендометрії в період очікуваного вікна імплантації в лікувальному циклі у пацієнок з СГСЯ ($309,26 \pm 5,27$ %) була зниженою порівняно з такою у пацієнок циклів запліднення *in vitro* без СГСЯ в 1,27 раза ($393,16 \pm 10,78$ %, $p < 0,01$) і фертильного контролю — у 2,52 ($780,30 \pm 13,92$ %, $p < 0,01$).

IL-6 являє собою багатофункціональний цитокін, який грає важливу роль в імунній відповіді, реакції гострої фази, кровотворенні і може проявляти як про-, так і протизапальні властивості [4]. Даний цитокін виконує важливу роль в регуляції процесів диференціювання та інвазії трофобласта і ремоделируванні маткових спіральних артерій. Дослідження останніх років показують, що зміна рівня IL-6 або його біологічної активності асоційована з ризиком спонтанного переривання вагітності [12]. Своєю дією IL-6 здійснює шляхом зв'язування з комплексом рецепторів, що складаються з двох мембранних білків IL-6R і gp130. У проведеному дослідженні іммунозабарвлення IL-6 та sIL-6R від слабкої до вираженої інтенсивності виявлено як у залозистому епітелії, так і в ізольованих клітинах стромі. Ендотеліальні судини кровеносних судин також забарвлювалися IL-6R. Експресія IL-6 в ендометрії у жінок з СГСЯ в період передбачувано-

го вікна імплантації була статистично значимо підвищеною порівняно з групою KI в 1,09 ($243,37 \pm 4,00$ проти $223,45 \pm 6,13$ %, $p < 0,01$) і з групою KII в 1,07 рази ($243,37 \pm 4,00$ проти $226,48 \pm 3,20$ %, $p < 0,01$). У протилежність цьому експресія sIL-6R була вірогідно зниженою відповідно в 1,33 і 2,00 рази ($148,20 \pm 2,52$ проти $197,36 \pm 5,19$ і $296,80 \pm 3,42$ %).

Безпосередній вплив на процес імплантації надають інтегрини –молекули сімейства трансмембранних глікопротеїнів, що складаються з нековалентно пов'язаних б- і в-субодиниць [1]. Оцінка експресії bV₃-інтегринів в досліджуваних зразках ендометрія в період очікуваного вікна імплантації не виявила різниці між їх H-SCORE в досліджуваних групах: у групі з СГСЯ H-SCORE bV₃-інтегринів дорівнював $278,78 \pm 3,28$ %, у групі K — $285,07 \pm 5,02$ і у групі KII — $287,83 \pm 3,53$ %.

Одним з ключових ангіогенних факторів, що відіграють важливу роль в розвитку фізіологічного та патологічного ангіогенезу в ендометрії є судинно-ендотеліальний фактор росту-A (VEGF-A). На ранніх стадіях імплантації VEGF-A бере участь в координації процесів диференціювання, міграції та інвазії трофобласта. У досліджуваних пацієнток групи СГСЯ на тлі набряку строми і розширення судин зареєстровано зниження продукції VEGF в стромальному компартменті ($45,90 \pm 0,61$ на 1 мм² площі зрізу) порівняно з групою KI і KII (відповідно — $48,95 \pm 0,74$ і $53,62 \pm 0,93$ на 1 мм² площі зрізу).

Іншими авторами також встановлено, що у пацієнток з недостатністю імплантації без органічної патології ендометрія виявлено зниження експресії VEGF-A в середню фазу секреції [9]. Виявлено достовірне зниження рівня VEGF-A в ендометрії у жінок з невдалими спробами запліднення *in vitro* [5]. Порушення ангіогенезу може бути при-

чиною порушення імплантації, циклічної трансформації ендометрія і мимовільних викиднів після штучного запліднення.

Таким чином, імплантація є багатоетапним процесом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які визначаються синхронністю розвитку ембріона та ендометрія [3]. Успішну імплантацію визначає комплекс структурно-функціональних характеристик ендометрія (генетичних, протеомних і морфологічних), що забезпечує рецептивність ендометрія [10, 17]. Різні молекули адгезії, цитокіни та фактори росту відіграють вирішальну роль в процесі імплантації бластоцисти. Проведене дослідження показало зміни молекулярного профілю факторів імплантації у разі СГСЯ, що свідчить на користь сегментації циклу у цьому випадку та потребує проведення підготовки ендометрія до переносу вітрифікованих/відігрітих ембріонів у наступних циклах.

Висновки

Зміни молекулярного профілю факторів імплантації у разі СГСЯ свідчать за доцільність сегментації циклу запліднення *in vitro* та проведення підготовки ендометрія до переносу вітрифікованих/відігрітих ембріонів у наступних циклах.

Література

1. Аганезов СС, Аганезова НВ, Мороцкая АВ, Пономаренко КЮ. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (3): 135–142. doi: 10.17816/JOWD663135-142.
2. Вітюк АД. Синдром гіперстимуляції яєчників: прогнозування та профілактика. Здоровье жнщины. 2016. 7 (113): 162–166.
3. Крылова ЮС, Кветной ИМ, Айламазян ЭК. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; (2): 63-74.
4. Носенко ОМ, Айзятупова ЕМ, Айзятупова ДР. Интерлейкин (IL)-6 як прогностич-

- ний маркер синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) при проведенні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015; 2 (Додаток 1): 13–14.
5. Ольховская МА. Комплексная оценка состояния эндометрия в программе ЭКО: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.01. Москва, 2007. 28 с.
 6. Шуршалина АВ, Демуря ТА. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». Акушерство и гинекология. 2011; 7-2: 9-13.
 7. Devroey P, Polyzos NP, Bockell C. An OHSS-free clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum. Reprod.* 2011; 10: 2593–2597.
 8. Franasiak JM, Holoch KJ, Yuan L, Schammel DP, Young SL, Lessey BA. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus бнв3 testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2014 Jun; 101 (6): 1724-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.
 9. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Irani S, Rosenwaks Z, Tal R. Vitamin D Decreases Serum VEGF Correlating with Clinical Improvement in Vitamin D-Deficient Women with PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2017 Mar 28; 9 (4). pii: E334. doi: 10.3390/nu9040334.
 10. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27 (3): 187-92.
 11. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Moin Vaziri N, Anvar Z. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci.* 2018 May; 43 (3): 248-260.
 12. Pitman H, Innes BA, Robson SC, Bulmer JN, Lash GE. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage. *Hum Reprod.* 2013 Aug; 28 (8): 2075-86. doi: 10.1093/humrep/det233.
 13. Roque M, Valle M, Kostolias A, Sampaio M, Geber S. Freeze-all cycle in reproductive medicine: current perspectives. *JBRA Assist Reprod.* 2017; 21 (1): 49-53. doi: 10.5935/1518-0557.20170012.
 14. Salleh N, Giribabu N. Leukemia inhibitory factor: roles in embryo implantation and in nonhormonal contraception. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 201514. doi: 10.1155/2014/201514.
 15. Serafini P, Rocha AM, Osyrio CT, da Silva I, Motta EL, Baracat EC. Endometrial leukemia inhibitory factor as a predictor of pregnancy after in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Jul; 102 (1): 23-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.005.
 16. Seyhan A, Ata B, Polat M, Son W, Yarali H, Dahan MH. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. *Hum. Reprod.* 2013; 28: 2522–2528.
 17. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015; 103 (4): 27-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
 18. Timeva T, Shterev A, Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium. *J Reprod Infertil.* 2014 Oct; 15 (4): 173-83.
 19. Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril.* 2014 Jul; 102 (1): 10–18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.019.
 20. Wu M, Yin Y, Zhao M, Hu L, Chen Q. The low expression of leukemia inhibitory factor in endometrium: possible relevant to unexplained infertility with multiple implantation failures. *Cytokine.* 2013 May; 62 (2): 334-9. doi: 10.1016/j.cyto.2013.03.002.

References

1. Aganezov SS, Aganezova NV, Morotskaya AV, Ponomarenko CY. Receptivity of the endometrium in women with impaired reproductive function. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017; 66 (3): 135-142. doi: 10.17816 / JOWD663135-142.
2. Vityuk AD. Ovarian hyperstimulation syndrome: prognosis and prophylaxis. *The health of the woman.* 2016 7 (113): 162-166.
3. Krylova YUS, Kvetnoy IM, Ailamazyan EC. Receptivity of the endometrium: molecular

- mechanisms of regulation of implantation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013; (2): 63-74.
4. Nosenko OM, Azyyatulova EM, Azyyatulova DR. Interleukin (IL) -6 as a prognostic marker for ovarian hyperstimulation syndrome (GHSА) in assisted reproductive technologies (ART). *Immunology and Allergy: Science and Practice*. 2015; 2 (Annex 1): 13-14.
 5. Olkhovsky MA Complex assessment of the state of the endometrium in the IVF program: Thesis for degree of medical sciences candidate after specialty 14.01.01 — obstetrics and gynaecology. Moscow, 2007. 28 p.
 6. Shurshalina AV, Demura TA Morpho-functional rearrangements of the endometrium in the "implantation window". *Obstetrics and gynecology*. 2011; 7-2: 9-13.
 7. Devroey P, Polyzos NP, Bockell C. An OHSS-free clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum. Reprod*. 2011; 10: 2593–2597.
 8. Franasiak JM, Holoch KJ, Yuan L, Schammel DP, Young SL, Lessey BA Prospective assessment of midsecretory endometrial-leukemia inhibitor factor expression versus бнв3 testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2014 Jun; 101 (6): 1724-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.
 9. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Irani S, Rosenwaks Z, Tal R. Vitamin D Decreases Serum VEGF Correlating with Clinical Improvement in Vitamin D-Deficient Women with PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2017 Mar 28; 9 (4). pii: E334. doi: 10.3390/nu9040334.
 10. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27 (3): 187-92.
 11. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Moin Vaziri N, Anvar Z. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci*. 2018 May; 43 (3): 248-260.
 12. Pitman H, Innes BA, Robson SC, Bulmer JN, Lash GE. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage. *Hum Reprod*. 2013 Aug; 28 (8): 2075-86. doi: 10.1093/humrep/det233.
 13. Roque M, Valle M, Kostolias A, Sampaio M, Geber S. Freeze-all cycle in reproductive medicine: current perspectives. *JBRA Assist Reprod*. 2017; 21 (1): 49-53. doi: 10.5935/1518-0557.20170012.
 14. Salleh N, Giribabu N. Leukemia inhibitory factor: roles in embryo implantation and in nonhormonal contraception. *Scientific-WorldJournal*. 2014; 2014: 201514. doi: 10.1155/2014/201514.
 15. Serafini P, Rocha AM, Osyrio CT, da Silva I, Motta EL, Baracat EC. Endometrial leukemia inhibitory factor as a predictor of pregnancy after in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 Jul; 102 (1): 23-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.005.
 16. Seyhan A, Ata B, Polat M, Son WY, Yarali H, Dahan MH. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. *Hum. Reprod*. 2013; 28: 2522–2528.
 17. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103 (4): 27-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
 18. Timeva T, Shterev A, Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium. *J Reprod Infertil*. 2014 Oct; 15 (4): 173-83.
 19. Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril*. 2014 Jul; 102 (1): 10–18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.019.
 20. Wu M, Yin Y, Zhao M, Hu L, Chen Q. The low expression of leukemia inhibitory factor in endometrium: possible relevant to unexplained infertility with multiple implantation failures. *Cytokine*. 2013 May; 62 (2): 334-9. doi: 10.1016/j.cyto.2013.03.002.

*Впервые поступила в редакцию 06.09.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.397-078-092.9:612.014.11

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434378>

БИОГЕННИ ЕЛЕМЕНТИ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРЯТ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ХРОНІЧНИЙ ГЕСТАЦІЙНИЙ СТРЕС

*Николаєва О.В., Сиренко В.А., Павлова О.О.
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, nikolayevaov@gmail.com*

БИОГЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫСЯТ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕСТАЦИОННЫЙ СТРЕСС

*Николаева О.В., Сиренко В.А., Павлова Е.А.
Харьковский национальный медицинский университет,
м. Харьков, nikolayevaov@gmail.com*

BIOGENIC ELEMENTS IN THE PANCREAS AND THE BLOOD SERUM OF THE INFANT RATS THAT HAD THE CHRONIC GESTATIONAL STRESS

*Nikolayeva O.V., Sirenko V.A., Pavlova Ye.A.
Kharkiv National Medical University,
Kharkiv, nikolayevaov@gmail.com*

88

Резюме (Summary)

Вивчений вміст біогенних елементів (БЕ) кальцію (*Ca*), магнію (*Mg*), цинку (*Zn*), міді (*Cu*), заліза (*Fe*), фосфору (*P*) в тканині підшлункової залози (ПЗ) і сироватці крові (СК) у 70 щурів популяції WAG/G Sto спектрофотометричним методом. Встановлено, що пренатальний стрес спричиняє у щурят зміну рівня БЕ в тканині ПЗ і СК, які полягають переважно у зменшенні їх вмісту; рівень окремих БЕ в тканині ПЗ і СК у новонароджених, 1-місячних і 2-місячних щурят має достовірні відмінності, але в цілому ступінь вираженості дисбалансу БЕ в тканині ПЗ однаковий, а в СК дещо більший у 2-місячних щурят, ніж у 1-місячних. Характерною зміною балансу БЕ в ПЗ є низький рівень вмісту *Ca*, *Zn*, і *Cu*, що має місце у тварин всіх вікових груп. Зміни рівня БЕ в тканині ПЗ і СК крові не є абсолютно ідентичними, що свідчить про наявність органоспецифічності щодо обміну макро- і мікроелементів. Стрес-індуковані порушення балансу БЕ можуть бути однією з ланок патогенезу ушкодження ПЗ в період пренатального розвитку щурят, яке може бути основою розвитку патології ПЗ в подальшому.

Ключові слова: біогенні елементи, хронічний гестаційний стрес, підшлункова залоза, сироватка крові, щурята.

Исследовано содержание биогенных элементов (БЭ) кальция (*Ca*), магния (*Mg*), цинка (*Zn*), меди (*Cu*), железа (*Fe*), фосфора (*P*) в ткани поджелудочной железы (ПЖ) и сыворотке крови (СК) у 70 крыс популяции WAG/G Sto спект-рофотометрическим методом. Установлено, что пренатальный стресс вызывает у крысят изменения уровня БЭ в ткани ПЖ и СК, которые заключаются преи-мущественно в уменьшении их содержимого; уровень отдельных БЭ в ткани ПЖ и СК у новорождённых, 1-месячных и 2-месячных крысят имеет достоверные отличия, но в целом степень выраженности дисбаланса БЭ в ткани ПЖ одинакова, а в СК несколько больше у 2-месячных крысят, чем у 1-месячных. Характерным изменением баланса БЭ в ПЖ является низкий уровень содержания *Ca*, *Zn* и *Cu*, что имеет место у животных всех возрастных групп. Изменения уровня БЭ в ткани ПЖ и СК крови не являются абсолютно идентичными, что свидетельствует о наличии органоспецифичности обмена макро- и микроэлементов. Стресс-индуцированные нарушения баланса БЭ могут быть одним из звеньев патогенеза повреждения ПЖ в период пренатального развития крысят, предрасполагающего к развитию патологии ПЖ в дальнейшем.

Ключевые слова: биогенные элементы, хронический гестационный стресс, поджелудочная железа, сыворотка крови, крысята.

Introduction. In Ukraine the incidence of the pancreas diseases has been growing steadily among chronic noninfectious diseases recently. Its pathology is frequently caused by the influence of various exogenous factors among which the factors that cause the development of stress have the significant share. Stress action is especially dangerous for pregnant women. The research has shown that pathogenic influences in prenatal and early post-natal period often cause the disturbances of development causing the formation of the functional defect of various organs, in particular the pancreas, in the post-natal period of life. It is known that in realization of the stress response the leading role is played by activation of hypothalamus, pituitary and adrenal system within which a number of subsystems, including microelements, are combined. However the nature of change of the microelement structure of the blood and separate organs (in particular the pancreas) at a stress remains insufficiently studied.

The objective of the study is to ascertain the peculiarities of influence of a prenatal stress on the content of the biogenic elements of calcium (*Ca*), magnesium (*Mg*), zinc (*Zn*), copper (*Cu*), iron (*Fe*), phosphorus (*P*) in the tissue of the pancreas and the blood serum of newborn, one- and two-month-old infant rats.

The material and the methods of the study: the content of the biogenic elements (*Ca*, *Mg*, *Zn*, *Cu*, *Fe*, *P*) is studied in 70 infant rats of WAG/G Sto population in the tissue of the pancreas (35) and the blood serum (27) by the spectrophotometric method (16 newborn, 23 one-month-old and 23 two-month-old infant rats). The removal of the animals from the experiment was carried out by decapitation under anesthesia with the use of inhalation introduction of carbon dioxide. For statistical processing of the results the STATISTICA-10 Program was used. The assessment of reliability of differences was carried out according to the criterion of U Mann-Whitney.

The results and their discussion. In newborn infant rats the content of *Ca*, *Zn* and *Fe* in the tissue of the pancreas is reliably decreased, but the content of *Mg* is increased. In 1-month-old infant rats the content of *Mg*, *Zn* and *Cu* in the pancreas is decreased. In comparison with newborns the level of *Mg* and *Cu* is lower, the level of

Ca and *Fe* is higher, the level of *Zn* is equally low. In the blood serum of 1-month-old infant rats the orientation of deviations from the standard of content of biogenic elements, except for *Cu*, is identical to the one in the tissue of the pancreas; the level of *Cu* is reliably higher than in the pancreas. In 2-month-old infant rats the content of all biogenic elements in the tissue of the pancreas is significantly decreased. Besides, the reliable differences of the level of biogenic elements when comparing with their values in newborn and 1-month-old infant rats are established. In comparison with newborns the level of *Ca* and *Zn* is higher, and the level of *Mg*, *Cu* and *Fe* is lower; in comparison with 1-month-old infant rats the content of *Mg* and *Zn* is higher, the content of *Ca*, *Cu* and *Fe* is lower. In the blood serum of 2-month-old infant rats there is increase of the level of *Ca*, *Fe* and *P* and decrease of the content of *Mg*, *Zn* and *Cu*. The level of all biogenic elements is reliably different from the one in the pancreas: the content of *Ca*, *Cu* and *Fe* is higher, and the content of *Mg* and *Zn* is lower. The differences of the content of biogenic elements in the tissue of the pancreas and the blood serum in 2-month-old infant rats are more expressed than in 1-month-old infant rats. At the same time in the pancreas and the blood serum of 2-month-old infant rats there is an identity of orientation of changes of the content of two out of five biogenic elements while in 1-month-old infant rats this meaning is four out of five. It may indicate augmentation of organospecificity of the content of biogenic elements at augmentation of the age of infant rats.

Conclusions. The prenatal stress causes the development of disturbances of the balance of biogenic element sin the tissue of the pancreas and the blood serum in infant rats which mainly means the decrease of their content; the level of separate biogenic elements in the tissue of the pancreas and the blood serum in newborn, 1-month-old and 2-month-old infant rats has reliable differences, but in general the degree of expression of the imbalance of biogenic elements in the tissue of the pancreas is identical, and in the blood serum it is slightly higher in 2-month-old infant rats than in 1-month-old infant rats. The characteristic change of balance of biogenic elements in the pancreas as a result of a prenatal stress in infant rats is a low level of content of *Ca*, *Zn*, and *Cu* which animals of all age groups have. The changes of the level of biogenic elements in the tissue of the pancreas and the blood serum aren't absolutely identical that demonstrates the existence of organospecificity of exchange of macro- and microelements. Taking into consideration the biological importance of biogenic elements in the regulation of metabolism, it is possible to claim that the disturbance of their balance is one of the links of pathogenesis of damage of the pancreas during the prenatal development of infant rats contributing to development of pathology of the pancreas further.

Keywords: *biogenic elements, blood serum, chronic gestational stress, infant rats, pancreas.*

Вступ

В Україні серед хронічних неінфекційних захворювань останнім часом має місце невпинне зростання розповсюдженості захворювань підшлункової залози (ПЗ), які є однією із найважливіших медико-соціальних проблем держави з суттєвим впливом на економіку, здоро-

в'я і якість життя окремих ідивідуумів і їх сімей у зв'язку з високою частотою тимчасової непрацездатності, інвалідізацією пацієнтів і значною летальністю від гострого панкреатиту. Патологію ПЗ вважають важливою соціальною і економічною проблемою сучасної медицини [1]. ПЗ відіграє важливу роль в організмі людини і тварин, маючи внутрішньо- і зов-

нішньосекреторну активність, сприяє підтримці певного рівня гомеостазу. Разом з тим, багато питань, що стосуються патогенезу захворювань ПЗ, в тому числі панкреатиту і цукрового діабету, й досі недостатньо вивчені. Нерідко патологія ПЗ обумовлена впливом різноманітних екзогенних чинників, серед яких значну питому вагу мають ті, що спричиняють розвиток гострого і хронічного стресу. Особливо небезпечна стресорна дія на вагітних жінок. В результаті інтенсивних багатобічних досліджень накопичені численні експериментальні дані на тваринах і людях, пов'язані з успадкованими від матері впливами в результаті пренатального стресу. Проблема пренатального стресу, його вплив на розвиток організму і поведінку, була позначена тільки в середині минулого століття. Клінічні і експериментальні дослідження показали, що патогенні впливи в пренатальному і ранньому постнатальному періоді (які є критичними і багато в чому вирішальними в онтогенезі людини) часто викликають порушення розвитку, що сприяють формуванню в постнатальному періоді життя функціональної недостатності різних органів, зокрема ПЗ [2, 3, 4, 5].

Відомо, що стрес — це неспецифічна реакція організму на будь-яку ситуацію, яка потребує функціональної перебудови організму, тобто адаптації до певної ситуації. Стрес-індукований загальний адаптаційний синдром обумовлює патогенез різних патологічних процесів і захворювань [6]. Описані бінарний (синтоксичний, кататоксичний) і тернарний (синтоксичний, кататоксичний і ГАМК-допамінергічний) механізми керування функціонуванням систем організму людини [7, 8]. Різнострамовані зміни енергетичного обміну в клітині спричиняють коливальні, реципрокні, антагоністичні процеси, які відіграють важливу роль в регуляції функцій, забезпечуючи циклічність роботи системи ме-

таболізму та біологічні ритми різних рівнів [9]. При цьому процеси саморегуляції за допомогою тих чи інших зовнішніх впливів, що активують необхідні програми адаптації, змінені і спрямовані на досягнення передбачуваного результату [10]. Відомо, що в реалізації стресорної реакції провідну роль відіграє активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, в межах якої поєднана ціла низка підсистем (вегетативна, ендокринна, імунна та оксидантна системи, система гемокоагуляції, ферменти, медіатори та ін.), в тому числі мікроелементи (зокрема натрій, залізо, мідь, кальцій) [11]. Проте характер зміни мікроелементного складу крові і окремих органів при стресі залишається недостатньо вивченим, що обґрунтовує доцільність як клінічних, так і експериментальних наукових досліджень з даного питання для поглиблення знань щодо патогенезу ураження різних органів, в тому числі і ПЗ, для з'ясування нових можливостей профілактичних заходів і лікування стрес-індукованої патології.

Мета дослідження: встановлення особливостей впливу пренатального стресу на вміст біогенних елементів кальцію, магнію, цинку, міді, заліза, фосфору в сироватці крові і тканині ПЗ новонароджених, одно- та двомісячних щурят.

Матеріал і методи дослідження

Експериментальне дослідження проведене на 70 рандомбредних щурах-самцях популяції WAG/G Sto. Вміст біогенних елементів (БЕ) в тканині ПЗ досліджений у 35 щурів (9-ти новонароджених, 14-ти одномісячних і 12-ти двомісячних), в сироватці крові – у 27 (15-ти одномісячних і 12-ти двомісячних щурят). Групу контролю склали 7 новонароджених, 8 одно- і 11 двомісячних щурят, показники БЕ яких вважали за нормативні. Вплив хронічного іммобілізаційного стресу на щурів відтворювався згідно експериментальній моделі, роз-

роблений на кафедрі патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна ХНМУ [12].

Рівень БЕ в біологічних рідинах проводили спектрофотометричним методом [13] згідно інструкцій, що додавалися до наборів реактивів. Вміст кальцію (Ca), магнію (Mg), заліза (Fe), фосфору (P) визначали за допомогою наборів реагентів фірми «Филисит-Диагностика» (м. Дніпро), цинку (Zn) і міді (Cu) – за допомогою реагентів Zn-DAC.Lq і Copper-DAC.Lq фірми «DAC-SpectroMed» (Молдова).

Експериментальне дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.86), а також

Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000), Статутом Української асоціації з біоетики та нормами GLP (1992). Виведення тварин із експерименту проводили шляхом декапітації під анестезією з використанням інгаляційного введення вуглекислого газу. Для статистичної обробки результатів використовувалася програма STATISTICA-10. Оцінка достовірності відмінностей

здійснювалася за критерієм U Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

У новонароджених щурят в порівнянні з тваринами групи контролю у тканині ПЗ лише рівень Cu виявився без суттєвих змін (-2,6%, $p > 0,05$). Вміст Ca, Zn і Fe суттєво зменшений (на 44,8%, 35,9% і 8,3% ($p < 0,01$) відповідно), а Mg – підвищений на 13,7% ($p < 0,01$) (табл. 1). Це обумовило значне зменшення значення показника співвідношення Ca і Mg більш ніж у двічі ($p < 0,01$).

У 1-місячних щурят в ПЗ зміни вмісту мікроелементів полягають у зниженні Zn і Cu (на 34,5% і 8,7% ($p < 0,01$) відповідно) і нормальному рівні Fe (див. табл. 1). Рівень макроелементів Ca і Mg нижчий за нормативний, але вміст Ca несуттєво відрізняється від контрольно-

Таблиця 1

Вміст біогенних елементів ($M \pm m$) у тканині ПЗ і сироватці крові щурят, які перенесли хронічний гестаційний стрес (у % від нормативу)

Показники	Групи щурят				
	Новонароджені ПЗ (n = 9)	1-місячні		2 місячні	
		ПЗ (n = 14)	Кров (n = 15)	ПЗ (n = 12)	Кров (n = 12)
Ca	55,18 ± 0,9**	94,09 ± 2,01 $p_n < 0,01$	86,19 ± 0,9** $p_{пз} < 0,01$	74,1 ± 1,38** $p_{н,1} < 0,01$	121,7 ± 0,86** $p_1 < 0,01$ $p_{пз} < 0,01$
Ca _{пж/с}	-	106,04 ± 2,4		62,8 ± 1,35** ($p_1 < 0,01$)	
Mg	113,7 ± 1,3**	77,91 ± 1,4** $p_n < 0,01$	54,4 ± 1,85** $p_{пз} < 0,01$	92,91 ± 3,35 $p_{н,1} < 0,01$	67,5 ± 1,73** $p_1 < 0,01$ $p_{пз} < 0,01$
Mg _{пж/с}	-	152,82 ± 7,44**		143,89 ± 11,05**	
Ca/Mg	49,8 ± 0,91**	121,6 ± 3,1** $p_n < 0,01$	163,0 ± 4,2** $p_{пз} < 0,01$	79,2 ± 2,59** $p_{н,1} < 0,01$	179,95 ± 4,35** $p_1 < 0,05$ $p_{пз} < 0,01$
Zn	64,1 ± 0,79**	65,5 ± 1,04**	64,0 ± 1,13** $p_{пз} > 0,05$	94,2 ± 1,48** $p_{н,1} < 0,01$	61,68 ± 0,74** $p_1 < 0,01$ $p_{пз} < 0,01$
Zn _{пж/с}	-	103,34 ± 2,6		153,98 ± 4,46** ($p_1 < 0,01$)	
Cu	97,41 ± 0,92	91,3 ± 0,85** $p_n < 0,01$	101,02 ± 1,09 $p_{пз} < 0,01$	62,98 ± 1,5** $p_{н,1} < 0,01$	85,95 ± 1,51** $p_1 < 0,01$ $p_{пз} < 0,01$
Cu _{пж/с}	-	91,93 ± 1,75*		73,29 ± 2,9** ($p_1 < 0,01$)	
Fe	91,7 ± 0,59**	100,0 ± 0,97 $p_n < 0,05$	102,97 ± 1,4 $p_{пз} > 0,05$	81,7 ± 1,24** $p_{н,1} < 0,01$	102,96 ± 0,69* $p_{пз} < 0,01$
Fe _{пж/с}	-	96,73 ± 1,65		78,55 ± 1,37** ($p_1 < 0,01$)	
P	-	-	99,74 ± 2,45	-	163,48 ± 4,77** $p_1 < 0,01$
Ca/P	-	-	86,9 ± 2,5**	-	72,72 ± 2,91** $p_1 < 0,01$

Примітки: 1. ** - $p < 0,01$; * — $p < 0,05$ — порівняння з групою контролю.
2. p_n — порівняння з показниками у новонароджених щурят.
3. p_1 — порівняння з показниками у 1-місячних щурят.
4. $p_{пз}$ — порівняння з показниками в ПЗ.

го значення, а вміст *Mg* – знижений достовірно (на 22,1%). Тому показник їх співвідношення (*Ca/Mg*) вищий за такий в групі контролю на 21,6% ($p < 0,01$). Порівняння із вмістом БЕ в ПЗ у новонароджених показало тотожність зміни рівня лише *Zn*; щодо всіх інших макро- і мікроелементів, то мають місце достовірні відміни їх рівня у 1-місячних щурят від таких у новонароджених (*Ca* вищий на 38,9%, *Mg* нижчий на 35,8%, співвідношення *Ca/Mg* вище на 71,8%, *Cu* нижчий на 6,1%, *Fe* вищий на 8,3%).

В сироватці крові 1-місячних щурят спрямованість відхилень вмісту БЕ від нормативу, за виключенням *Cu*, ідентична такій у ПЗ: рівень *Ca*, *Mg* і *Zn* знижений (на 13,8%, 45,6% і 36,0% ($p < 0,01$) відповідно), а рівень *Fe* в межах нормативу; значення показника вмісту *Cu* достовірно вище за таке в ПЗ (на 9,7%, $p < 0,01$), проте несуттєво відрізняється від контрольного (див. табл. 1). Аналіз показників співвідношення досліджуваних БЕ в ПЗ і сироватці крові виявив наявність достовірності відмін лише щодо вмісту *Mg* і *Cu*: показник $Mg_{пж/с}$ збільшений на 52,8% ($p < 0,01$), а $Cu_{пж/с}$ зменшений на 8,1% ($p < 0,01$). Окрім вищезначених БЕ в сироватці крові досліджений рівень *P*, який виявився нормальним, що в сполученні із зменшенням вмісту *Ca*, обумовило зниження співвідношення *Ca/P* на 13,1% ($p < 0,01$) в порівнянні із нормативом.

У 2-місячних щурят у тканині ПЗ встановлено зниження вмісту всіх досліджуваних БЕ, причому, за винятком рівня зміни вмісту *Mg*, відхилення від їх нормативних значень виявилися достовірними (див. табл. 1). Також слід зазначити наявність достовірних відмін між значеннями показників всіх БЕ у тварин цієї групи з показниками у новонароджених і 1-місячних щурят, хоча чіткої закономірності щодо спрямованості відхилень показників від нормативу немає. В порівнянні із новонародженими твари-

нами більший вміст *Ca* і *Zn* (відповідно на 18,9% і 30,1%) та менший вміст *Mg*, *Cu* і *Fe* (відповідно на 20,8%, 34,4% і 10,0%); в порівнянні із 1-місячними щурятами більший вміст *Mg* і *Zn* (відповідно на 15% і 28,7%) та менший вміст *Ca*, *Cu* і *Fe* (відповідно на 20,0%, 28,3% і 18,3%). Показник співвідношення *Ca/Mg* більший, ніж у новонароджених на 29,4% ($p < 0,01$) та менший, ніж в 1-місячних щурят на 42,4% ($p < 0,01$).

В сироватці крові у 2-місячних щурят виявлене підвищення рівня *Ca*, *Fe* і *P* (на 21,7%, 3% і 63,5% ($p < 0,01$) відповідно) та зниження вмісту *Mg*, *Zn* і *Cu* (на 32,5%, 38,3% і 14,1% ($p < 0,01$) відповідно), тому співвідношення *Ca/Mg* і *Ca/P* значно підвищені (на 80% і 63,5% відповідно) (див. табл. 1). Слід відзначити, що рівень всіх БЕ достовірно ($p < 0,01$) відрізняється від такого у тканині ПЗ: вміст *Ca*, *Cu* і *Fe* вищий відповідно на 47,6%, 23,0% і 21,3%, вміст *Mg* і *Zn* менший на 24,4% і 32,5% відповідно. Такі відміни рівня показників БЕ в ПЗ і сироватці крові обумовлюють і особливості зміни рівня показників їх співвідношення в порівнянні із нормативами, а саме: підвищення співвідношення $Mg_{пж/с}$ і $Zn_{пж/с}$ (на 43,9% і 54,0% ($p < 0,01$) відповідно) та зниження співвідношення $Ca_{пж/с}$, $Cu_{пж/с}$ і $Fe_{пж/с}$ (на 37,2%, 26,7% і 21,5% ($p < 0,01$) відповідно). Вище наведені дані свідчать про те, що відміни вмісту БЕ в тканині ПЗ і сироватці крові більш виражені, ніж у 1-місячних. При цьому в ПЗ і сироватці крові 2-місячних щурят має місце ідентичність спрямованості змін вмісту 40% БЕ (двох з п'яти), в той час як у 1-місячних щурят – 80% БЕ (чотирьох з п'яти). Це може свідчити про зростання органоспецифічності щодо вмісту БЕ при збільшенні віку щурят.

В цілому порівняння показників вмісту БЕ в тканині ПЗ дозволяє констатувати, що в усіх вікових групах щурят, що перенесли пренатальний стрес, має

місце стабільно низький рівень *Ca*, *Zn*, і *Cu*; рівень *Mg* і *Fe*, хоч і має переважну тенденцію до зниження, проте не такий стабільний, оскільки в окремих вікових групах спостерігається його відхилення в бік помірного збільшення.

Відомо, що *Ca* активує всі функції мітохондрій, вуглеводний, ліпідний і білковий обмін, вивільнення гормонів і нейротрансмітерів, секрецію залоз, активацію запального процесу та імунних клітин та ін. [14]. *Zn* є кофактором більш ніж 300 ферментів, які приймають участь в таких біохімічних процесах як реплікація ДНК і РНК, ділення клітин. Він приймає участь як в екзокринній, так і ендокринній функції ПЗ, в тому числі в секреції глюкагону, процесах активації травних ферментів, в секреції інсуліну, тобто відіграє важливу роль в нормалізації рівня глюкози в крові [15]. *Cu* – це мікроелемент, який бере участь більш, ніж у 50 ферментативних процесах, входячи в активний центр великої кількості ферментів (в тому числі антиоксидантної системи), має значення для синтезу колагену кісток і еластину судинних стінок, транспортує залізо із депо в органи і тканини, в яких виникає потреба в ньому, та ін. Зниження рівня *Cu*, як і *Zn* може привести до підвищення глюкози крові та резистентності до інсуліну [16]. *Mg* – є кофактором більш ніж 300 ферментів, що беруть участь у вуглеводному обміні. Його дефіцит може стимулювати підвищення резистентності до інсуліну, що є фактором ризику розвитку цукрового діабету 2 типу [17].

Таким чином, зважаючи на надзвичайно важливе значення БЕ в регуляції життєдіяльності всіх клітин організму, низький рівень досліджених макро- і мікроелементів у щурят, що перенесли хронічний пренатальний стрес, може спричинити значні розлади обміну речовин, які є передумовою і чинником не тільки функціональних порушень екзо- і ендокринної частини ПЗ, а й розвитку її

органічної патології (зокрема цукрового діабету, гострого і хронічного панкреатиту) в постнатальному періоді.

Висновки

1. Пренатальний стрес спричиняє у щурят розвиток порушень балансу БЕ *Ca*, *Mg*, *Fe*, *P*, *Zn*, *Cu* в тканині ПЗ і сироватці крові, які полягають переважно у зменшенні їх вмісту в означених біологічних середовищах; вміст окремих БЕ в тканині ПЗ і сироватці крові у новонароджених, 1-місячних і 2-місячних щурят має достовірні відміни, але в цілому ступінь вираженості дисбалансу БЕ в тканині ПЗ однаковий, а в сироватці крові дещо більший у 2-місячних щурят (стосується 100% досліджених БЕ), ніж у 1-місячних (зміни рівня 66,7% БЕ).
2. Характерною зміною балансу БЕ в ПЗ внаслідок пренатального стресу у щурят є низький рівень вмісту *Ca*, *Zn*, і *Cu*, який має місце у тварин всіх вікових груп.
3. Зміни рівня БЕ в тканині ПЗ і сироватці крові не є абсолютно ідентичними, що свідчить про наявність органоспецифічності щодо обміну макро- і мікроелементів, а значить і відносну інформативність показників сироватки крові для визначення стану обмінних процесів в окремих органах, зокрема в ПЗ.
4. Зважаючи на значущість БЕ в регуляції функцій в-клітин ПЗ, процесу апоптозу панкреатитів, захисної функції антиоксидантної системи, дає підстави зазначити, що стрес-індуковані порушення їх балансу можуть бути однією з ланок патогенезу ушкодження ПЗ в період пренатального розвитку щурят, яке сприяє розвитку різноманітної патології ПЗ в подальшому.

Література

1. Болезни поджелудочной железы как

- одна из ведущих проблем гастро-энтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) / Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравировская, И.Ю. Скирда, О.П. Петишко // Гастроэнтерология. 2014. № 3 (53). С. 7-14.
2. Тонкова-Ямпольская, Р.В. Состояние здоровья детей с учетом факторов ante- и постнатального риска / Р.В. Тонкова-Ямпольская // Рос. педиатрический журн. 2002. № 1. С. 61-62.
 3. Effects of pre- and postnatal stimulation on developmental, emotional, and cognitive aspects in rodents: a review / P. Chapillon, V. Patin, V. Roy [et al.] // dev. Psychobiol. 2002. Vol. 41, № 4. P. 373-387.
 4. Прогноз развития иммунных и психоэмоциональных расстройств у потомства матерей с психогенной травмой / Р.П. Огурцов, Т.В. Авалиани, Н.К. Белобоква [и др.] // Мед. иммунол. 2004. Т.6, № 3-5. С. 210-213.
 5. Влияние антенатального иммобилизационного стресса на постнатальное развитие крыс / Е.Э. Хиразова, И.А. Суворова, М.В. Маслова [и др.] // М-лы XV Междунар. конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 8-11 апреля 2008). Москва, 2008. С. 44.
 6. Троицкий М.С. Стресс и психопатология (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. С. 278-288.
 7. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №1. С. 15-17.
 8. Роль синтоксических и кататоксических программ адаптации при крио-травмах сильной интенсивности / В.Н. Морозов, В.Н. Дармограй, А.А. Хадарцев [и др.] // Запорожский медицинский журнал. 2004. Т.2. №1. С. 64-66.
 9. Патофизиология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов / А.А. Хадарцев, В.Н. Морозов, Ю.В. Карасева [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. №7. С. 16-21.
 10. Новые представления о механизме защитной реакции клеток крови на экстремальное воздействие / Ю.А. Анто-
нишкис, Ю.В. Лобзин, А.А. Несмеянов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 24-28.
 11. Стимуляция синтоксических и кататоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксиков и кататоксиков / Ю.К. Гусак, В.Н. Дармограй, Ю.В. Карасева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2002. №1. С. 56-60.
 12. Пат. 82414 Україна МПК А61D 99/00, G09B 23/28 (2006.01) Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу / Ніколаєва О.В., Ковальцова-М.В., Євтушенко Т.Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № у 2013 03868; заявл. 29.03.2013; опубл. 25.07.2013. Бюл. №14.
 13. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В.С. Ка-мышникова. Москва: «Медипрес-информ», 2016. 736 с.
 14. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. Биологическая роль микроэлементов – Mg, Ca, P // Сибирский медицинский журнал. 2004. №6. Т.4. С. 96-99.
 15. Андрусишина И.Н. Информативная значимость определения микроэлементов в биологических средах пациентов с эндокринной патологией // Scientific Journal «ScienceRice». 2015. №7/4 (12). С. 5-10.
 16. Lowe J, Taveirada-Silva R, Hilbriou-Souza E. Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus // IUBMB Life. 2017. Vol. 69. №4. P. 255-262.

References

1. Stepanov Yu.M., Gravirovskaya N.G., Skir-
da I.Yu. Bolezni podzheludoch-noy zhelezy
kak odna iz veduschih problem gastroen-
terologii i abdominalnoy hirurgii (sovremen-
naya epidemiologiya) // Gastroentero-
logiya 2014. №3. S. 7-14.
2. Tonkova-YAmpol'skaya, R.V. Sostoyanie
zdorov'ya detej s uchetom fakto-rov ante-
i postnatal'nogo riska // Ros. pedi-
atricheskij zhurn. 2002. № 1. S. 61-62.
3. Effects of pre- and postnatal stimulation on
developmental, emotional, and cognitive
aspects in rodents: a review / P. Chapillon,
V. Patin, V. Roy [et al.] // dev. Psychobiol.
2002. Vol. 41, № 4. P. 373-387.

4. Prognoz razvitiya immunnyih i psihoemotionalnyih rasstroystv u potomstva materey s psihogennoy travmoy / R.P. Ogurtsov, T.V. Avaliani, N.K. Belobokova [i dr.] // Med. immunol. 2004. T.6, № 3-5. S. 210-213.
5. Vliyanie antenatalnogo immobilizatsionnogo stressa na postnatalnoe razvitie kryis / E.E. Hirazova, I.A. Suvorova, M.V. Maslova [i dr.] // M-lyi XV Mezhdunar. konferentsiya studentov, aspirantov i molodyih uchyonyih «Lomonosov» (Moskva, 8-11 aprelya 2008). Moskva, 2008. S. 44.
6. Troitskiy M.S. Stress i psihopatologiya (obzor literatury) // Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy. Elektronnoe izdanie. 2016. №4. S. 278-288.
7. Morozov V.N., Hadartsev A.A. K sovremennoy traktovke mehanizmov stressa // Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy. 2010. №1. S. 15-17.
8. Rol sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptatsii pri kriotravmah silnoy intensivnosti / V.N. Morozov, V.N. Darmogray, A.A. Hadartsev [i dr.] // Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2004. T.2. №1. S. 64-66.
9. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennyih i antistressovyih mehanizmov / A.A. Hadartsev, V.N. Morozov, Yu.V. Karaseva [i dr.] // Vestnik nevrologii, psixiatrii i neyrokhirurgii. 2012. №7. S. 16-21.
10. Novyie predstavleniya o mehanizme zaschitnoy reaktsii kletok krovi na ekstremalnoe vozdeystvie / Yu.A. Antonishkis, Yu.V. Lobzin, A.A. Nesmeyanov [i dr.] // Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy. 2012. №1. S. 24-28.
11. Stimulyatsiya sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptatsii pri deystvii na gipotalamus estestvennyih sintoksinov i katatoksinov / Yu.K. Gusak, V.N. Darmogray, Yu.V. Karaseva [i dr.] // Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy. 2002. №1. S. 56-60.
12. Pat. 82414 Ukraina MPK A61D 99/00, G09V 23/28 (2006.01) Sposib mo-delivannia khronichnoho immobilizatsiinoho stresu / Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; zaiavnyk ta patentovlasnyk Kharkivskiy natsionalnyi medychniy universytet. – № u 2013 03868; zaiavl. 29.03.2013; opubl. 25.07.2013. Biul. №14.
13. Metody klinicheskikh laboratornyih issledovaniy / pod red. V.S. Kamyish-nikova Moskva: «Medipres-inform», 2016. 736 s.
14. Kolesnichenko L.S., Kulinskiy V.I. Biologicheskaya rol mikroelementov – Mg, Ca, P // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2004. №6. T.4. S. 96-99.
15. Andrusishina I.N. Informativnaya znachimost opredeleniya mikroelementov v biologicheskikh sredah patsientov s endokrinnoy patologiyey // Scientific Journal «ScienceRice». 2015. №7/4 (12). S. 5-10.
16. Lowe J, Taveira-da-Silva R, Hilário-Souza E. Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus // IUBMB Life. 2017. Vol. 69. №4. P. 255-262.

*Впервые поступила в редакцию 01.09.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.821+616.008.61 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434367>

ІНДИВІДУАЛЬНІ НЕЙРОДИНАМІЧНІ ТА НЕЙРОВЕГЕТАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ОПЕРАТОРІВ МОБІЛЬНОГО ЗВ'ЯЗКУ

¹Макаренко М.В., ²Лизогуб В.С., ³Макарчук М.Ю.,
³Юхименко Л.І., ²Хоменко С.М.

¹ НІЦ гуманітарних проблем Збройних Сил України, Київ

² НДІ фізіології імені Михайла Босого Черкаського національного
університету імені Богдана Хмельницького

³ Київський національний університет імені Тараса Шевченка

E-mail: liyukhimenko@ukr.net

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ И НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПЕРАТОРОВ МОБИЛЬНОЙ СВЯЗИ

Макаренко Н.В., Лизогуб В.С., Макаrchук Н.Е.,
Юхименко Л.И., Хоменко С.Н.

¹ НИЦ гуманитарных проблем Вооруженных Сил Украины, Киев

² НИИ физиологии имени Михаила Босого Черкасского национального
университета имени Богдана Хмельницкого

³ Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко

E-mail: liyukhimenko@ukr.net

INDIVIDUAL NEURODYNAMIC AND NEURAVEGETATIVE FEATURES OF MOBILE COMMUNICATION OPERATORS

Makarenko N.V., Lizogub V.S., Makarchuk N.E.,
Yukhymenko L.I., Khomenko S.N.

¹ SIC of humanitarian problems of the Armed Forces of Ukraine, Kiev

² Research Institute of Physiology named after Mikhail Boso of Cherkassy National
University Bogdan Khmelnytsky University

³ Taras Shevchenko National University of Kyiv

E-mail: liyukhimenko@ukr.net

Резюме (Summary)

Обґрунтовується індивідуальний нейродинамічний та нейровегетативний підхід до відбору операторів мобільного зв'язку. У стані спокою та під час переробки інформації здійснювали комплексне дослідження індивідуальних нейродинамічних властивостей вищих відділів центральної нервової системи, ЕЕГ- активності мозку, спектральних характеристик регуляції серцевого ритму та проводили експертну оцінку успішності праці операторів. У стані спокою не виявили значущого зв'язку між досліджуваними показниками і експертною оцінкою трудової діяльності. Під час виконання завдання по переробці та диференціюванню інформації слухової модальності встановили зв'язок індивідуальних нейродинамічних властивостей вищих

відділів центральної нервової системи, ЕЕГ- активності мозку, потужності спектру вегетативної регуляції серцевого ритму з експертною оцінкою успішності діяльності операторів. Запропоновані диференційні шкали оцінки індивідуальних нейродинамічних та нейровегетативних характеристик і інтегральний індекс комплексу показників, який може бути використаний для оцінки придатності операторів. Вважаємо, що застосування комплексного нейровегетативного та індивідуального нейродинамічного підходу разом з експертною оцінкою успішності діяльності удосконалив аналіз роботи функціональної системи «мозок-серце» та збільшить прогностичну надійність відбору операторів мобільного зв'язку.

Ключові слова: оператори, індивідуальні нейродинамічні властивості вищих відділів центральної нервової системи, переробка інформації, коефіцієнт активації мозку, вегетативні механізми регуляції серцевого ритму, експертна оцінка успішності праці.

Обосновывается индивидуальный нейродинамический и нейровегетативный подход относительно отбора операторов мобильной связи. В состоянии покоя и во время переработки информации проводили комплексное исследование индивидуальных нейродинамических особенностей высших отделов центральной нервной системы, ЭЭГ-активности мозга, спектральных характеристик механизмов регуляции сердечного ритма и проводили экспертную оценку успешности труда операторов. В состоянии покоя не выявили достоверной связи между изучаемыми показателями и экспертной оценкой трудовой деятельности. Во время выполнения задания по переработке информации слуховой модальности выявили связь индивидуальных нейродинамических особенностей высших отделов центральной нервной системы, ЭЭГ- активности мозга, мощности спектра вегетативной регуляции сердечного ритма с экспертной оценкой успешности деятельности операторов. Разработаны дифференциальные шкалы оценки индивидуальных нейродинамических и нейровегетативных характеристик и интегральный индекс комплекса показателей, которые могут быть использованы для оценки профпригодности операторов. Считаем, что использование комплексного нейровегетативного и индивидуального нейродинамического подхода вместе с экспертной оценкой успешности деятельности усовершенствует анализ работы функциональной системы «мозг-сердце» и увеличит прогностическую надежность отбора операторов мобильной связи.

Ключевые слова: операторы, индивидуальные нейродинамические особенности высших отделов центральной нервной системы, переработка информации, коэффициент активации мозга, вегетативные механизмы регуляции сердечного ритма, экспертная оценка успешности труда.

An individual neurodynamic and neurovegetative approach to selection of mobile operators is substantiated. In a state of tranquility and during the processing of information, a complex study of individual neurodynamic features of the higher parts of the central nervous system, EEG activity of the brain, spectral characteristics of the mechanisms of regulation of the heart rhythm, and conducted an expert evaluation of the success of the operators' work. In a state of tranquility, there wasn't detected the reliable correlation between the studied indicators and the expert evaluation of labor activity. During the performance of the task of processing auditory modality of information, the communication have been revealed between the individual

neurodynamic features of the higher parts of the central nervous system, the EEG activity of the brain, the power of the spectrum of vegetative regulation of the heart rhythm and the expert evaluation of the success of the operators' activity. Differential scales of individual neurodynamic and neurovegetative characteristics and integral index of a set of indicators that can be used to assess the fitness of operators are developed. We believe that the use of a complex neurovegetative and individual neurodynamic approach, together with an expert evaluation of the success of the activity, will improve the analysis of the functioning of the «brain-heart» functional system and increase the predictive reliability of the selection of mobile communication operators.

Key words: operators, individual neurodynamic features of the higher sections of the central nervous system, information processing, coefficient of brain activation, vegetative mechanisms of heart rate regulation, expert evaluation of labor success.

Вступ

Результати багаточисельних, як вітчизняних так і зарубіжних досліджень свідчать, що подальше удосконалення технічних систем і використання їх у практичній діяльності вимагає від людини відповідних характеристик психофізіологічних функцій [1, 2, 3, 4]. Існує багато видів праці, що пов'язані з операторською діяльністю і тому проблема залежності успішності роботи операторів мобільного зв'язку від стану нейродинамічних, нейрофізіологічних та вегетативних функцій і властивостей особистості залишається актуальною [5, 6, 7, 8].

Доведено, що успішна операторська діяльність залежить від сили нервових процесів [9], психомоторних функцій [10], функціонального стану різних систем працюючих [11, 12], сукупності нейродинамічних та особистісних властивостей [13]. Дослідники підкреслюють, що найбільш «слабкою» ланкою у різноманітних відносинах «людина-машина» є стан функціональної системи «мозок-серце» [14, 15]. Саме тому комплексне вивчення ролі мозкових процесів за показниками індивідуальних нейродинамічних властивостей вищих відділів центральної нервової системи, спектральних характеристик ЕЕГ-активності і механізмів вегетативної регуляції серця та співставлення їх з експертною оцінкою успішності трудової діяльності операторів мобільного зв'язку є актуальним завданням психофізіології. Виявлення зв'язку

між ними може вказати на значення індивідуально-типологічних та нейровегетативних властивостей вищих відділів центральної нервової системи операторів у виконанні трудових обов'язків і служити науковим обґрунтуванням розробки теоретичних основ в системі заходів профорієнтації та відбору.

Завданням роботи було з'ясувати роль комплексу нейровегетативних та індивідуальних нейродинамічних властивостей вищих відділів центральної нервової системи в успішності праці операторів мобільного зв'язку.

Об'єкти, контингенти, методи дослідження

У дослідженні взяли участь 86 здорових чоловіків 18-20 років, операторів мобільного зв'язку. Обстеження проведені із дотриманням норм біоетики і положень Гельсінської декларації 1975 р. після добровільної згоди кожного обстежуваного. Досліджували нейродинамічні індивідуально-типологічні властивості вищих відділів центральної нервової системи, ЕЕГ-активність мозку, спектральні характеристики регуляції серцевого ритму та проводили експертну оцінку успішності виробничої діяльності операторів.

Нейродинамічні індивідуально-типологічні властивості вищих відділів центральної нервової системи визначали за функціональною рухливістю (ФРНП), силою (СНП) та зрівноваженістю (ЗНП)

нервових процесів на комп'ютерному приладі «Діагност-1М» за методикою М.В. Макаренка [16, 17]. Індивідуальну ФРНП визначали за результатами переробки складної слухової інформації в режимі «зворотного зв'язку», котра полягала у диференціюванні позитивних та гальмівних подразників (чистих тонів). Мірою ФРНП був час виконання тестового завдання. Чим швидше обстежуваний виконував завдання, пов'язане з диференціюванням 120 подразників, тим вище в нього була ФРНП. СНП оцінювали за показником загальної кількості переробленої інформації упродовж 5 хв роботи на комп'ютері. Більша кількість переробленої інформації відповідала вищому рівню СНП. Визначення ЗНП передбачало реєстрацію точності реакцій на рухомий об'єкт. Про ЗНП судили по сумарній величині реакцій, що випереджали чи запізнювались. Вважали: чим менша сума відхилень рухових реакцій (мс), тим вища ЗНП.

Сенсомоторну реактивність оцінювали за величиною латентних періодів (мс) під час реагування на дію подразників різного ступеня складності (проста слухо-моторна реакція — ПСМР та реакція диференціювання двох подразників з трьох — РВ2-3). Менші значення латентних періодів відповідали кращій сенсомоторній реактивності.

В умовах спокою та під час виконання роботи по переробці інформації визначали характеристики електроенцефалографії (ЕЕГ) та серцевого ритму (СР). ЕЕГ реєстрували у 19 відведеннях комп'ютерним енцефалографом «НейроКом» ХАІ Medica з розміщенням електродів за міжнародною системою 10-20. В якості референтного використовували об'єднаний вушний електрод. Проведення ЕЕГ відбувалось у спеціальній звуко- та світло непроникній екранованій камері. Всі обстежувані були праворукі і в стані спокою в них спостерігався б-ритм з різним ступенем виразності. Ана-

лізували потужність основних частотних діапазонів ЕЕГ: б (альфа, 8-13 Гц, 30-70 мкВ), в (бета, 14-35 Гц, 5-30 мкВ) та и (тета, 4-7 Гц, 25-35 мкВ) ритмів у всіх відведеннях згідно програмного забезпечення енцефалографа. Розраховували коефіцієнт активації мозку (КА) як відношення потужності коливань сумарного бета-діапазону до потужності альфа-діапазону у лобних та тім'яних ділянках кори мозку. Реєстрацію та визначення статистичних, варіаційних та спектральних характеристик СР проводили на приладі «Cardiolab+». Обчислювали величину відношення LF/HF (у.о.).

Експертну оцінку успішності виробничої діяльності операторів проводили спеціалісти відділу контролю якості надання послуг (швидкість обслуговування, здатність до диференціювання і визначення важливої інформації, частота та кількість допущених помилок, стресостійкість).

Результати оброблено методами непараметричної статистики з визначенням критеріїв Манна-Уїтні та проведенням рангового кореляційного аналізу Спірмена за пакетом програм Excel-2010.

Результати дослідження та їх обговорення

Для з'ясування ролі комплексу нейровегетативних та індивідуальних нейродинамічних властивостей в успішності операторської діяльності ми провели в стані спокою дослідження і встановили індивідуальні нейродинамічні властивості вищих відділів центральної нервової системи, латентні періоди сенсомоторних реакцій, а під час виконання завдання по переробці слухової інформації основні характеристики ЕЕГ- активності мозку та спектральної потужності механізмів регуляції серця. Для диференційованого кількісного і якісного оцінювання індивідуальних нейродинамічних та нейровегетативних властивостей операторів ми використали технологію шкал. Відносні

значення показників отримували на основі їх абсолютних характеристик з урахуванням величини середньоквадратичного відхилення (σ) від середнього статистичного. Обраховані градації значення X_i показників для кожного функціонального класу. Отримали межі та побудували диференційні шкали оцінок для розподілу операторів мобільного зв'язку на групи, які включають п'ять рівнів нейродинамічних властивостей та стану функціональної системи «мозок-серце»: високий рівень (В), який обраховувався: $X_i \leq X - \sigma$ і відповідає 10 балам; вище за середній (ВС) — $X - \sigma \leq X_i \leq X - 0,25 \sigma$, що відповідає 8 балам; середній рівень (С) — $X - 0,25 \sigma \leq X_i \leq X \pm 0,25 \sigma$ і відповідає 6 балам; нижче за середній рівень (НС) — $X + 0,25 \sigma \leq X_i \leq X + \sigma$ і дорівнює 4 балам; низький (Н) рівень — $X + \sigma \leq X_i$, який становить 2 бали. Шкали оцінок нейродинамічних та нейровегетативних властивостей операторів представлені в таблиці 1.

Наведені у таблиці результати дозволяють провести кількісну і отримати якісну оцінку індивідуальних нейродинамічних та нейровегетативних властивостей операторів мобільного зв'язку. Згідно такої оцінки до операторів з високим рівнем нейродинамічних та нейровегетативних властивостей належали ті випробовувані, що мали показники ФРНП близько 66,1 с., ПСМР — 219,1 мс і менше, РВ₂₋₃ — не більше 349 мс. Також у них був найбільший показник СНП та найвища точність реакцій на рухомий об'єкт (ЗНП). Високий коефіцієнт активації в лобних ділянках кори

мозку, виявлений у цих обстежуваних, підтверджував значення фронтальних частин кори мозку в здійсненні інтегративної діяльності мозку та вказував на існування щільних асоціативних зв'язків між ділянками кори мозку та наявність чисельних синаптичних контактів з іншими структурами ЦНС і автономною нервовою системою [18]. Відношення LF/HF у операторів з високим функціональним класом дорівнював 3,0 і більше, що вказувало на виражену участь симпатичної ланки автономної нервової системи у регуляції серця. Менші коефіцієнти активації мозку та збільшення потужності хвиль α -діапазону у тім'яних ділянках у операторів мобільного зв'язку можуть свідчити про те, що диференціювання інформації створює ризик для розвитку втоми [4, 5]. Якісна оцінка наведених нейродинамічних та нейровегетативних властивостей у операторів з високим рівнем свідчила про найбільший їх розвиток і відповідала 10 балам.

Загальний висновок щодо функціонального стану індивідуальних нейродинамічних і нейровегетативних властивостей проводили за інтегральним індексом, який розраховувався за сумою набраних оператором балів (табл. 2).

Таблиця 1

Диференційні шкали оцінювання рівня індивідуальних нейродинамічних та нейровегетативних властивостей операторів мобільного зв'язку

№ п/п	Показники	Рівень досліджуваної властивості				
		В	ВС	С	НС	Н
Бали		10	8	6	4	2
1	ФРНП, с	≤66,1	66,1-70,9	71,0-74,9	75,0-79,9	≥80,0
2	ПСМР, мс	≤219,1	220,1-269,3	200,2-270,1	371,2-415,4	≥420,1
3.	РВ ₂₋₃ , мс	≤349,2	350,1-419,2	420,2-490,3	491,1-560,2	≥561,2
4.	СНП, кадри	≥735,6	700,1-680,2	679,5-630,1	629,9-605,2	≤604,6
5.	ЗНП, мс	≤15,2	15,3-21,7	21,8-29,1	29,2-35,1	≥35,2
6.	КА, у.о.	≥0,40	0,38-0,36	0,35-0,33	0,32-0,30	≤0,29
7.	LF/HF, у.о.	≥3,0	2,9-2,5	2,4-2,0	1,9-1,4	≤1,3

Таблиця 2

Інтегральний індекс нейродинамічних і нейровегетативних властивостей операторів мобільного зв'язку

№ п/п	Рівень нейродинамічних та нейровегетативних властивостей	Інтегральний індекс досліджуваних властивостей, бали
1	Високий	≥ 57
2	Вище за середній	43 — 56
3	Середній	29 — 42
4	Нижче за середній	15 — 28
5	Низький	≥ 14

Згідно наведеної у таблиці класифікації інтегрального індексу функціонального стану нейродинамічних та нейровегетативних властивостей операторів мобільного зв'язку, максимальна сума балів — 70, а мінімальна — 14. Ми провели аналіз розподілу операторів за рівнем функціонального стану індивідуальних нейродинамічних та нейровегетативних властивостей. Низькі значення інтегрального індексу, ≤ 14 балів та нижчі за середні 15-28 балів серед операторів мобільного зв'язку були відсутні. Із загальної кількості операторів — 9 % випробовуваних (14 осіб), були віднесені до групи з високим інтегральним індексом нейродинамічних та нейровегетативних властивостей. У них інтегральний індекс був вище за 57 балів. Серед досліджуваних операторів у 28 (19 %) виявили вище за середній рівень інтегрального індексу, який був у межах 43-56 балів. Більшість операторів, а це 72 % (108 осіб) увійшли до групи з середнім значенням інтегрального індексу функціонального стану нейродинамічних та нейровегетативних властивостей. У них інтегральний індекс індивідуальних нейродинамічних та нейровегетативних властивостей становив 29-42 бали.

З метою підтвердження припущення про те, що індивідуальні нейродинамічні та нейровегетативні властивості зв'язані з успішністю операторської діяльності ми провели експертну оцінку праці операторів, яку здійснили спеціалісти відділу контролю якості надання послуг. Виявили, що до групи операторів мобільного зв'язку з високим рівнем трудової діяльності відносяться — 16 % операторів (24 особи), з вищим за середній рівень — 29 % (42 особи), до групи з середнім рівнем увійшла більшість операторів — 49 % (73 особи). Крім того, 7 % операторів мобільного зв'язку (11 осіб) були віднесені до групи з рівнем трудової діяльності, ниж-

чим за середній. Операторів з низьким балом трудової діяльності (1-2 бали) спеціалісти не виділили.

Оскільки розподіл операторів за рівнем функціонального стану індивідуальних нейродинамічних та нейровегетативних властивостей співпадав з експертною оцінкою успішності виробничої діяльності, це дало підстави провести кореляційний аналіз між цими показниками (рис. 1).

Встановлено зв'язки між успішністю праці операторів та ФРНП, СНП, PB_{2-3} ($r = 0,44-0,61$; $P \leq 0,05-0,01$), спектральною потужністю СР HF, LF та показником SDNN ($r = 0,51-0,56$; $P \leq 0,05-0,01$), а також коефіцієнтом активності КА лобних та тім'яних ділянок кори мозку і потужністю α -, β -, θ -хвиль у лобних, вискових і потиличних ділянках кори мозку ($r = 0,23-0,33$; $P \leq 0,05$). Між експертними оцінками успішності операторської діяльності та показниками ЗНП, ПСМР, VLF достовірних зв'язків виявлено не було ($P \geq 0,05$).

Результати кореляційного аналізу свідчать на користь того, що при підвищенні успішності виконання завдання, швидкості диференціювання та обробки інформації у операторів мобільного зв'язку активізувалась робота мозку та серця. Разом з тим, успішні оператори

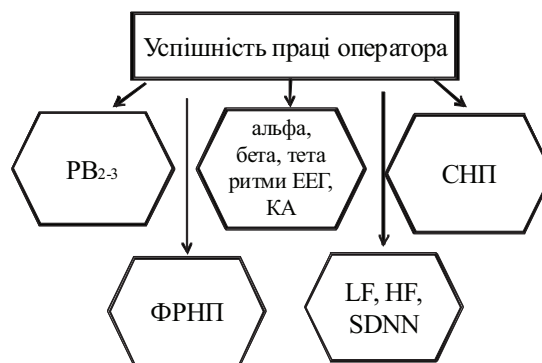


Рис. 1. Кореляції між успішністю операторської діяльності, нейродинамічними та нейровегетативними властивостями операторів (наведено лише достовірні зв'язки $P \leq 0,05$).

в умовах виробничої діяльності здатні були краще диференціювати та переробляти інформацію і в більшості випадків характеризувались вищим рівнем нейродинамічних (ФРПН, СНП, РВ2-3), нейрофізіологічних (більший коефіцієнт активації кори у лобних та тім'яних ділянках кори мозку, менша потужність α - і θ - ритмів лобних, тім'яних та потиличних і більша потужність β - хвиль вискових, тім'яних та потиличних ділянок мозку) та вегетативних механізмів регуляції (підвищення спектральної потужності HF, LF та SDNN) серця. Тому, критеріями відбору разом з психічними, мотиваційними, віковими особливостями [13] можуть виступати і індивідуальні високо генетично детерміновані нейродинамічні властивості вищих відділів центральної нервової системи та комплекс нейровегетативних функцій, що є найбільш інформативними щодо управління та прогнозування операторською діяльністю.

Таким критеріям, за результатами нашої роботи, відповідають нейродинамічні, індивідуально-типологічні властивості вищих відділів центральної нервової системи: ФРПН, СНП і ЗНП, сенсомоторні реакції диференціювання РВ2-3, які відрізняються міцною і стійкою біологічною природою, а також деякі нейрофізіологічні характеристики активності мозку (КА) та спектральні характеристики вегетативних механізмів регуляції серця (LF/HF).

Результати обстеження за комплексом нейродинамічних та нейровегетативних показників і співставлення їх з успішністю діяльності стали підставою для розробки і обґрунтування критеріїв та рекомендацій відносно виробничої придатності кожного оператора. Так, оператори з високим та вищим за середній бал трудової діяльності, у більшості випадків, характеризувались високими, або вищими за середні значеннями досліджуваних нейродинаміч-

них та нейровегетативних властивостей, що підтверджує встановлені нами зв'язки між індивідуально-типологічними, нейровегетативними властивостями та успішністю трудової діяльності.

Враховуючи наявність кореляції між експертною оцінкою успішності діяльності та комплексом неродинамічних і нейровегетативних показників ми спробували для операторів мобільного зв'язку виділити чотири групи виробничої придатності. Першу групу повинні складати безумовно придатні особи, що володіють здібностями до швидкого оперування інформацією (диференціювання, змістовна селекція та точний відбір найбільш важливого матеріалу), характеризуються невисокою частотою та малою кількістю помилок, стресостійкі. Для таких операторів існує велика частка ймовірності існування в них високого рівня сенсомоторної та вегетативної реактивності, нейродинамічних функцій, що в комплексі дозволяє забезпечити виконання професійних обов'язків оператора на найвищому рівні з прийнятним рівнем ризику виникнення нейроваскулярної патології. Інтегральний індекс нейровегетативних властивостей цих операторів повинен складати не менше 57 балів.

До другої групи придатних операторів можуть бути віднесені особи, які характеризуються вищим за середній рівень нейродинамічних та нейровегетативних властивостей. В процесі трудової діяльності такі оператори можуть допускати незначну кількість помилок, що не буде значною мірою позначатись на якості виконуваної роботи та завдавати значної шкоди функціонуванню їх серцево-судинної та нервової системи. Інтегральний індекс операторів цієї групи за комплексом нейродинамічних та нейровегетативних властивостей повинен бути в межах 43-56 балів.

До третьої групи операторів слід віднести умовно придатних осіб. Необх-

ідною умовою для забезпечення нормального функціонування їх фізіологічних систем та якісного виконання своїх обов'язків операторам цієї групи повинно надаватися більше часу для підготовки і відновлення, рекомендується введення чіткого розподілу праці і відпочинку в умовах виконання особливо важливих і відповідальних етапів (звітні періоди, швидке оволодіння знаннями нових проектів тощо). Здебільшого такий підхід пояснюється високою імовірністю швидкого вичерпання резервних можливостей організму, збільшення відсотка патологій системи «мозок-серце» та зниження якості праці (збільшення частоти помилок в умовах дефіциту часу). Такі оператори, згідно результатів наших досліджень, характеризувались середнім рівнем нейродинамічних та нейровегетативних властивостей. Інтегральний індекс комплексу показників повинен відповідати середньому рівню і бути не нижче 29-42 балів.

Четверта група налічує осіб, що непридатні до виконання праці оператора, успішність яких не відповідає вимогам, а інтегральний показник нейродинамічних та нейровегетативних властивостей є нижчим за 28 бали, а більшість досліджуваних показників відносяться до нижчого за середній рівень.

Отже, нами доведено, що провідними маркерами для організації відбору і прогнозу успішності операторів, які орієнтовані на усунення негативного впливу умов праці, слід вважати характеристики генетично детермінованих нейродинамічних властивостей вищих відділів центральної нервової системи (ФРНП, СНП), сенсомоторні реакції диференціювання (PB₂₋₃), нейрофізіологічних (просторово-часові характеристики ЕЕГ, коефіцієнт активації) та спектральна потужність механізмів регуляції серця.

Слід зазначити, що кількісні показники сенсомоторної реактивності, швид-

кості, якості і кількості переробки інформації слухової модальності, рівнів ФРНП і СНП, нейрофізіологічних та вегетативних характеристик, отримані з використанням пристрій і методик інших авторів, можуть відрізнятися від наших. Це пояснюється особливостями технічних завдань, що закладені у програмі досліджень. Також, наші дослідження не претендують на вичерпні результати, а є тільки спробою підвищити розуміння біологічних основ індивідуальних відмінностей людини.

Результати комплексного дослідження переробки інформації, на основі показників діяльності мозку і серця з врахуванням типологічних властивостей основних нервових процесів, поряд з експертною оцінкою успішності трудової діяльності, повинні знайти застосування у вирішенні практичних питань, наукової організації праці та навчання, професійного психофізіологічного відбору, як чутливі і об'єктивні індикатори стану функціональної системи «мозок-серце» і цілого організму.

Висновки

1. Встановлено зв'язок індивідуальних нейродинамічних властивостей вищих відділів центральної нервової системи, спектральних характеристик та коефіцієнту ЕЕГ- активності мозку, вегетативних механізмів регуляції серцевого ритму з експертною оцінкою успішності діяльності операторів мобільного зв'язку.
2. Оператори з високою успішністю трудової діяльності характеризувались високими значеннями індивідуальних нейродинамічних властивостей (ФРНП, СНП та PB₂₋₃), кращою здатністю до диференціювання складної слухомоторної інформації, високим рівнем активації мозку та вегетативних механізмів регуляції серця.
3. Розроблені диференційні шкали оцінки індивідуальних нейродинамічних

- та нейровегетативних характеристик і інтегральний індекс комплексу показників для діагностики придатності операторів.
4. Застосування комплексного нейровегетативного та індивідуального нейродинамічного підходу разом з експертною оцінкою успішності діяльності удосконалив аналіз роботи функціональної системи «мозок-серце» і збільшить прогностичну надійність відбору операторів мобільного зв'язку та може бути використаний з метою розробки індивідуальних шляхів профілактики та лікування розладів.
- Література**
1. Платонов К.К. Вопросы психологии труда. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://window.edu.ru/catalog/pdf2txt/597/75597/5639>
 2. Шафран Л.М., Псядло Э.М. Теория и практика профессионального психофизиологического отбора моряков. — О.: Фенікс, 2008. — 292 с.
 3. Третьак Т.О., Дрегваль И.В., Севериновская Е.В. Анализ спектральной мощности ЭЭГ при интуитивном мышлении человека // Вісник ОНУ. Біологія. 2016. Т. 21, вип. 2 (39). — С. 139-151. DOI 10.18524/2077-1746.2016.2 (39).80480.
 4. Yong-Qi Zhang Transfer Components Between Subjects for EEG-based Driving Fatigue Detection // Neural Information Processing. — 2015. — 4. — P. 61–68.
 5. Cheng Shyh-Yueh Mental Fatigue Measurement Using EEG // Risk Management Trends. Ed. By Giancarlo Nota — 2011. — 266 p.
 6. Gigantesco A Occupational stress and mental health. — Epidemiol. Prev. — 2013. — V. 37. — №1. — P. 67-73.
 7. William M. Mount, Deborah C. Tuiek, Hussein A Abbass. Psychophysiological Evaluation of Task Complexity and Cognitive Performance in a Human Computer Interface Experiment / Neural Information Processing: Lecture Notes in Computer Science // 19th International Conference, ICONIP 2012, Doha, Qatar, November 12-15, 2012. — Vol. 7663. — P. 600-607.
 8. Wirtz P.H., Ehlert U., Kottwitz M.U. Occupational role stress is associated with higher cortisol reactivity to acute stress — J. Occup. Health Psychol. — 2013. — V. 18. — Iss. 2. — P. 212-131.
 9. Кальниш В.В. Система психофізіологічного забезпечення професійної діяльності. / Охорона праці і пожежна безпека. — 2014. — Т. 75, №2. — С. 53-57.
 10. Макаренко М.В., Лизогуб В.С. Онтогенез психофізіологічних функцій людини. Черкаси: Вертикаль. — 2011. — 256 с.
 11. Міщенко І.А. Порівняльний аналіз функціональних змін в організмі операторів сейсмопрогнозу при роботі в денну та нічну зміни // Клінічна та експериментальна патологія. — 2015. — Т. XIV, №4 (54). — С. 102-106.
 12. Швець А.В. Інформаційна технологія психофізіологічного оцінювання надійності діяльності та підтримки працездатності військових операторів. Автореф. дис... докт. мед. наук. — Київ, 2015. — 45 с.
 13. Маришук В.Л. Критерии профессиональной пригодности в отборе // Психология работы с персоналом в трудах отечественных специалистов [Электронный ресурс] / ред. Л.В. Винокуров. — Режим доступа: <http://lib.mgppu.ru/opacunicode/index.php?url=/notices/index/IdNotice:23487/Source:default>
 14. Кундієв Ю.І., Кальниш В.В., Швець А.В. Психофізіологічні підходи до оцінки надійності професійної діяльності. // Наука і практика. — 2013. — №1. — С. 84-93.
 15. Новицкий А.А., Дударенко С.В., Алексанин С.С. Механизм развития патологии внутренних органов в условиях экологического и профессионального перенапряжения регуляторных систем организма человека // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2010. — № 1. — С. 5-9.
 16. Макаренко М. В. Основи професійного відбору військових спеціалістів та методики вивчення індивідуальних психофізіологічних відмінностей між людьми. — К.: Ін-т фізіології імені О. Богомольця НАН України; Наук. — дослід. центр гуманітар. проблем Збройних Сил України, 2006. — 395 с.
 17. Макаренко М.В., Лизогуб В.С., Галка М.С., Юхименко Л.І., Хоменко С.М. Спосіб оцін-

ки психофізіологічного стану слухового аналізатору // Патент на винахід № 96496; Державна служба інтелектуальної власності України МПК А 61В5/16, UA № заявки а 2010 02225; заявл. 01.03.2010; опубл. 10.11.2011, Бюл. № 21.

18. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. — М.: Академия, 2004. — 384 с.

References

1. Platonov K.K. Voprosy psikhologii truda [Elektronniy resurs] — Rezhim dostupu: <http://window.edu.ru/catalog/pdf2txt/597/75597/5639>
2. Shafran L.M. Psyadlo E.M. Teoriya i praktika professionalnogo psikhofiziologicheskogo otbora moryakov. — O.: Feniks. 2008. — 292 s.
3. Tretyak T.O. Dregval I.V. Severinovskaya E.V. Analiz spektralnoy moshchnosti EEG pri intuitivnom myshlenii cheloveka // Visnik ONU. Biologiya 2016. T. 21. vip. 2 (39). — S. 139-151. DOI 10.18524/2077-1746.2016.2 (39).80480.
4. Yong-Qi Zhang Transfer Components Between Subjects for EEG-based Driving Fatigue Detection // Neural Information Processing. — 2015. — 4. — P. 61-68.
5. Cheng Shyh-Yueh Mental Fatigue Measurement Using EEG // Risk Management Trends. Ed. By Giancarlo Nota — 2011. — 266 p.
6. Gigantesco A Occupational stress and mental health. — Epidemiol. Prev. — 2013. — V. 37. — №1. — P. 67-73.
7. William M. Mount, Deborah C. Туиек, Hussein A Abbass. Psychophysiological Evaluation of Task Complexity and Cognitive Performance in a Human Computer Interface Experiment / Neural Information Processing: Lecture Notes in Computer Science // 19th International Conference, ICONIP 2012, Doha, Qatar, November 12-15, 2012. — Vol. 7663. — P. 600-607.
8. Wirtz P.H., Ehlert U., Kottwitz M.U. Occupational role stress is associated with higher cortisol reactivity to acute stress — J. Occup. Health Psychol. — 2013. — V. 18. — Iss. 2. — P. 212-131.
9. Kalnish V.V. Sistema psikhofiziologichnogo zabezpechennya profesiynoi diyalnosti. // Okhorona pratsi i pozhezhna bezpeka — 2014. — T. 75. №2. — S. 53-57.
10. Makarenko M.V. Lizogub. V.S. Ontogenez psikhofiziologichnikh funktsiy lyudini. Cherkasi: Vertikal. — 2011. — 256 s.
11. Mishchenko I.A. Porivnyalniy analiz funktsionalnikh zmin v organizmi operatoriv seysmoprognu pri roboti v denu ta nichnu zmini // Klinichna ta eksperimentalna patologiya — 2015. — T. XIV. №4 (54). — S. 102-106.
12. Shvets A.V. Informatsiyna tekhnologiya psikhofiziologichnogo otsinyuvannya nadiynosti diyalnosti ta pidtrimki pratsezdatsnosti viyskovikh operatoriv. Avtoref. dis... dokt. med. nauk. — Kii. 2015. — 45 s.
13. Marishchuk V.L. Kriterii professionalnoy prigodnosti v otbore // Psikhologiya raboty s personalom v trudakh otechestvennykh spetsialistov [Elektronniy resurs] / red. L.V. Vinokurov. — Rezhim dostupa: <http://lib.mgppu.ru/opacunicode/index.php?url=/notices/index/IdNotice:23487/Source:default>
14. Kundiev Yu.I. Kalnish V.V. Shvets A.V. Psikhofiziologichni pidkhodi do otsinki nadiynosti profesiynoi diyalnosti. // Nauka i praktika — 2013. — №1. — S. 84-93.
15. Novitskiy AA Dudarenko S.V. Aleksanin S.S. Mekhanizm razvitiya patologii vnutrennikh organov v usloviyakh ekologicheskogo i professionalnogo perenapryazheniya regulatorynykh sistem organizma cheloveka // Mediko-biologicheskiye i sotsialno-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychnykh situatsiyakh. — 2010. — № 1. — S. 5-9.
16. Makarenko M.V. Osnovi profesiyного vidboru viyskovikh spetsialistiv ta metodiki vivchennya individualnikh psikhofiziologichnikh vidminnostey mizh lyudmi. — K.: In-t fiziologii imeni O. Bogomoltsya NAN Ukraini; Nauk. — doslid. tsentr humanitar. problem Zbroynikh Sil Ukraini. — 2006. — 395 s.
17. Makarenko M.V., Lizogub V.S., Galka M.S., Yukhimenko L.I., Khomenko S.M. Sposib otsinki psikhofiziologichnogo stanu slukhovogo analizatoru // Zayavka № A 201002225 pro patent na vinakhid vid 1.03.2010.
18. Luriya A.R. Osnovy neyropsikhologii. — M.: Akademiya 2004. — 384 s.

*Впервые поступила в редакцию 25.07.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК [614.71+614.76]: 616-092.9-047.37]: 691: 656

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434420>

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕПЛОИЗОЛЯЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ В СТРОИТЕЛЬСТВЕ И НА ТРАНСПОРТЕ

Третьякова Е.В.

Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса, helen.tre67@gmail.com

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНІ КРИТЕРІЇ БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТЕПЛОІЗОЛЯЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ У БУДІВНИЦТВІ І НА ТРАНСПОРТІ

Третьякова О.В.

Український НДІ медицини транспорту, м. Одеса, helen.tre67@gmail.com

TOXICOLOGICAL-HYGIENIC CRITERIA FOR THE SAFETY OF APPLICATION OF HEAT-INSULATING MATERIALS IN CONSTRUCTION AND TRANSPORT

Tretyakova E. V.

Ukrainian SRI for Medicine of Transport of the Health Ministry of Ukraine, Odessa,
helen.tre67@gmail.com

Актуальность. На современном этапе развития экономики особую актуальность приобретает проблема энергосбережения и экономии энергоресурсов. Одним из наиболее рациональных путей решения данной задачи является использование в строительстве и на транспорте современных высокоэффективных теплоизоляционных материалов (ТИМ). Наличие различных видов ТИМ диктует экономические, организационные аспекты их производства, особые требования безопасности в зависимости от сферы их применения.

Целью настоящей работы является комплексная токсиколого-гигиеническая оценка различных видов современных теплоизоляционных материалов и обоснование критериев их безопасного применения в обычных условиях эксплуатации и при возникновении чрезвычайных ситуаций (пожаров).

Материалы и методы. Проведена оценка миграции химических веществ в воздух и состава токсичных продуктов горения (ТПГ) 36 ТИМ Газохроматографические и фотометрическими методами, в том числе в режимах термоокислительной деструкции (450 °С) и пламенного горения (750 °С) на специальной экспериментальной установке.

Результаты исследования. В условиях, моделирующих монтаж ТИМ, превышение ГДК_{рз} не установлено, а при моделировании штатных условий эксплуатации только в 19,4 % случаев. Среди компонентов, превышающих нормативные величины ПДК сд доминировали: для материалов из минеральной ваты — формальдегид

(100 % случаев), для пенополистирола (ППС) — стирол (72,7 %), для пенополиуретан (ППУ) — бензол, формальдегид и этиленгликоль (100 %), для каучуков — этилацетат и формальдегид (50 %). Кроме того, для ТИМ на основе минеральной ваты характерна миграция в воздух аэрозольных частиц.

По уровню образования ТПГ 50,0 % исследованных материалов с ППУ были отнесены к классу высокоопасные (2-й класс опасности), и 50,0 % — к классу умеренноопасные (3-й класс). ППС материалы в 77,7 % случаев были отнесены к 3-го класса и 22,3 % — до 4-го класса (мало опасные). 81,1 % материалов из вспененного полиэтилена (ВТЭ) отнесены к 3-му классу и по 9,5 % — до высоко- и малоопасных. Все материалы из каучука попали в 3-й класс. Тима из волокнистых комплексов в подавляющем числе исследований отнесены к классу малоопасных, и только в 4,5 % случаев — к слабоопасных. В условиях натуральных широкомасштабных испытаний при использовании полимерных материалов в составе систем фасадного утепления 94,4 % изделий было отнесено к классу мало опасных, что связано с соблюдением условий монтажа и сферы применения данных ТИМ.

Выводы. Вопрос безопасности для здоровья человека и окружающей среды различных видов теплоизоляционных материалов до сих пор остаются недостаточно изученными, что требует разработки дополнительных критериев безопасности, осуществление мероприятий по стандартизации, контроля и дифференцировки в зависимости от сферы применения.

Ключевые слова: теплоизоляционные материалы, токсиколого-гигиеническая оценка, химическая опасность, токсичность продуктов горения.

Актуальність. На сучасному етапі розвитку економіки особливої актуальності набуває проблема енергозбереження і економії енергоресурсів. Одним з найбільш раціональних шляхів вирішення даного завдання є використання в будівництві і на транспорті сучасних високоефективних теплоізоляційних матеріалів (ТИМ). Наявність різних видів ТИМ диктує економічні, організаційні аспекти їх виробництва, особливої вимоги безпеки в залежності від сфери їх застосування.

Метою цієї роботи є комплексна токсиколого-гігієнічна оцінка різних видів сучасних теплоізоляційних матеріалів і обґрунтування критеріїв їх безпечної застосування в звичайних умовах експлуатації та при виникненні надзвичайних ситуацій (пожеж).

Матеріали та методи. Проведено оцінку міграції хімічних речовин в повітря і складу токсичних продуктів горіння (ТПГ) 36 ТИМ газохроматографічними і фотометричними методами, в тому числі в режимах термоокислювальної деструкції (450 °С) і полум'яного горіння (750 °С) на спеціальній експериментальній установці.

Результати дослідження. В умовах, що моделюють монтаж ТИМ, перевищення ГДКрз не встановлено, а при моделюванні штатних умов експлуатації тільки у 19,4 % випадків. Серед компонентів, що перевищують нормативні величини ГДК сд домінували: для матеріалів з мінеральної вати — формальдегід (100 % випадків), для пінополістиролу (ППС) — стирол (72,7 %), для пінополіуретан (ППУ) — бензол, формальдегід і етиленгликоль (100 %), для каучуків — етилацетат і формальдегід (50 %). Крім того, для ТИМ на основі мінеральної вати характерна міграція в повітря аерозольних часток.

За рівнем утворення ТПГ 50,0 % досліджених матеріалів з ППУ були віднесені

до класу високонебезпечні (2-й клас небезпеки), і 50,0 % — до класу помірнонебезпечні (3-й клас). ППС матеріали в 77,7 % випадків були віднесені до 3-го класу і 22,3 % — до 4-го класу (мало небезпечні). 81,1 % матеріалів з спіненого поліетилену (ВПЕ) віднесені до 3-го класу і по 9,5 % — до високо- і малонебезпечних. Усі матеріали з каучуку потрапили до 3-й класу. ТІМі з волокнистих комплексів у переважній кількості досліджень віднесені до класу малонебезпечних, і лише у 4,5 % випадків — до помірнонебезпечних. В умовах натурних широкомасштабних випробувань при використанні полімерних матеріалів у складі систем фасадного утеплення 94,4 % виробів було віднесено до класу мало небезпечних, що пов'язано з дотриманням умов монтажу та сфери застосування даних ТІМ.

Висновки. Питання безпеки для здоров'я людини і навколишнього середовища різних видів теплоізоляційних матеріалів досі залишаються недостатньо вивченими, що вимагає розробки додаткових критеріїв безпеки, здійснення заходів щодо стандартизації, контролю і диференціювання в залежності від сфери застосування.

Ключові слова: теплоізоляційні матеріали, токсиколого-гігієнічна оцінка, хімічна небезпека, токсичність продуктів горіння.

Background. At the present stage of development of the world economics, the problem of energy saving and energy resources economy becomes especially relevant. One of the most rational ways to solve this problem is to use modern high-efficiency heat insulation materials (HIM) in construction and on transport. The presence of various types of HIM is dictated by the economic, organizational aspects of their production, special security requirements, depending on the scope of their application.

The purpose of this work was a comprehensive toxicological and hygienic assessment of various types of modern insulating materials and ground of the criteria for their safe use under normal operating conditions and in the emergencies (fires).

Materials and methods. The assessment of the migration of chemicals into the air and the toxic combustion products (TCP) consist of 36 HIM by gas chromatographic and photometric methods, including the modes of thermooxidative destruction (450 °C) and flame combustion (750 °C) on a special experimental equipment.

Results. Under the conditions simulating the application of the HIM, the excess of the TLV was not established, but in the case of modeling the nominal operating conditions — only in 19,4 % of cases. Among the components exceeding the normative values, are dominated such pollutants, as: materials from mineral wool — formaldehyde (100 % of cases), expanded polystyrene — styrene (72,7 %), PUF — benzene, formaldehyde and ethylene glycol (100 %), rubbers — ethyl acetate and formaldehyde (50 %). In addition, mineral wool-based HIMs have proved disadvantageous in the migration of aerosol particles into the air. By the level of the TCP formation of, 50,0 % of the investigated polyurethane were classified as highly hazardous (2nd hazard class), and 50,0 % — to the class moderately dangerous (3rd class). EPS-materials in 77,7 % of cases were assigned to the 3rd class and 22,3 % to the 4th class (low-risk). 81,1 % of materials from the PEF are classified to the 3rd class and 9,5 % to the materials of high and low risk. All materials from rubber were in the 3rd class. HIMs from fibrous complexes in the overwhelming number of studies are classified as low-risk, and only 4,5 % of cases are moderately dangerous. In the conditions of full-scale large-scale testing with the use of polymeric materials in the facade insulation system, 94,4 % of products were classified as low-hazard, which is due to compliance with the installation conditions and the scope

of the HIM data

Conclusions. The issues of safety for human health and the environment of different types of heat insulation materials have not been sufficiently studied to date, which requires the development of additional safety criteria, the implementation of standardization, control and differentiation measures, depending on the scope of application.

Key words: *heat insulating materials, hygienic and toxicological assessment, chemical hazard, toxicity of combustion products.*

Актуальность

На современном этапе развития экономики особую актуальность приобретает проблема энергосбережения и экономии энергоресурсов. Основа государственной политики энергосбережения в Украине была заложена еще в конце 90-х годов принятием Закона «Об энергосбережении». В последующие годы она закреплена на законодательном уровне рядом ключевых Законов и постановлений кабинета министров Украины, а также разработан и утвержден Национальный план действий по энергоэффективности в период до 2020 года [1-3]. Одним из наиболее рациональных путей решения данной проблемы является использование в строительстве и на транспорте современных высокоэффективных теплоизоляционных материалов [4-6].

Теплоизоляционные материалы (ТИМ) — это материалы, предназначенные для уменьшения теплопереноса, теплоизоляционные свойства которых зависят от их химического состава и/или физической структуры. Основными характеристиками теплоизоляционных материалов являются теплопроводность, пористость, плотность, паропроницаемость и водопоглощение, биостойкость, огнестойкость, прочность, температуростойкость и удельная теплоёмкость [7].

Использование ТИМов позволяет уменьшить толщину и массу стен и других ограждающих конструкций, снизить расход основных конструктивных материалов. Наряду с этим, при сокращении

потерь тепла отапливаемыми зданиями, уменьшается расход энергоносителей. Многие теплоизоляционные материалы, вследствие высокой пористости, обладают способностью поглощать звуки, что позволяет применять их также в качестве акустических материалов для борьбы с шумом [8, 9].

Все теплоизоляционные материалы по виду основного сырья, из которого они изготавливаются, можно подразделить на несколько групп, основные из которых представлены в табл. 1. Сырьём для изготовления полимерсодержащих ТИМ служат термопластичные полимеры (или термопласты) — это полиолефины, полистирол, поливинилхлорид, и терморезактивные полимеры (или реактопласты) — полиуретан (как разновидности, пенополиизоцианурат), мочевино-формальдегидные, фенол-формальдегидные смолы, а также эластомеры — синтетические каучуки. Для улучшения технологических характеристик и придания им необходимых технологических свойств в полимерную основу добавляют газообразующие и вспенивающие вещества, наполнители, пластификаторы, красители, для снижения пожароопасности — антипирены [10].

Сырьём для изготовления минеральных волокнистых материалов является сода, известь, кварцевый песок (для стекловаты), базальтовая группа горных пород (для базальтовой минеральной ваты). Волокно, которое получают из расплава, скрепляется в изделие с помощью связующего (чаще всего это фенол-

формальдегидная смола) [11]. От вида используемого сырья зависят технологические характеристики ТИМов, их эксплуатационные свойства, и соответственно, сферы применения.

По назначению ТИМы подразделяются на [10]:

1. теплоизоляционно-строительные — используются в судостроении, автомобиле- и вагоностроении, в гражданском строительстве для утепления строительных конструкций в жилых и промышленных зданиях, утепления стен, полов, потолков, кровли, в составе сэндвич-панелей при строительстве торговых комплексов;
2. теплоизоляционно-монтажные — применяются для тепловой изоляции промышленного оборудования в хо-

лодильной промышленности, судостроении и вагоностроении, теплоизоляции труб и технологических трубопроводов, систем кондиционирования, инженерных коммуникаций.

Предельная температура применения теплоизоляционно-монтажных ТИМ составляет от 60 °С (для ППВХ) — до 1000 °С (для базальтовых утеплителей) [9].

Рынок современных ТИМов, использующихся в строительстве и на транспорте, наиболее широко представлен полистиролом (экструдированным EPS и вспенным XPS) и неорганическими минераловатными комплексами. По данным Агенства индустриального маркетинга (рис. 2) доля различных видов полистирола на рынке Украины в 2017

Таблица 1

Основные виды и эксплуатационные свойства теплоизоляционных материалов

Наименование материала	Эксплуатационные свойства ТИМ	
	Положительные	Недостатки
Пенополистирол (ППС), экструдированный пенополистирол (ЭППС)	химически стоек, не подвержен гниению и разложению, имеет хорошие теплоизоляционные характеристики, низкое влагопоглощение, высокую морозостойкость и прочность; легкость монтажа	горюч, не пропускает воздух; фотодеструкции подвержен только ППС
Пенополиэтилен (ППЭ) с металлизированным (из алюминия) покрытием (изолон, пенофол)	обладает тепло-паро-шумоизоляционными свойствами, стойкостью к коррозии и воздействию УФ-излучения, масло-бензо- стоек, не подвержен гниению, долговечен; за счет отражения лучистой энергии повышает тепловое сопротивление конструкции без увеличения ее объема; легкость монтажа	горюч, не пропускает воздух, необходимо комбинировать с ватой для достижения соответствующих теплоизолирующих свойств
Пенополивинилхлорид (винипор, ППВХ)	обладает хорошими тепло- шумоизоляционными свойствами; масло- бензо- стоек, не подвержен гниению, долговечен; легкость монтажа	горюч, не пропускает воздух
Пенополиуретан (ППУ)	обладает хорошими тепло- шумоизоляционными свойствами, эластичен; устойчив к биологическому воздействию	горюч, не пропускает воздух; подвержен фотодеструкции; некоторые виды ППУ для монтажа требуют специальной аппаратуры
Пенополиизоцианурат (PIR)	имеет высокие гидро- и теплоизолирующие свойства, химически и водостойчив, устойчив к УФ-и биологическому воздействию; высокая прочность и долговечность	горюч, не пропускает воздух
Вспененный синтетический каучук	высокие теплоизолирующие свойства, химически и водостойчив, не подвержен уплотнению; удобен при монтаже	горюч
Мипора, пеноизол (на основе мочевино- и фенол-формальдегидной смолы)	очень легкий материал с хорошие теплоизоляционные характеристиками, устойчив к биологическому воздействию и вибрации	имеет малую прочность на сжатие, гигроскопична
Минераловатные изделия на основе базальта	не горючи, обеспечивают хорошую шумо- и теплоизоляцию, обладают высокой морозостойкостью; мало подвержены поражению грибками и насекомыми	со временем происходит «старение» связующего компонента; требует дополнительных слоев пароизоляционной и гидроизоляционной пленки при монтаже;
Изделия из стекловаты	низкое влагопоглощение и высокая прочность; высокая огнестойкость, однако меньшая, чем у минеральной ваты	под действием собственной тяжести дает усадку; стекловата более хрупкая, при ее укладке образуется много пыли, которая может вызвать зуд кожи и воспаление дыхательных путей
Асбестосодержащие материалы и изделия	высокая температуростойкость, прочность и долговечность	возможно образование асбестовой пыли из волокнистых материалов (амфибол), вредных и опасных для здоровья человека

году составила 33,3 %, а минераловатных комплексов — 66,7 %, а общий объем данного вида продукции 3,6 млн. м³ [12].

Наличие различных видов ТИМ диктует экономические, организационные аспекты их производства, особые требования к различным сферам их применения, технологиям монтажа, условиям эксплуатации объектов.

Многими производителями и поставщиками данного вида продукции современные ТИМы заявляются как безопасные и экологичные. Однако, понятие безопасное применение чрезвычайно емкое и трактуется специалистами разного профиля по-разному. В самом общем виде безопасность предполагает отсутствие негативных эффектов на здоровье человека, техническую безопасность, которая сочетается с положительными эксплуатационными свойствами, минимизация проявления опасного воздействия при возникновении чрезвычайных ситуациях, главным образом при пожарах, и экологическую безопасность (или экологичность продукции). С учетом такого множественного характера задач и проблем безопасности, каждое направление в теплоизоляции имеет свои преимущества, особенности и недостатки. Определение идеального теплоизоляционного материала (ТИМ) в этом контексте отсутствует.

Исследования по гигиенической оценке теплоизоляционных материалов, несмотря на их уже широкое применение в промышленности и строительстве, начали проводиться только с конца 60-х годов 20 столетия [13]. Первыми материалами, которые использовали в качестве утеплителей, были материалы на основе фенол-формальдегидных смол. Однако, уже тогда было установлено превышение норм миграции мономеров (фенола и формальдегида) в окружающую среду на протяжении длительного

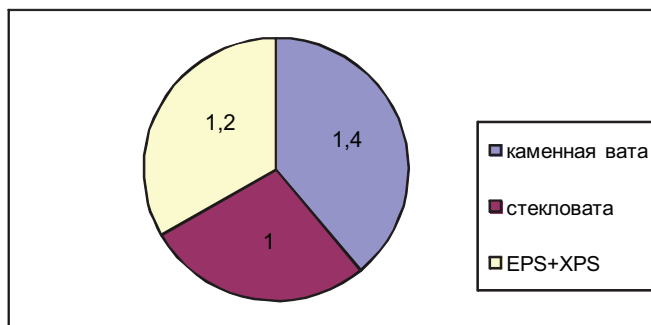


Рис. 1. Структура рынка основных ТИМ в Украине за 2017 год, млн. м³.

времени эксплуатации [14]. Активное применение пенополистирола (ППС) как утеплителя в строительстве было начато с 70-х годов, минераловатных изделий — с 50-х [15]. Однако, и до настоящего времени, в связи с постоянным обновлением ассортимента ТИМ, разнообразия производителей продукции, сферы и условий их применения остается актуальным изучение безопасности данного вида продукции.

Учитывая вышеизложенное, **целью** настоящей работы явилась комплексная токсиколого-гигиеническая оценка различных видов современных теплоизоляционных материалов и обоснование критериев их безопасного применения в обычных условиях эксплуатации и при возникновении чрезвычайных ситуаций (пожаров).

Материалы и методы исследования

При выполнении данной работы была проведена оценка 36 образцов материалов, относящихся к различным видам ТИМ. Выбор методов исследования аргументирован основными требованиями, изложенными в действующем в Украине СанПИН “Полімерні та полімерні матеріали, вироби і конструкції, що застосовуються у будівництві та виробництві меблів. Гігієнічні вимоги” за № 87/22619 от 9 января 2013 р., а также в ГОСТе 12.1.044-89 и Методических указаниях МВ 8.8.2.4-127-2006 [16 — 18].

Химико-аналитические исследования миграции химических веществ в

контактирующую среду (воздух) и состава токсичных продуктов горения (ТПГ) проведены с использованием газохроматографических и фотометрических методов анализа [19]. В работе использовано следующее оборудование: хроматографы «Кристаллюкс-4000» с пламенно-ионизационным, электронозахватным и термоионным детекторами, а также хроматограф «ЦВЕТ-106» с детектором по теплопроводности. В первом варианте для определения органических летучих компонентов использовали металлические насадочные и капиллярные колонки с фазами разной полярности (15 % трикрезилфосфат на хроматоне N-AW-DMCS и 5 % SE на хромосорбе N-AW) в режиме программирования температуры. Газ-носитель — азот с расходом 25-30 см³/мин. Прием и обработка хроматографического сигнала выполнялась с помощью программного обеспечения «NetChrom V 1.5». Для определения оксида углерода (II-CO) и оксида углерода (IV-CO₂) были использованы набивные колонки длиной 2 м, заполненные цеолитом CaA и Tепах, газ-носитель — гелий (скорость потока 10-15 см³/мин). Концентрации формальдегида в воздухе определяли по реакции с ацетилацетоном на спектрофотометре APEL PD-303UV (Япония) [20].

Исследования токсичности продуктов горения проведены на специальной экспериментальной установке в режимах термоокислительной деструкции (450 °C) и пламенного горения (750 °C) [18]. Эксперименты выполнены согласно требованиям, изложенным в Европейской конвенции по работе с лабораторными животными для экспериментальных и научных целей [21].

Для расчета показателя NCL_{50} использовали метод пробит-анализа. Исследования проведены на мышах массой 20-22 гр, каждая серия опытов включала не менее чем 5 групп животных по 10 особей в каждой [18]. Учитывали про-

цент гибели животных и определяли содержание в крови карбоксигемоглобина (COHb), поскольку концентрация CO в камере коррелирует с уровнем COHb в крови [22].

Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием стандартного пакета программного приложения Microsoft® Office Excel 2003 (лицензионный № 74017-640-0000106-57490).

Результаты исследования

За период 2002-2017 годы проведена токсиколого-гигиеническая оценка, включающая и токсичность продуктов горения, более 1000 наименований полимерных материалов различного назначения, среди которых доля ТИМов составили около 9,8 %. На рынке Украины ТИМы были представлены отечественными и зарубежными производителями практически в одинаковом соотношении — 1,1:1, соответственно.

Среди исследованных ТИМов доля пенополистирола (ППС) составила 17,5 %, волокнистых утеплителей — 21,4 % (около 2/3 приходилось на каменную вату, и по 1/6 на стекловату и волокнистые синтетические материалы), пенополиуретана (ППУ) — 15,5 %, вспененный полиэтилен (ВПЭ) — 10,7 %, вспененный каучук (ВК) — 5,7 %, другие (древесно-стружечные панели, гипсокартон, теплоизоляционные смеси и составы) — 11,6 %. В натуральных условиях на специально оборудованном полигоне совместно со специалистами Института гражданской защиты (г. Киев) было испытано 17,5 % утеплителей в составе фасадных систем.

Нами проведена также оценка динамики поступления на исследования, и соответственно ввоза на рынки Украины, различных видов ТИМ по годам (рис. 2). Как показывает анализ данных, представленных на рис. 2, наибольшее количество испытаний ППС пришлось на

2005-2007 и 2011-2013 гг. Это обусловлено, в первом случае, с введением обязательной сертификации продукции, ввозимой или произведенной на территории Украины, а во втором — с активацией направления по энергосберегающим технологиям. На 2005-2007 гг приходится и активная фаза натурных исследований в условиях полигона ТИМ различных видов в составе фасадного утепления. Наибольшее количество исследований утеплителей из волокнистых материалов было выполнено в период 2011-2013 гг. Такая же направленность наблюдалась и для вспененного каучука. Наибольшее число исследований для ППЭ и ППУ было выполнено до 2007 г.

Безопасность полимерных материалов, в том числе ТИМов, охватывает несколько этапов, начиная от стадии синтеза сырья, переработки в изделия (условия производства), установки (или нанесения), эксплуатации (обычные условия, чрезвычайные ситуации) и поведения с отходами.

Таким образом, первой позицией с точки зрения безопасности, является гигиена труда при изготовлении полимерных утеплителей и их монтаже на строительных объектах. В первую очередь это относится к химической опасности, которая может возникать при миграции компонентов в воздух рабочей зоны, а при длительной эксплуатации — в атмосферу (табл. 2). Как видно из представленных данных, в воздух рабочей зоны могут попадать химические вещества, относящиеся к различным классам опасности, обладающие различной биологической активностью и токсическими свойствами. Однако ни в одном случае превышения норматива по ПДК рз для исследованных материалов не выявлено.

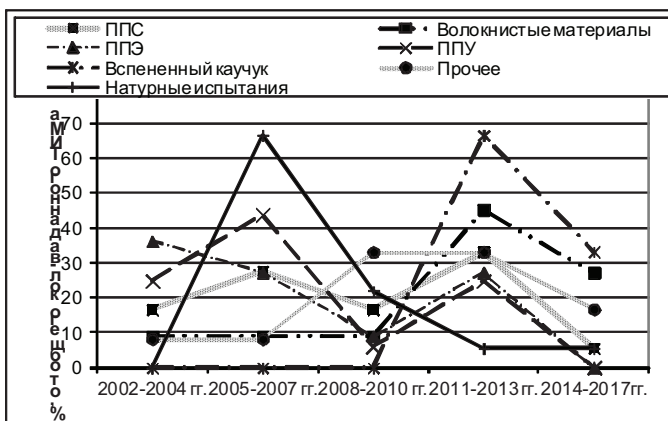


Рис. 2. Динамика поступления различных видов материалов на исследование за 2002-2016 гг.

Современные производства по изготовлению полимерных и синтетических материалов, сертифицированные согласно стандартам ISO, оснащены новым оборудованием и эффективной приточно-вытяжной вентиляцией, рабочие обеспечены средствами индивидуальной защиты, что исключает попадание газообразных продуктов в зону дыхания работников и на кожные покровы в опасных количествах, за исключением случаев возникновения чрезвычайных (аварийных) ситуаций.

Обращение с материалами на основе полимеров (ППС, ППЭ, каучуком) не представляет опасности для здоровья во время транспортировки, монтажа, использования и демонтажа, поскольку они не радиоактивны, не содержат опасных волокон и из них не мигрируют опасные для здоровья компоненты в эффективных концентрациях. Они могут обрабатываться и резаться, не вызывая раздражения дыхательных путей, конъюнктивы глаз и кожных покровов. Это существенно упростило перечень средств индивидуальной защиты при монтаже конструкций из ПМ и снизило затраты на их приобретение.

При работе с минераловатными изделиями возникает другой вид опасности, связанный с аэрозольным загрязнением воздуха в виде мелких волокон.

Таблица 2 защиты органов дыхания и глаз, использовать специальные защитные костюмы и перчатки. На заводах, производящих минвату, рабочие обязаны регулярно проходить медосмотры, в первую очередь, у отоларинголога, дерматолога, пульмонолога, окулиста. Чаще всего у работников встречаются заболевания кожи (дерматит) и переднего отдела глаз, поражения верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, ларингит). В США и Европе проводилось изучение смертности среди рабочих предприятий по выпуску минваты и стекловолокна [24]. Выявлена тенденция роста заболеваемости раком легких в зависимости от продолжительности стажа работы на вредном производстве [25].

Основные компоненты, мигрирующие в модельные среды (воздух) из полимерных материалов (соотношение 1м²: м³, температура экспозиции 40 °С, время экспозиции 7 суток)

Наименование компонентов	Диапазон концентраций, мг/м ³	ПДК р.з., мг/м ³ (м.р./с.с.)/класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76	ПДК атм.в. мг/м ³ (м.р./с.с.)/класс опасности	Особенности токсического действия по ГОСТ 12.1.005-88
ППС				
ацетон	0,01-0,32	200 / 4 класс	0,35/- / 4 класс	рефлект.
гексан	0,03-10,6	300 / 4 класс	60/- / 4 класс	рефлект.
бензол	0,001-0,02	15/5,0 / 3 класс	0,3 / 0,2 / 2 класс	К, резорб.
кумол	0,11-0,25	150/50 / 4 класс	0,014 / - / 4 класс	рефлект.
стирол	0,02-2,9	10 / 3 класс	0,02 / - / 2 класс	рефлект.
толуол	0,01-0,02	150/50 / 3 класс	0,6 / - / 3 класс	рефлект.
формальдегид	0,026-0,08	0,5 / 2 класс	0,035/0,003 / 2 класс	+, О, А, рефлект.-резорб.
этилбензол	0,02-0,55	50 / 3 класс	0,02 / - / 3 класс	рефлект.
Волокнистые утеплители				
фенол	0,04-0,35	0,3 / 2 класс	0,01/0,003 / 2 класс	+, рефлект.-резорб.
формальдегид	0,24-0,54	0,5 / 2 класс	0,035/0,003 / 2 класс	+, О, А, рефлект.-резорб.
ППЭ				
ацетон	0,16-0,30	200 / 4 класс	0,35 / - / 4 класс	рефлект.
ксилол	0,04-0,12	50 / 3 класс	0,2 / - / 3 класс	рефлект.
Каучуки				
сумма предельных углеводородов С1-С10	0,1-1,1	300 / 4 класс	60 / - / 4 класс	рефлект.
бензол	0,02-0,06	15/5,0 / 3 класс	0,3/0,2 / 2 класс	К, резорб.
стирол	0,04-0,10	10 / 3 класс	0,02 / - / 2 класс	рефлект.
толуол	0,04-0,09	150/50 / 3 класс	0,6 / - / 3 класс	рефлект.
этилацетат	0,03-0,39	200/50 / 4 класс	0,1 / - / 4 класс	рефлект.
формальдегид	0,08-0,27	0,5 / 2 класс	0,035/0,003 / 2 класс	+, О, А, рефлект.-резорб.
ППУ				
сумма предельных углеводородов С1-С10	11,9-24,6	300 / 4 класс	60 / - / 4 класс	рефлект.
этилацетат	0,03-0,09	200/50 / 4 класс	0,1 / - / 4 класс	+, рефлект.
этиленгликоль	0,08-1,9	10/5,0 / 2 класс	1,0 / - / 2 класс	рефлект.-резорб.
бензол	0,22-0,34	15/5,0 / 2 класс	0,3/0,2 / 2 класс	К, резорб.
толуол	0,01-0,16	150/50 / 3 класс	0,6 / - / 3 класс	рефлект.
ксилол	0,03-0,12	50 / 3 класс	0,2 / - / 3 класс	рефлект.
формальдегид	0,011-0,094	0,5 / 2 класс	0,035/0,003 / 2 класс	+, О, А, рефлект.-резорб.

Примечание: К — канцерогенное действие; О — вещества остронаправленного действия; А — аллергическое действие; + — требуется специальная защита кожи и глаз при контакте с веществами, обладающими раздражающим действием. Лимитирующие показатели вредности: резорб. — резорбтивный, рефл.-резорб. — рефлекторно-резорбтивный.

Наибольшую угрозу минеральная вата несет дыхательным органам человека: волоконная пыль, попадая в легкие и задерживаясь там, может стать причиной онкологических заболеваний [23]. Поэтому работники предприятий по производству и установке ТИМ из минеральных волокон должны пользоваться специальными средствами индивидуальной

защиты органов дыхания и глаз, использовать специальные защитные костюмы и перчатки. На заводах, производящих минвату, рабочие обязаны регулярно проходить медосмотры, в первую очередь, у отоларинголога, дерматолога, пульмонолога, окулиста. Чаще всего у работников встречаются заболевания кожи (дерматит) и переднего отдела глаз, поражения верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, ларингит). В США и Европе проводилось изучение смертности среди рабочих предприятий по выпуску минваты и стекловолокна [24]. Выявлена тенденция роста заболеваемости раком легких в зависимости от продолжительности стажа работы на вредном производстве [25].

Согласно списку МАИР волокна стеклянной, каменной и шлаковаты отнесены к группе 3 по степени опасности, а волокна минеральной ваты, изготовленные из огнеупорных керамических волокон и из некоторых видов прерывного стекловолокна, отнесены к группе 2В по степени опасности [26].

В условиях длительной эксплуатации миграция ряда химических компо-

Таблица 3

Результаты химико-аналитических исследований продуктов горения основных представителей ТИМов

Наименование материала	Т исп, °С	Исследуемые компоненты/мг с грамма навески					
		СО	СО ₂	стирол	цианистый водород	формальдегид	фенол
Полиуретановая пена (полиолы/диизоцианат)	400	82 ± 8	311 ± 30	н.о.	0,9 ± 0,1	0,4 ± 0,04	2,1 ± 0,2
	750	70 ± 6	497 ± 50	н.о.	0,4 ± 0,03	н.о.	1,3 ± 0,1
Пенополицианурат IPN	400	200 ± 20	532 ± 53	н.о.*	10,5 ± 1,1	1,9 ± 0,2	н.о.
	750	111 ± 10	782 ± 70	н.о.	4,9 ± 0,5	0,8 ± 0,08	н.о.
Полистирол вспененный	400	68 ± 6	285 ± 29	27,8 ± 2,1	н.о.	0,5 ± 0,04	н.о.
	750	42 ± 4	366 ± 37	2,5 ± 0,2	н.о.	0,1 ± 0,01	н.о.
Вспененный синтетический каучук	400	98 ± 9	180 ± 19	н.о.	0,2 ± 0,02	0,4 ± 0,03	0,2 ± 0,02
	750	76 ± 7	491 ± 49	н.о.	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01
Вспененный полиэтилен	400	75 ± 7	288 ± 28	н.о.	н.о.	0,3 ± 0,02	н.о.
	750	59 ± 6	458 ± 48	н.о.	н.о.	0,2 ± 0,01	н.о.
Стекловата	400	26 ± 2	58 ± 5	н.о.	н.о.	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,2
	750	10 ± 1	74 ± 6	н.о.	н.о.	н.о.	1,4 ± 0,1
Изделие из минеральной ваты на основе базальта	400	31 ± 2	78 ± 8	н.о.	н.о.	0,1 ± 0,01	1,2 ± 0,02
	750	24 ± 1	126 ± 12	н.о.	н.о.	н.о.	0,8 ± 0,01

*Примечание: н.о. — компонент в составе токсичных продуктов горения не обнаружен

ральные волокна, т.к. прочность изделия при длительной эксплуатации снижается.

При использовании утеплителей из ППЭ в атмосферный воздух длительное время могут мигрировать ацетон, для кучуков лимитирующими компонентами является стирол, толуол, этилацетат и формальдегид (превышение выявлено для 50,0 % образцов), а для ППУ — этиленгликоль, бензол и формальдегид (для 100,0 % образцов). Однако со временем миграция этих веществ из материала

нентов из ТИМ превышает уровни среднесуточных ПДК для атмосферного воздуха. Это в основном зависит от качества сырья, которое использовалось для производства данного вида продукции и технологии производства и сушки (вакуумирования) готовых материалов. Так, для изделий из ППС превышение миграции стирола выявлено для более чем 80,0 % образцов. При соблюдении условий монтажа в качестве фасадного утепления по типу «мокрый фасад», миграция компонентов в окружающую среду минимизируется. Для ТИМов из минеральных волокон в 100 % выявлено превышение норматива ПДКсс для фенола и формальдегида. Данные материалы используются, как в конструкциях «мокрый фасад», так и «вентилируемый фасад» [6]. При этом в окружающую среду могут длительное время мигрировать фенол и формальдегид, а со временем, и мине-

лов существенно снижается, поэтому практически все вопросы в отношении токсичности ТИМ могут возникнуть только при чрезвычайных ситуациях (пожарах).

Одним из основных критериев опасности ТИМов является образование токсичных продуктов горения (ТПГ). В таблице 3 представлены собственные данные, иллюстрирующие качественный и количественный состав образующихся смесей ТПГ основных представителей ТИМов.

Наибольшие уровни образования СО наблюдаются при горении пенополиуретанового утеплителя — до 200,0 мг/г материала, далее идут полиуретановая пена, вспененный полистирол, полиэтилен, синтетический каучук (59,0-98,0) мг/г. Наиболее низкими значениями выделения СО характеризуются стекловата и изделия из минваты на основе базальта

Таблица 4

Результаты токсикологических исследований продуктов горения основных представителей ТИМов

Наименование материала	Температура испытаний, °С	Исследуемые показатели		Класс опасности по ГОСТ 12.1.044-89
		HCL ₅₀ , г/м ³	СОHb, %	
Полиуретановая пена (полиолы/диизоцианат)	400*	75,9 ± 4,2	54,4 ± 2,6	умеренноопасные
	750	99,3 ± 9,9	58,2 ± 2,9	
Пенополицианурат IPN	400*	42,4 ± 3,9	56,2 ± 2,4	умеренноопасные
	750	61,8 ± 5,7	59,1 ± 2,8	
Полистирол вспененный	400*	82,3 ± 6,3	57,5 ± 2,8	умеренноопасные
	750	128,4 ± 9,3	58,9 ± 2,6	
Вспененный синтетический каучук	400*	75,6 ± 7,0	59,1 ± 3,0	умеренноопасные
	750	103,4 ± 8,7	58,7 ± 2,6	
Вспененный полиэтилен	400*	104,9 ± 8,9	64,6 ± 3,2	умеренноопасные
	750	129,1 ± 9,0	65,0 ± 3,3	
Стекловата	400	Не достигнут	-	малоопасные
	750	Не достигнут	-	
Изделие из минеральной ваты на основе базальта	400	Не достигнут	-	малоопасные
	750	Не достигнут	-	

Примечание: 400* — температурный режим, при котором ПМ присвоен класс опасности.

(10,0-31,0) мг/г.

При горении полистирольных утеплителей в гигиенически значимых концентрациях в составе газообразных смесей определяется стирол (3 класс опасности), который обладает раздражающим и наркотическим действием. Горение волокнистых утеплителей уже при (300-350) °С сопровождается нарастающим по интенсивности и скорости процессом деструкции фенол-формальдегидного связующего с выделением фенола и формальдегида на уровне (0,8-2,4) мг/г. Эти вещества относятся ко второму классу опасности (высоко опасные), обладают раздражающим действием, а формальдегид также относится к канцерогенам. Ранее минвату считали безопасным материалом, однако в последние десятилетия появились публикации о загрязнении воздуха минеральными волокнами при пожарах в зданиях, где

такие волокнистые материалы входят в состав строительных конструкций. В таблице 4 представлены собственные данные по результатам токсикологических исследований и оценке интегрального показателя токсичности (HCL₅₀).

Как видно из представленных данных, все полимерные материалы вошли в класс умеренно опасные, а изделия из стекловаты и минеральной ваты — в класс малоопасные. Ретроспективный анализ исследования ТИМов за 2002-2017 год показал более

конкретизированную тенденцию распределения материалов по данному показателю. Как видно из полученных данных, представленных на рис. 3, 50,0 % исследованных ППУ попали в класс высокоопасные (2-й класс опасности), и 50,0 % было отнесено к классу умеренноопасные (3-й класс).

Такое же соотношение наблюдалось и для температурного режима процесса термодеструкции: 50 % проявили наибольшую токсичность при 400 °С, и 50 % — при 750 °С.

ППС материалы в 77,7 % случаев были отнесены к 3-му классу и одинаково распределились по отношению к температурному режиму — 1:1, при 400 и 750 °С соответственно. 22,3 % ППС изделий были отнесены к 4-му классу (малоопасные), и наибольшую токсичность проявили при 750 °С. Материалы из вспененного полиэтилена в 81,1 % случаев

отнесены к классу умеренноопасные, и по 9,5 % к высоко- и малоопасным. При этом, более 72,2 % проявили токсичность при 750 °С, этому способствовала нанесенная на ПМ защитная алюминиевая пленка, играющая роль отражателя как конвекционного тепла, так и лучистой энергии. Все материалы из каучука попали в класс умеренноопасные, большая часть (2/3) из которых проявляла наибольшую токсичность при 450 °С. ТИМы из волокнистых комплексов в подавляющем количестве исследований отнесены к классу малоопасные, и лишь в 4,5 % случаев — к умеренноопасным.

В условиях натурных широкомасштабных испытаний при использовании полимерных материалов в составе систем фасадного утепления 94,4 % материалов было отнесено к классу малоопасные, что связано с соблюдением условий монтажа и сферы применения данных ТИМ. Немаловажная роль в этом плане также принадлежит и современным ПМ, которые производятся по технологиям, предусматривающим применение специальных химических добавок: фото-, термо- стабилизирующих. Эти добавки значительно увеличивают стойкость материалов к окислительной, термоокислительной и термической деструкции. Например, плиты пенополистирольные ПСБ-С относятся к такому виду материалов (самозахающие, с добавлением антипиренов) [10]. Однако в этой проблеме есть еще один аспект, связанный с токсичностью, — для удовлетворения требований пожарной безопасности композиции «нагружают» антипиренами, которые в последнее десятилетие составили целую главу в проблеме безопасности полимерных композиций вообще, и ТИМов, в частности. Масштабные работы в этом направлении, проводимые в разных странах, позволили отказаться

от применения наиболее токсичных антипиренов (бромэфиров), которые известны как опасные нейротоксиканты и эндокринные дизрапторы. С 2015 года на территории Евросоюза запрещен выпуск и применения гексабромциклодекана, ранее широко используемого в рецептуре многих полимерных материалов, и в частности ППС [27]. Новые антипирены на основе гидридов металлов и фосфорорганических соединений, позитивно сказались на снижении токсичности продуктов горения [28].

В настоящее время волоконная теплоизоляция (ВТИ) многими специалистами априорно признается одной из наиболее эффективных, безотносительно от конкретных материалов, сферы применения и суммы требований по безопасности для здоровья населения и окружающей среды. Это, в первую очередь, относится к применению стекловатных и минераловатных комплексов в качестве теплоизоляции на транспорте. Если по ТПГ эти комплексы являются более выигрышными, что наглядно иллюстрируют представленные в таблице 4 данные, то при этом возникает другой вид опасности, связанный с образованием не только мелкой витающей пыли, но и тенденцией к разрушению макроволокнистой структуры при воздействии вибрации, колебаниях внешних температур и под действием факторов старения. Поэтому необходимыми являются исследу-

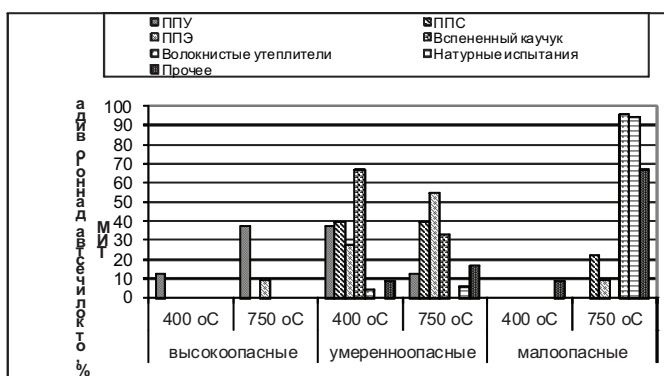


Рис. 3. Распределение ТИМ, прошедших исследования на протяжении 2002-2016 гг., по классам опасности согласно ГОСТ 12.1.044-89.

дования по сохранению волокнистыми материалами значений основных параметров, эксплуатационной надежности, а также поиск путей и способов снижения пылеобразования материалами, содержащими минеральные волокна, при воздействии вибрации.

Позиция о безопасности волокнистых ТИМов является весьма уязвимой, поскольку в научной литературе уже на протяжении трех десятилетий накапливается все больше данных о канцерогенных свойствах природных волокнистых материалов (не только асбеста, но и других). Наиболее трудным для решения вопроса о безопасности или степени опасности волокнистых материалов является аспект, связанный с поиском объективных биомаркеров и определением диапазона структурных характеристик материала, в котором могут проявляться опасные для здоровья человека свойства. Наиболее близко подошли к его решению в Германии, где введен закон об обязательном тестировании минераловатных ТИМ на лабораторных животных и действует Стандарт TRGS 905, по которому волокна при пылеобразовании должны укладываться в требования «KI-40» по двум критериям. Стекловолоконным и каменным волокнам присваивается индекс KI, свидетельствующий о степени их онкологической опасности, обусловленной их химическим составом, основой которого являются оксиды с различной степенью растворимости. Волокна с индексом KI меньше 30 считаются опасными, при KI между 30 и 40 возможность рака не исключается, при значениях равных и больше 40 канцерогенез исключается. Биорастворимость должна быть сравнима с гипсовым волокном [29].

Исходя из вышеизложенного, вопросы безопасности для здоровья человека и окружающей среды различных видов теплоизоляционных материалов до сего времени остаются еще недостаточно

изученными, что требует проведения дальнейших исследований, разработки и обоснования дополнительных критериев их безопасной эксплуатации на объектах с учетом сферы их применения.

Выводы

1. В решении задач энергосбережения в Украине, как и в других странах мира, одно из важнейших мест занимает теплоизоляция зданий, промышленных сооружений, транспортных средств, трубопроводов и других сооружений. Эта задача решается путем применения нескольких видов теплоизоляционных материалов на вспененной и волокнистой основе.
2. Широкий ассортимент материалов и разнообразие физико-химических, технологических, защитных и опасных свойств требуют осуществления мер по их стандартизации, контролю и дифференцированной сфере применения.
3. Несмотря на повышенную, по сравнению с волокнистыми материалами, пожароопасность вспененных теплоизоляционных материалов, они существенно выигрывают у волокнистых теплоизоляционных материалов в плане технологичности, уровня пылеобразования и канцерогенности, а также выделения токсичных компонентов в штатных условиях эксплуатации изделий и покрытий.
4. Интенсивно проводимые исследования и появление образцов новых перспективных материалов этой группы, работы по снижению их воспламеняемости и горючести, вселяют оптимизм в плане кардинального решения вопросов безопасности данной группы ТИМов в ближайшем обозримом будущем.

Литература

1. Закон України «Про енергозбереження». Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1994. — № 30. — С. 283. Режим доступу

- до файла: [<http://saee.gov.ua/uk/regulations>].
2. Постанова КМУ «Про затвердження Положення про Державне агентство з енергоефективності та енергозбереження України» від 26 листопада 2014 р. № 676, Київ. Із змінами № 4 від 14.01.2015. Режим доступу до файла: [<http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/676-2014-%D0%BF>].
 3. Національний план дій з енергоефективності на період до 2020 року. Розпорядження КМ України від 25 листопада 2015 р. № 1228-р. Режим доступу до файла: [<http://saee.gov.ua/uk/regulations>].
 4. Закон України «Про енергетичну ефективність будівель» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2017. — № 33. — С. 359) Режим доступу до файла: [<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2118-19/page>].
 5. Щербак А.С. Исследование свойств современных теплоизоляционных материалов / А.С. Щербак / Наука та прогрес транспорту. — 2013. — № 2 (44), — С. 136-143.
 6. Архітектурно-конструктивні енергоефективні оболонки будівель та споруд / В.А. Лисенко, В.Г. Суханов, Ю.О. Закорчменний, С.Є. Верьовкін — Одеса: «Optimum», 2015. — 254 с.
 7. Змачинский А.Э. Основы энергосбережения в строительстве / А.Э. Змачинский, О.Г. Галузо — Минск: БНТУ — 2007. — 227 с.
 8. ДСТУ Б ГОСТ 16381: 2011 Материалы и изделия строительные теплоизоляционные. Классификация и общие технические требования (ГОСТ 16381-77, ИДТ). Действующий с 01.12.2012. Режим доступа к файлу: [http://online.budstandart.com/ru/catalog/doc-page?id_doc=28155].
 9. Панасюк М.В. Кровельные материалы. Практическое руководство. Характеристики и технологии монтажа новых и новейших гидроизоляционных, теплоизоляционных, пароизоляционных материалов / М.В. Панасюк — Ростов на Дону: Феникс, 2005. — 448 с.
 10. Пахаренко В.А. Переработка полимерных композиционных материалов / В.А. Пахаренко, Р.А. Яковлева, А.В. Пахаренко — К.: Воля, 2006 г. — 550 с.
 11. ДСТУ Б В.2.7-318: 2016 Вата минеральная. Технические условия. Введен в действие с 01.07.2017. Режим доступа к файлу: [http://online.budstandart.com/ru/catalog/doc-page.html?id_doc=65039]
 12. Состояние рынка теплоизоляционных материалов в Украине WWW.KAPSTROY.KIEV.UA №7-8 2017, С. 46-52. Режим доступа к файлу: [http://aspp.com.ua/files/ks-_7-8-2017_tim.pdf].
 13. Гигиена и токсикология высокомолекулярных соединений и химического сырья, используемого для их синтеза. Материалы IV Всесоюзной конференции. Под общ. Ред. Проф. С.А. Данишевского. Изд.: «Химия», Ленинградское отд., 1969. — 245 с.
 14. Гигиена применения полимерных материалов в строительстве. Материалы Первого Всесоюзного совещания по вопросам санитарно-гигиенического контроля за применением полимерных материалов в строительстве, Киев, 7-9 июля 1972 г. — К., 1973. — 233 с.
 15. Глуховский В.Д. Основы технологии отделочных тепло- и гидроизоляционных материалов / В.Д. Глуховский, Р.Ф. Рунова, Л.А. Шейнич, А.Г. Гелевера. — К.: Вища школа, 1986 — 303 с.
 16. СаНПІН «Полімерні та полімервмісні матеріали, вироби і конструкції, що застосовуються у будівництві та виробництві меблів. Гігієнічні вимоги» за № 87/22619 від 9 січня 2013 р. Режим доступу до файла: [<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0087-13>]
 17. ГОСТ 12.1.044-89 «ССБТ. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения». Режим доступа к файлу: [<http://docs.cntd.ru/document/gost-12-1-044-89>].
 18. МВ 8.8.2.4-127-2006 Визначення та гігієнічна оцінка показників токсичності продуктів горіння полімерних матеріалів. Видання офіційне. — Одеса-2006. — 128 с.
 19. Перегуд Е.А. Инструментальные методы контроля загрязнения атмосферы / Е.А. Перегуд, Д.О. Горелик. — Л.: Химия, 1981. — 326 с.
 20. Методические указания по фотометри-

- ческому измерению концентраций формальдегида в воздухе рабочей зоны. МВ вып. 11, № 4524-87, 1988. Режим доступа к файлу: [http://docs.cntd.ru/document/1200042565].
21. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Council of Europe, Strasbourg, 1986. — 53 p.
 22. Третьякова Е. В. Токсикокинетика окиси углерода в продуктах горения полимеров / Е. В. Третьякова, Н. Г. Селиваненко, Л. М. Шафран // Гігієна населених місць. — 2004. — Вип. 44. — С. 193–199.
 23. Environmental factors and human health: fibrous and particulate substance-induced immunological disorders and construction of a health-promoting living environment / T. Otsuki, H. Matsuzaki, S. Lee et al. // Environmental Health Preventiv Medicine. — 2016. — Vol. 21. — No. 2. — P. 71-81.
 24. Occupational cancer in Britain. Exposure assessment methodology / M. Van Tongeren, AS. Jimenez, S.J. Hutchings et al. // British Journal of Cancer. — 2012. — Vol.107. — P. 18-26.
 25. Lippmann M. Toxicological and epidemiological studies on effects of airborne fibers: coherence and public [corrected] health implications / M. Lippmann // Critical Reviews Toxicology. — 2014. — Vol. 44. — Iss. 8. — P. 643-695.
 26. IARC Monographs on the Evaluation of Cacinogenic risks to Humans / Режим доступа к файлу: https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/
 27. Identification of risks from exposure to endocrine-disrupting chemicals at the country level [Electronic resource] // World Health Organization. Regional Office for Europe [Official website] URL: [http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/245744/Identification-of-risksfrom-exposure-to-ENDOCRINE-DISRUPTING-CHEMICALS-at-the-country-level.pdf] (accessed: 01.01.2016).
 28. Леонова Д.И. Роль антипиренов в токсичности продуктов горения полимерных материалов / Д.И. Леонова // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2010. — № 3 (21). — С. 121-131.
 29. TRGS 905. Technische Regeln für Gefahrstoffe Verzeichnis krebserzeugender, keimzellmutagener oder reproduktionstoxischer Stoffe. Режим доступа к файлу: [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-905.pdf?__blob=publication-File].

References

1. Law of Ukraine “On Energy Saving”. Information from the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR), 1994. — No. 30. — P. 283. File access mode: [http://sae.gov.ua/ru/regulations]. (Ukr)
2. CMU Resolution “On Approval of the Regulation on the State Agency for Energy Efficiency and Energy Conservation of Ukraine” dated November 26, 2014, No. 676, Kiev. With changes No. 4 dated January 14, 2015 File access mode: [http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/676-2014-%D0%BF].
3. National Action Plan for Energy Efficiency until 2020. The Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine; dated November 25, 2015, — No. 1228-p. File access mode: [http://sae.gov.ua/uk/regulations].
4. The Law of Ukraine “On the Energy Efficiency of Buildings” (Vedomosti Verkhovnoy Rady (VVD), 2017. — No. 33. — P. 359) File access mode: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2118-19/page]. (Ukr)
5. Shcherbak AS Investigation of properties of modern heat-insulating materials / AS Scherbak / Science and progress of transport. — 2013. — № 2 (44), — P. 136-143.
6. Architectural and structural energy-efficient shells of buildings and structures / VA Lysenko, VG Sukhanov, Yu.O. Zakorchymny, S.Ye. Verovkin — Odessa: Optimum, 2015 — 254 p. (Ukr)
7. Zmachinsky AE. Fundamentals of energy conservation in construction / A.E. Zmachinsky, O.G. Galuzo — Minsk: BNTU — 2007. — 227 p. (Rus)
8. DSTU B GOST 16381: 2011 Heat-insulating building materials and products. Classification and general technical requirements (GOST 16381-77, IDT). Valid from 01/12/2012. File access mode: [http://online.budstandart.com/en/catalog/doc-page?id_doc=28155]. (Rus)
9. Panasyuk M.V. Roofing materials. Practical

- guidance. Characteristics and technology of new installation of and waterproofing, heat-insulating, vapor-insulating materials / M.V. Panasyuk — Rostov on Don: Phoenix, 2005. — 448 p. (Rus)
10. Pakharenko VA Processing of polymer composite materials / V.A Pakharenko, RA Yakovleva, A.V. Pakharenko-K.: Will, 2006-550 p. (Rus)
 11. DSTU B V.2.7-318: 2016 Mineral cotton wool. Technical conditions. It was put into operation from 01.07.2017. File access mode: [http://online.budstandart.com/en/catalog/doc-page.html?id_doc=65039] (Rus)
 12. The state of the market for heat-insulating materials in Ukraine WWW.KAPSTROY.KIEV.UA №7-8 2017, — P. 46-52. File access mode: [http://aspp.com.ua/files/ks-_7-8-2017_tim.pdf] (Ukr)
 13. Hygiene and toxicology of macromolecular compounds and chemical raw materials used for their synthesis. Materials of the Fourth All-Union Conference. Under the Society. Ed. Prof. S.A Danishevsky. — L.: Publ.: "Chemistry", Leningradsky Dep., 1969. — 245 p. (Rus)
 14. Hygiene of the use of polymeric materials in construction. Proceedings of the First All-Union Meeting on the Sanitary and Hygienic Control over the Use of Polymer Materials in Construction, Kiev, 7-9 July 1972 — K., 1973. — 233 p. (Rus)
 15. Glukhovskiy V.D. Fundamentals of technology for finishing heat and waterproofing materials / V.D. Glukhovskiy, R.F. Runova, L.A. Sheinich, A.G. Helever. — K.: High School, 1986 — 303 p. (Rus)
 16. SANPIN "Polymer and polymer-based materials, products and structures used in the construction and manufacture of furniture. Hygienic requirements" No. 87/22619 of January 9, 2013. File access mode: [<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0087-13>]. (Ukr)
 17. GOST 12.1.044-89 "SSBT. Fire and explosion hazard of substances and materials. Nomenclature of indicators and methods for their determination " (Rus). File access mode: [<http://docs.cntd.ru/document/gost-12-1-044-89>].
 18. MG (Metodic guidelines) 8.8.2.4-127-2006 Definition and hygienic estimation of polymeric materials combustion products toxicity. Official edition. — Odessa-2006. — 128 p. (Rus)
 19. Peregud E.A Instrumental methods for controlling atmospheric pollution / E.A Peregood, D.O. Gorelik. — L.: Chemistry, 1981. — 326 p. (Rus)
 20. Methodical guidelines for photometric measurement of formaldehyde concentrations in the air of the working area MG Issue 11, No. 4524-87, 1988. File access mode: [<http://docs.cntd.ru/document/1200042565>]. (Rus)
 21. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Council of Europe, Strasbourg, 1986. — 53 p.
 22. Tretyakova E.V. Toxicokinetics of carbon monoxide in combustion products of polymers / E.V. Tretyakova, N.G. Selivanenko, L.M. Saffron // Hygiene of inhabited places. — 2004. — Iss. 44. — P. 193-199. (Rus)
 23. Environmental factors and human health: fibrous and particulate substance-induced immunological disorders and construction of a health-promoting living environment / T. Otsuki, H. Matsuzaki, S. Lee et al. // Environmental Health Preventiv Medicine. — 2016. — Vol. 21. — No. 2. — P. 71-81.
 24. Occupational cancer in Britain. Exposure assessment methodology./M. Van Tongeren, AS. Jimenez, SJ. Hutchings et al. // British Journal of Cancer. — 2012. — Vol. 107. — P. 18-26.
 25. Lippmann M. Toxicological and epidemiological studies on effects of airborne fibers: coherence and public [corrected] health implications / M. Lippmann // Critical Reviews of Toxicology. — 2014. — Vol. 44.- No. 8. — P. 643-695.
 26. IARC Monographs on the Evaluation of Cacinogenic risks to Humans. File access mode: [<https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc>].
 27. Identification of risks from exposure to endocrine-disrupting chemicals at the country level [Electronic resource] // World Health Organization. Regional Office for Europe [Official website] URL: [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0008/245744/Identification-of-risksfrom-exposure-to-ENDOCRINE-DISRUPTING-

- CHEMICALS-at-the-country-level.pdf] (accessed: 01.01.2016).
28. Leonova D.I. The role of fire retardants in the toxicity of combustion products of polymeric materials / D.I. Leonova // Actual problems of transport medicine, 2010. — No. 3 (21). — P. 121-131. (Rus)
29. TRHS 905. Technical rules for hazardous substances List of carcinogenic, germ cell mutagenic or reprotoxic substances (German). File access mode: [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-905.pdf?__blob=publicationFile]
- Впервые поступила в редакцию 25.07.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.322: 615.276: 615.012.6: 616-002.197

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434324>

ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ МАЗІ З ЕКСТРАКТУ ZINGIBER OFFICINALE ЗА УМОВ АЛІЛІЗОТІОЦІНАТ-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ

¹Еберле Л.В., ^{1,2}Коберник А.О., ^{1,2}Кравченко І.А.

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

²Одеський національний політехнічний університет, м. Одеса

lidaeberle@gmail.com

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МАЗИ С ЭКСТРАКТОМ ZINGIBER OFFICINALE В УСЛОВИЯХ АЛИЛИЗОТИОЦИНАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

¹Эберле Л.В., ^{1,2}Коберник А.А., ^{1,2}Кравченко И.А.

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

²Одесский национальный политехнический университет, г. Одесса

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF OINTMENT BASED ON ZINGIBER OFFICINALE EXTRACT UNDER CONDITIONS OF ALLYL ISOTHIOCYANATE-INDUCED INFLAMMATION

¹Eberle L., ^{1,2}Kobernik A., ^{1,2}Kravchenko I.

¹Odessa National University named after I.I. Mechnikov, Odessa.

²Odessa National Polytechnic University, Odessa.

Резюме (Summary)

Досліджено антиексудативну активність густого екстракту кореневища імбиру на моделі алілізотіоціонат-індукованого запалення у щурів. Отримані результати свідчать про виражений протизапальний ефект 0,025 % мазі на основі екстракту імбиру, що підтверджується зниженням динаміки морфологічних показників (об'єму та товщини) уражених кінцівок дослідних тварин.

Механізм протизапальної дії мазі з екстрактом імбиру, згідно літературних даних, пов'язаний із блокуванням TRP-іонних каналів одним із компонентів імбиру — гінгеролом за рахунок ковалентної модифікації залишків цистеїну, внаслідок чого

унеможливується зв'язування прозапального агенту з даними каналами.

Одержані результати є підставою для проведення подальших досліджень густого екстракту кореневища імбиру з метою обґрунтування доцільності здійснення клінічних досліджень з перспективою його впровадження в медичну практику, як альтернативного протизапального засобу.

Ключові слова: антиексудативна активність, густий екстракт імбиру, алілізотиоционат-індуковане запалення.

Исследована антиэкссудативная активность густого экстракта корневища имбиря на модели алилизотиоционат-индуцированного воспаления у крыс. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном противовоспалительном эффекте 0,025 % мази на основе экстракта имбиря, что подтверждается снижением динамики морфологических показателей (объема и толщины) пораженных конечностей опытных животных.

Механизм противовоспалительного действия мази с экстрактом имбиря, согласно литературным данным, связан с блокированием TRP-ионных каналов одним из компонентов имбиря — гингерола за счет ковалентной модификации остатков цистеина, в результате чего исключается связывания провоспалительных агентов с данными каналами.

Полученные результаты являются основанием для проведения дальнейших исследований густого экстракта корневища имбиря с целью обоснования целесообразности осуществления клинических исследований с перспективой его внедрения в медицинскую практику, как альтернативного противовоспалительного средства.

Ключевые слова: антиэкссудативное активностью, густой экстракт имбиря, алилизотиоционат-индуцированное воспаление.

Antiexudative activity of ointment based on dense extract of ginger rhizome was investigated in rats using allyl isothiocyanate-induced inflammation model. Obtained results indicate a pronounced anti-inflammatory effect of 0.025 % ointment based on ginger extract, which is confirmed by a decrease in the dynamics of the morphological parameters (volume and thickness) of the affected limbs of the experimental animals.

Mechanism of anti-inflammatory action of ointment with ginger extract, according to the literature, is related to the blocking of TRP-ion channels by one of the ginger components (gingerol) due to the covalent modification of the cysteine residues, which makes it impossible to bind a pro-inflammatory agent with these channels.

Obtained results indicated that further research of dense extract of ginger rhizome should be conducted to prove the feasibility of clinical trials using this extract with the prospect of its introduction into medical practice as an alternative anti-inflammatory medicine.

Keywords: antiexudative activity, dense ginger extract, allyl isothiocyanate-induced inflammation.

Актуальність теми

Імбир (*Zingiber officinale*) є однією з лікарських рослин, яка вже протягом

декількох століть використовується в народній медицині всього світу для терапії різних захворювань [1, 2, 3].

Згідно літературних даних *Zingiber officinale* містить цілий ряд фармакологічно активних компонентів, серед них гінгерол, бета-каротин, капсаїцин, кофеїнова кислота, куркумін. Крім цього, корінь імбиру містить всі незамінні амінокислоти, включаючи триптофан, треонін, лейцин, метіонін, фенілаланін, валін та ін. Також *Zingiber officinale* багатий на солі магнію, кальцію і фосфору, а також містить вітаміни С, В₁, В₂ і А [3, 4, 5].

В народній медицині кореневище імбиру застосовують, як лікувальний засіб при болях в суглобах, артритях, набряках, а також при розтягненні м'язів, також його використання допомагає відновити сили після хвороб та операцій [6, 7, 8].

Лікарські препарати рослинного походження вже протягом багатьох років широко використовуються як ефективні фармацевтичні препарати. Дослідження в області хімії природних сполук в останній час набуває особливого значення та актуальності у зв'язку із відкриттям для них нових фармакологічних мішеней — іонних каналів перехідного рецепторного потенціалу (transient receptor potential — TRP) [9, 10].

Відкриття та дослідження TRP рецепторів, відкриває нові можливості для пояснення протизапальної активності цілого ряду сполук, а також дає підстави для перегляду існуючих механізмів виникнення та розвитку запального процесу. Активація більшості TRP каналів пов'язана із вивільненням медіаторів запалення, які утворюються в плазмі у відповідь на пошкодження тканин при запаленні. Медіатори стимулюють В₂ кініновий рецептор, що призводить до активації фосфоліпази С, яка, в свою чергу, гідролізує фосфатидилінозитол (PIP₂) на два вторинних месенджера — інозитолтрифосфат (IP₃) та диацилглицерол (DAG). Інозитолтрифосфат згодом

вивільняє кальцій із внутрішньоклітинного депо, в той час як DAG активує протеїназу С. Іони Ca²⁺, які вивільнились із внутрішньоклітинного депо, сенсibilізують канали TRPV1, що призводить до відкриття каналів TRPA1 [11, 12, 13, 14]. Таким чином, TRPA1 іонні канали здатні реагувати на вивільнення запальних медіаторів чи активуватись прямою дією подразників, що приводить до виникнення запального процесу.

Метою дослідження було визначення концентраційнозалежного протизапального ефекту мазі з екстрактом імбиру на моделі алілізотіоціонат-індукованого запалення.

Матеріали та методи

Дослідження протизапальної активності мазі з екстрактом імбиру проводили на 50 самцях білих нелінійних щурів (масою 200-220 г) на моделі алілізотіоціонатного (AITЦ) запалення.

Для даного дослідження було підбрано ряд мазей на основі густого екстракту імбиру з різною його концентрацією в перерахунку на суму поліфенольних сполук, а саме 0,0125 %; 0,025 %; 0,05 % та 0,1 %. Мазева основа складалася з поліетиленгліколю-1500, поліетиленоксиду-400 і 1,2-пропіленгліколю в співвідношенні 3:4:2, відповідно. Мазі наносились трансдермально через 1 годину після ін'єкції флотогену.

Під час досліду тварини утримувалися на стандартному раціоні віварію з вільним доступом до їжі і воді. Тварини були розділенні на 6 груп по 10 — в кожній:

- 1 група — контрольна (не піддавались лікуванню);
- 2 група — тварин отримувала аплікації мажевої основи;
- 3 група — тварин отримувала лікування 0,1 % маззю з екстрактом імбиру;
- 4 група — отримувала аплікації 0,05 % мазі з екстрактом імбиру;

- 5 групу — тварин лікували 0,025 % маззю з екстрактом імбиру;
- 6 група — отримувала аплікації 0,0125 % мазі з екстрактом імбиру.

Запалення викликали шляхом субплантарного введення (під плантарний апоневроз задньої кінцівки щурів) 30 мкл розчину АІТЦ (100 мкг/кінцівку) у 1,2-пропіленгліколі. Динаміку зміни запального процесу оцінювали перед введенням індуктора запалення та через 1, 2, 3, 4, 6 та 24 години після його введення шляхом вимірювання об'єму уражених кінцівок (за допомогою цифрового плетизмометра 37140 Ugo Basile, Китай) та товщини кінцівок (з використанням електронного штангенциркуля УТ-7201 фірми YATO, Польща). Мазі з екстрактом *Zingiber officinale* наносили на уражену кінцівку після кожного проведеного заміру.

Для всіх груп тварин була розрахована антиексудативна активність, яка, по суті, являє собою якісний показник пригнічення розвитку запалення в дослідних групах в порівнянні з контрольною.

$$AA = 100 - \left(\frac{O - II}{II (д)} : \frac{O - II}{II (к)} \right) * 100$$

де: AA — антиексудативна активність;

д — дослідна група;

к — контрольна група.

Дослідження були проведені згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [15].

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням критерію Стьюдента з метою встановлення наявності статистично значимих відмінностей між показниками дослідних та контрольної групи тварин.

Результати та їх обговорення

Моделювання алілізотіоціонат-індукованого запалення, стимулювало швидке збільшення об'єму та товщини осередку запалення в усіх експериментальних групах тварин. На першу годину експерименту приріст об'єму та товщини кінцівок у всіх групах тварин був майже однаковий і складав в середньому 52 % та 41 %, відповідно, вихідних показників (табл. 1, рис. 1, 2).

Розвиток запального процесу при ін'єкції алілізотіоціонату, згідно літературних даних, відбувається за рахунок активації TRP каналів, а саме TRPA1, TRPV1 іонних каналів, які зв'язуються з лігандом, при ковалентній модифікації амінокислотних залишків, в наслідок чого відбуваються зміни в різниці потенціалів на клітинних мембранах. Відкриття каналів викликає деполяризацію клітинної мембрани і активацію різних потенціал-залежних іонних каналів, що призводить до зміни внутрішньоклітинної концентрації іонів та стимулює збудження субпопуляції дисоційованих сенсорних нейронів трійчастого вузла [11, 13].

У ході експерименту встановлено, що в контрольній групі тварин та в групі тварин, яким наносили мазеву основу, запальна реакція досягла свого піку на 3-тю годину після введення флогогенного агента і зберігалася на досить високому рівні протягом 24 годин дослідження, у той час як у груп тварин, які піддавалися лікувальним процедурам маззю на основі екстракту імбиру ступінь запальної реакції почав поступово знижуватися вже після першого застосування (через 1 годину після введення флогогену). А подальші аплікації мазей проявляли помірний протизапальний ефект, пригнічуючи розвиток запальної реакції та знижуючи обсяг ураженої кінцівки, гіперемію і болючість суглоба, покращуючи його рухливість в порівнянні з контролем. Про це свідчить динаміка зміни ширини та об'єму уражених кінцівок щурів (табл. 1).

Особливу увагу звертають на себе результати отримані при вимірюванні об'єму ураженої кінцівки за умов трансдермального введення 0,1 % та 0,025 % мазь на основі густого екстракту імбиру на 3 годину дослідження, де приріст об'єму достовірно зменшувався у порівнянні з контрольною групою на 29,7 % та 25,6 % тоді, як антиексудативна активність зростала до 58,6 % та 60,5 %, відповідно.

У тварин, яких лікували 0,05 % маззю, протизапальна активність була значно меншою ніж в 3-й та 5-й групі та на 3 годину становила 29,2 %. В той час, як аналогічні показники у шурів 6 групи, яку лікували 0,0125 % маззю продовжували збільшуватися сягнувши свого піку на 3-тю годину експерименту (табл. 1).

На 6 годину дослідження у всіх дослідних групах тварин, яким проводили аплікації з мазі на основі екстракту імбиру відзначалась тенденція до зниження осередку запалення, за винятком 0,1 % мазі, яка після систематичного нанесення проявляла себе в якості прозапального агенту, стимулюючи інтенсивність набряку та викликаючи почервоніння і потріскування верхнього шару епідермісу, що в подальшому призводило до капілярного крововиливу.

Показано, що вже на 24 годну досліду показники об'єму майже досягли інтактних показників для 4 5 та 6 групи, які піддавалися лікуванню маззю на основі екстракту імбиру, в той час, як показники об'єму в 1, 2 та 3 групах тварин перевищували вихідні дані на 22,2 %, 23,5 % та 78,5 % відповідно (табл. 1).

Показники

зміни товщини ураженої кінцівки були аналогічні динаміці показників об'єму та через 1 годину після індукції запалення та мали тенденцію до збільшення.

На 3 годину експерименту для груп, яких лікували розробленою маззю з екстрактом імбиру товщина уражених кінцівок поступово знижувалась, проте найбільше зменшення фіксувалось у 3 групі (на 16 %) та у 5 групі тварин (на 12 %) порівняно з першою годиною дослідження. Тоді, як у контрольній групі та у тварин 2 групи набряк зберігався на достатньо високому рівні — товщина уражених кінцівок приблизно на 53 % та 46 %, відповідно, перевищувала інтактні показники (рис. 1, 2).

Застосування 0,0125 % мазі на основі екстракту імбиру (6 група) впродовж трьох перших годин експерименту не проявляла суттєвих протизапальних ефектів, а навпаки була еквівалентна параметрам тварин у контрольній групі та товщина лапи на 3 годину експерименту підвищувалась на 42 % у порівнянні з вихідними показниками (рис. 2).

На 6-ту годину дослідження у більшості піддослідних групах тварин відзначалось поступове зменшення товщини уражених кінцівок у порівнянні з показниками перших годин експерименту.

Таблиця 1
Об'єм ураженої кінцівки шурів (в см³) та антиексудативна активність (в %) за умов аллілізотіоціонат-індукованого запалення

№ гр.	Концентрація мазі	Об'єм кінцівки, см ³				Антиексудативна активність, %			
		До введення	Після введення			3 год	6 год	24 год	
		1 год	3 год	6 год	24 год				
1	Контроль	0,68 ± 0,05	1,03 ± 0,07	1,11 ± 0,09	0,92 ± 0,06	0,84 ± 0,05	-	-	-
2	Мазева основа	0,63 ± 0,03	0,97 ± 0,08	1,08 ± 0,08	0,85 ± 0,05	0,77 ± 0,07	-	1,06	5,56
3	0,1 % мазь	0,65 ± 0,04	1,04 ± 0,08	0,78 ± 0,04*	0,82 ± 0,07	1,16 ± 0,09	58,64	-	-
4	0,05 % мазь	0,67 ± 0,07	1,02 ± 0,08	0,97 ± 0,05	0,87 ± 0,08	0,76 ± 0,04	29,19	15,42	42,91
5	0,025 % мазь	0,64 ± 0,05	0,96 ± 0,08	0,8 ± 0,04*	0,71 ± 0,06*	0,67 ± 0,03*	60,47	69,01	80,08
6	0,0125 % мазь	0,69 ± 0,03	1,03 ± 0,06	1,05 ± 0,09	0,9 ± 0,07	0,81 ± 0,05	17,49	13,77	26,09

Примітка: * — $P < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

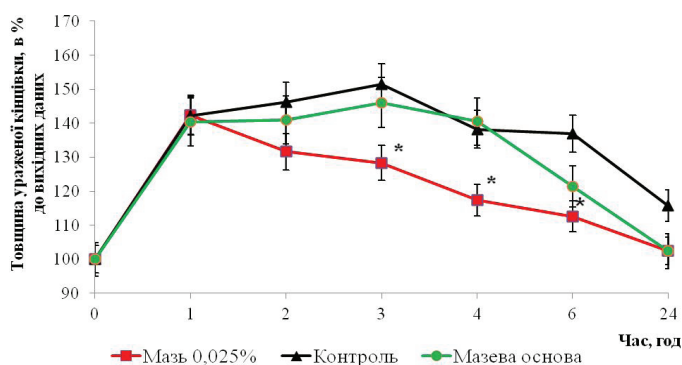


Рис. 1 Протизапальна активність 0,025 % мазі на основі екстракту імбиру (товщина уражених кінцівок).

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

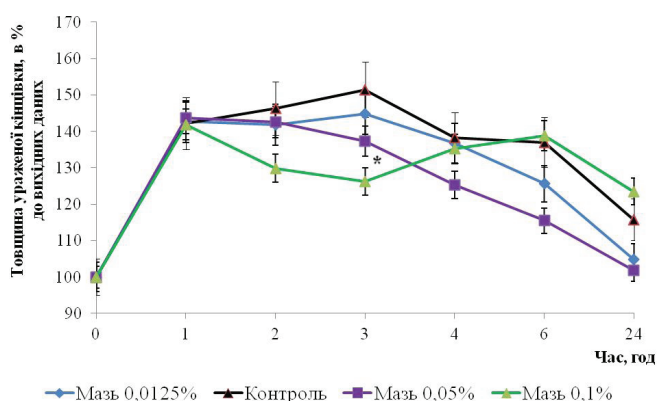


Рис. 2. Протизапальна активність 0,0125 %, 0,05 % та 0,1 % мазі на основі екстракту імбиру (товщина уражених кінцівок).

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

дослідної мазі (рис. 1).

Виходячи з отриманих результатів, встановлено, що аплікації 0,0125 % та 0,05 % мазей сприяли зниженню набряку кінцівки, на 1 добу дослідження, в середньому на 35 % та проявляли помірну протизапальну активність, але не зважаючи на позитивний вплив дослідних мазей, об'єм уражених кінцівок знаходився за межами вихідних значень. Тоді, як трансдермальне лікування 0,025 % маззю на основі екстракту імбиру стимулювало зменшенню приросту об'єму лап тварин, що майже відповідало початковим показникам до введення флогогену, а антиексудативна активність за умов даної терапії становила в середньому 80 % у порівнянні з контрольною групою (табл. 1, рис. 2).

Результати експерименту, наведених в табл. 1 свідчать, що з підвищенням концентрації мазі від 0,0125 % до 0,025 % протизапальна активність досліджуваних зразків прогресивно зростає, однак подальше збільшення концентрації до 0,1 % в зразках досліджуваної мазі не призводить до істотного підвищення протизапальної активності, що дає змогу вважати концентрацію 0,025 % найбільш ефективною для трансдермальної терапії запального процесу.

Сприятливий вплив 0,025 % мазі на основі екстракту імбиру, найбільш ймовірно, пояснюються впливом гінгеролу, що міститься в екстракті кореневища імбиру, на ванілоїдні рецептори нервових закінчень [6, 10]. Активація даного підтипу рецепторів в лейкоцитарних клітинах сприяє викиду хемокинів, цитокінів, простагландинів, брадикініну; в разі нервових волокон спостерігається

ту, за винятком 3-ї групи тварин, яким наносили в якості лікарського агенту 0,1 % мазь на основі екстракту імбиру. Для даної групи тварин починаючи з 4-ї години дослідження була притаманна тенденція до збільшення товщини кінцівки та на шосту годину відзначався приріст середньому на 42 % у порівнянні з вихідними даними, що перевищувало показники контрольної групи на 12 % (рис. 2).

Найефективніше зменшення товщини уражених кінцівок на 6 годину було характерне для груп тварин, яких лікували 0,025 % маззю на основі екстракту імбиру (на 30 %), їх показники достовірно відрізнялись від показників контрольної групи, що свідчить про наявність вираженої протизапальної активності

викид субстанції Р [11, 13]. У нормі дані ефекти супроводжуються класичними ознаками, властивими запалення — почервонінням, локальним збільшенням температури, больовий реакцією. Однак при наявності запальної реакції активація ванілоїдних рецепторів призводить до так званого парадоксальних проявів — зменшення больової чутливості і збільшення швидкості репарації тканин. Це пов'язано з сенситизація нервових закінчень, а також з локальними змінами кровотоку — посиленням капілярної мікроциркуляції, що поряд зі зменшенням судинної проникності сприяє зниженню набряклості тканин [9].

Таким чином, підсумовуючи результати досліджень можна зробити припущення, що механізм протизапальної дії 0,025 % мазі з екстрактом імбиру пов'язаний із блокуванням TRP-іонних каналів одним із компонентів імбиру, а саме гінгеролом, внаслідок чого унеможливується зв'язування алілізотіонату з даними каналами.

Висновки

1. В результаті проведених фармакологічних досліджень показано, що найбільш виражений протизапальний ефект на моделі АІТЦ-індукованого запалення проявляла 0,025 % мазь на основі густого екстракту імбиру.
2. Трансдермальні аплікації 0,025 % мазі призводили до блокування розвитку запалення та стимулювали повернення морфологічних показників до вихідних значень на 24 годину експерименту, на відмінну від інших дослідних груп.

Література

1. Bager S. Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma / S. Bager, L. Ovesen. — London: European Medicines Agency. — 2012. — 49 p.
2. Wattanathorn J. *Zingiber officinale* mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral

- ischemic rat. /J.Wattanathorn, T. Jittiwat, S. Tongun, K. Muchimapura // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. — 2011. — P. 114 — 125.
3. Вальчихина О.Ю. Корневище имбиря как перспективное растительное сырье для создания лекарственных средств / О.Ю. Вальчихина, Н.Б. Демина, А. Надер // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2015. — Т. 16, № 2. — С. 170 — 180.
4. Kravchenko I., Kobernik A., Eberle L. Optimization of extraction methods for total polyphenolic compounds obtained from rhizomes of *Zingiber officinale* // Trends in Phytochem. Res. 2018. — 2 (1). С. 37-42
5. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Клименко Н.А., Шевченко А.Н. // Харьков: ХНМУ. — 2010. — 88 с.
6. Клименко Н.А. Роль воспаления в патологии / Н.А. Клименко // Харьковський національний медичний університет — 2010. — Т. 5, № 2. — С. 20.
7. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. — М: Медицина 1987. — 108 с.
8. Щепочкина О.Ю. Определение биологически активных веществ в сухом экстракте имбиря лекарственного (*Zingiber officinale*) / О.Ю.Щепочкина, Н.Б. Демина, А.А. Жогова, М.Н. Анурова, О.Ю. Вальчихина, А.М. Надер // Разработка и регистрация лекарственных веществ. — 2015. — № 2. — С. 160 — 166.
9. Calixto B. Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions / B. Calixto, A. Candida, E. Andrй, J. Ferreira // Pharmacology and Therapeutics. — 2005. — V. 106. — P. 178–208.
10. Premkumar L. S. Transient receptor potential channels as targets for phytochemicals / L. S. Premkumar // ACS Chem. Neurosci. — 2014. — V. 5, № 11. — P. 1117–1130.
11. Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. Br J Pharmacol. — 2012 — May; 166 (2). — P. 510-21.

12. Brederson JD, Kym PR, Szallasi A. Targeting TRP channels for pain relief. *Eur J Pharmacol.* — 2013 — Sep 15 (1-3). — P. 61-76.
13. Salas MM, Hargreaves KM, Akopian AN. TRPA1mediated responses in trigeminal sensory neurons: interaction between TRPA1 and TRPV1. *Eur J Neurosci.* — 2009. — Apr 29 (8). — P. 1568-78.
14. Story G. M. The emerging role of TRP channels in mechanisms of temperature and pain sensation / G. M. Story // *Curr. Neuropharmacol.* — 2006. — V. 4, № 3. — P. 183–196.
15. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Specific Purposes, Strasbourg, Council of Europe. — 1986. — № 123 — P. 51.
7. Laboratory methods of research in the clinic / Ed. V.V. Menshikov. — M: Medicine 1987. — 108 pp [Rus].
8. Shchepochkina O.Yu. Determination of biologically active substances, in dry extract of ginger medicinal (*Zingiber officinale*) / O.Yu. Shchepochkina, N.B. Diomina, AA Zhogova, M.N. Anurova, O.Yu. Valchikhina, A Nader // Development and registration of medicinal substances. — 2015. — № 2. — P. 160 – 166 [Rus].
9. Calixto B. Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions / B. Calixto, A Candida, E. Andr y, J. Ferreira // *Pharmacology and Therapeutics.* — 2005. — V. 106. — P. 178–208.
10. Premkumar L. S. Transient receptor potential channels as targets for phytochemicals / L. S. Premkumar // *ACS Chem. Neurosci.* — 2014. — V. 5, № 11. — P. 1117–1130.
11. Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol.* — 2012 – May; 166 (2). — P. 510-21.

References

1. Bager S. Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma / S. Bager, L. Ovesen. — London: European Medicines Agency. — 2012. — 49 p.
2. Wattanathorn J. *Zingiber officinale* mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat. /J. Wattanathorn, T. Jittiwat, S. Tongun, K. Muchimapura // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* — 2011. —P. 114 - 125.
3. Valchikhina O.Yu. Ginger rhizome as a perspective herbal drugs for creation of medicines / O.Yu. Valchikhina, N.B. Diomina, A Nader // *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* - 2015. - V. 16, № 2. - P. 170 – 180 [Rus].
4. Kravchenko I., Kobernik A., Eberle L. Optimization of extraction methods for total polyphenolic compounds obtained from rhizomes of *Zingiber officinale* // *Trends in Phytochem. Res.* 2018. — 2(1). C. 37-42
5. Hematological mechanisms of chronic inflammation / Klimenko N.A, Shevchenko AN. // *Kharkov: KhNMU.* - 2010. - 88 pp [Rus].
6. Klimenko N.A The role of inflammation in pathology / N.A. Klimenko // *Kharkiv national medical university* – 2010. - T. 5, No. 2. - P. 20 [Rus].

Впервые поступила в редакцию 22.07.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 611–018:612.112.93:611.637

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434411>

НОВИЙ ПІДХІД ДО МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ

Савицький І.В., Мізевич Ю.В., М'ястківська І.В., Дворецький Р.І.

Одеський національний медичний університет

НОВЫЙ ПОДХОД К МОДЕЛИРОВАНИЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

Савицкий И.В., Мизевич Ю.В., Мьястковская И.В., Дворецкий Р.И.

Одесский национальный медицинский университет

A NEW APPROACH TO MODELING EXPERIMENTAL CHRONIC PROSTATITIS

Savitsky IV, Mizevich Yu. V., Myastkovskaya I. V., Dvoretzky R. I.

Odessa National Medical University

Резюме (Summary)

В основі патології чоловічої репродуктивної системи здебільшого знаходяться хронічні запальні процеси, і в першу чергу хронічні простатити (ХП). За різними літературними джерелами на ХП страждають 20-43% чоловіків репродуктивного віку. Тому розробка нових моделей експериментальних простатитів є дуже актуальною для подальшого дослідження патогенетично обґрунтованої терапії даного захворювання.

Мета — пошук оптимальної моделі експериментального хронічного простатиту для щурів. В експерименті були використані білі щури самці лінії Вістар. Відповідно до поставлених задач тварини були розподілені на 2 групи: 1-а група – 20 інтактних тварин; 2-а група – 56 тварин, на яких в ході експерименту моделювали хронічний простатит.

Патологічний процес відтворювали одноразовим введенням 0,5% розчину скипидару з 5 % розчином димексиду із подальшим відтворенням гіпокінетичного стресу протягом 10 днів (16 годин на добу). Щурів виводили з експерименту на 1-у добу після закінчення моделювання хронічного простатиту (на 12-у добу дослідження), 7-у добу (на 18-у добу від початку всього дослідження), 14-у (на 25-у добу від початку дослідження) та 21-у добу розвитку експериментального хронічного простатиту (на 32 -у добу від початку моделювання).

На сьогоднішній день все більше дослідників акцентують увагу на ролі венозних застійних процесів у розвитку хронічного простатиту. Розроблена нами модель дозволяє повною мірою дослідити вищезазначені патогенетичні ланки захворювання за рахунок комбінуванням гіпокінетичного стресу та венозної гіперемії викликані введенням суміші скипидару та димексиду у малих дозах.

Ключові слова: простатит, щури, моделювання

В основе патологии мужской репродуктивной системы в основном находятся хронические воспалительные процессы, и в первую очередь хронические проста-

тити (ХП). По разным литературным источникам на ХП страдают 20-43% мужчин репродуктивного возраста. Поэтому разработка новых моделей экспериментальных простатитов является очень актуальной для последующего исследования патогенетически обоснованной терапии данного заболевания.

Цель. - поиск оптимальной модели экспериментального хронического простатита для крыс.

В эксперименте были использованы белые крысы самцы линии Вистар. В соответствии с поставленными задачами животные были распределены на 2 группы: 1-я группа – 20 интактных животных; 2-я группа – 56 животных, у которых в ходе эксперимента моделировали хронический простатит. Патологический процесс воспроизводили одноразовым введением 0,5% раствора скипидара с 5 % раствором димексида с последующим воссозданием гипокинетического стресса в течение 10 дней (16 часов в сутки). Крыс выводили из эксперимента на 1-е сутки по завершении моделирования хронического простатита (на 12-е сутки исследования), 7-е сутки (на 18-е сутки от начала исследования), 14-е (на 25-е сутки от начала исследования) и 21-е сутки после развития экспериментального хронического простатита (на 32 -е сутки от начала моделирования). На сегодняшний день все больше исследователей акцентируют внимание на роли венозных застойных процессов в развитии хронического простатита. Разработана нами модель позволяет в полной мере исследовать вышеупомянутые патогенетические звенья заболевания за счет комбинирования гипокинетического стресса и венозной гиперемии, вызванной введением смеси скипидара и димексида в малых дозах.

Ключевые слова: простатит, крысы, моделирование

In the basis of the pathology of the male reproductive system, for the most part, there are chronic inflammatory processes, and in the first place chronic prostatitis (CP). According to various literary sources, 20-43% of men of reproductive age suffer from CP. Therefore, the development of new models of experimental prostatitis is very relevant for the further study of pathogenetically substantiated therapy of this disease.

Goal. Search for an optimal model of experimental chronic prostatitis for rats.

In the experiment, white male rats of the Wistar line were used. According to the tasks, the animals were divided into 2 groups: the 1st group - 20 intact animals; the 2nd group - 56 animals, which during the experiment the chronic prostatitis was modeled.

The pathological process was reproduced by a single injection of 0.5% solution of turpentine with 5% solution of dimethoxide with subsequent reproduction of hypokinetic stress during 10 days (16 hours a day). The rats were withdrawn from the experiment for the first day after the end of the simulation of chronic prostatitis (on the 12th day of the study), the 7th day (at the 18th day after the beginning of the study), 14th (25th day from the beginning research) and the 21st day of the development of experimental chronic prostatitis (at the 32nd day after the beginning of the simulation).

Nowadays, more and more researchers have focused on the role of venous congestive processes in the development of chronic prostatitis. The model developed by us allows to fully investigate the aforementioned pathogenetic links of the disease by combining hypokinetic stress and venous congestion caused by the introduction of a mixture of turpentine and dimethoxide in small doses.

Key words: prostatitis, rats, modeling

Вступ

Проблема репродуктивного здоров'я чоловіків є не тільки медичною, а і медико-соціальною. В основі патології чоловічої репродуктивної системи здебільшого знаходяться хронічні запальні процеси, і в першу чергу хронічні простатити (ХП) [1-3]. За різними літературними джерелами на ХП страждають 20-43% чоловіків репродуктивного віку [4, 5]. Незважаючи на широкий спектр лікувально-профілактичних заходів, кількість пацієнтів, які страждають на дану патологію, продовжує зростати.

Тому розробка нових моделей експериментальних простатитів є дуже актуальною для подальшого дослідження патогенетично обґрунтованої терапії даного захворювання.

Мета дослідження - пошук оптимальної моделі експериментального хронічного простатиту для щурів

Матеріали та методи дослідження

В експерименті були використані білі щурі самці лінії Вістар. Відповідно до поставлених задач тварини були розподілені на 2 групи:

1-а група – 20 інтактних тварин;

2-а група – 56 тварин, на яких в ході експерименту моделювали хронічний простатит.

Патологічний процес відтворювали одноразовим введенням 0,5% розчину скипидару з 5 % розчином димексиду із подальшим відтворенням гіпокінетичного стресу протягом 10 днів (16 годин на добу). Щурів виводили з експерименту на 1-у добу після закінчення моделювання хронічного простатиту (на 12-у добу дослідження), 7-у добу (на 18-у добу від початку всього дослідження), 14-у (на 25-у добу від початку дослідження) та 21-у добу розвитку експериментального хронічного простатиту (на 32 -у добу від початку моделювання).

Після виведення тварин із експерименту проводилися гістологічне дослід-

ження передміхурової залози, гематологічне дослідження (аналіз кількості лейкоцитів у крові експериментальних тварин та динаміки ШОЕ), дослідження кількості лейкоцитів у секреті передміхурової залози щурів.

Дослідження динаміки лейкоцитів та ШОЕ при проведенні загального аналізу крові здійснювали за допомогою автоматизованого гематологічного аналізатора ВС-2800Vet (КНР) з використанням реактивів фірми MINDRAY (Південна Корея). Для дослідження кількості лейкоцитів в секреті передміхурової залози його використовували біологічний мікроскоп. Аналіз проводили при середньому збільшенні (x40) [6].

Також проводилося гістологічне/морфологічне дослідження передміхурової залози піддослідних тварин (Фарб. гематоксилін-еозин та по Ван-Гізону).

Результати дослідження та їх обговорення

При морфологічному дослідженні передміхурової залози у експериментальних тварин на 1-у добу були виявлені зміни, характерні для даної патології. Одержані результати співпадають з даними літературних джерел щодо розвитку хронічного простатиту [3, 7].

На 1-у, 7-у, 14-у та 21-у доби дослідження були одержані наступні результати зміни кількості лейкоцитів та ШОЕ (Табл.1).

Обговорення результатів досліджень

Серед експериментальних моделей хронічного простатиту у щурів найбільш часто застосовують наступні:

1. Прошивання правої передньої долі передміхурової залози шовковою ниткою. Оперативне втручання виконувалося під тіопенталовим наркозом. В даній моделі автори створювали у піддослідних тварин гостре асептичне запалення передміхурової залози, основною патогенетичною ланкою якого був розвиток конгесивного (застійного)

фактору [8].

Таблиця 1

Динаміка лейкоцитів та ШОЕ під час розвитку експериментального хронічного простатиту

	1-а група 1	1-а доба	7-а доба	14-а доба	21-а доба
		2-а група 2	2-а група 3	2-а група 4	2-а група 5
Лейкоцити в крові	6,43 ± 0,08	22,75 ± 0,40 *** $p_{21} = 8,9 \cdot 10^{-16}$	21,48 ± 0,61 *** $p_{31} = 1,7 \cdot 10^{-12}$ $p_{32} = 0,15$	19,33 ± 0,66 *** $p_{41} = 4,6 \cdot 10^{-13}$ * $p_{43} = 0,048$	14,54 ± 0,30 *** $p_{51} = 8,9 \cdot 10^{-14}$ *** $p_{54} = 1,3 \cdot 10^{-5}$
Лейкоцити в секреті передміхурової залози	7,42 ± 0,19	28,03 ± 1,02 *** $p_{21} = 1,3 \cdot 10^{-11}$	26,17 ± 0,84 *** $p_{31} = 2,1 \cdot 10^{-12}$ $p_{32} = 0,23$	22,45 ± 0,76 *** $p_{41} = 8,3 \cdot 10^{-12}$ * $p_{43} = 0,014$	13,87 ± 0,28 *** $p_{51} = 2,8 \cdot 10^{-16}$ *** $p_{54} = 6,9 \cdot 10^{-8}$
ШОЕ	6,11 ± 0,15	35,45 ± 0,44 *** $p_{21} = 1,4 \cdot 10^{-20}$	33,24 ± 1,05 *** $p_{31} = 7,3 \cdot 10^{-13}$ $p_{32} = 0,11$	30,15 ± 0,42 *** $p_{41} = 1,3 \cdot 10^{-19}$ * $p_{43} = 0,012$	26,17 ± 0,65 *** $p_{51} = 2,5 \cdot 10^{-14}$ ** $p_{54} = 0,0011$

Примітки:

1-а група — інтактні щури;

2-а група — тварини зі змодельованим хронічним простатитом.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

p_{21} — статистична значущість відмінностей показника у 1-й групі та та 2-й групі на 1-у добу дослідження;

p_{31} — статистична значущість відмінностей показника у 1-й групі та та 2-й групі на 7-у добу дослідження;

p_{41} — статистична значущість відмінностей показника у 1-й групі та та 2-й групі на 14-у добу дослідження;

p_{51} — статистична значущість відмінностей показника у 1-й групі та та 2-й групі на 21-у добу дослідження;

p_{32} — статистична значущість відмінностей показника у 2-й групі на 7-у та на 1-у добу дослідження;

p_{43} — статистична значущість відмінностей показника у 2-й групі на 14-у та на 7-у добу дослідження;

p_{54} — статистична значущість відмінностей показника у 2-й групі на 21-у та на 14-у добу дослідження.

2. Введення експериментальним тваринам розчину динітробензосульфонової кислоти 100 мг/мл у 50% розчині етанолу у фосфатному буфері. Спосіб введення — через стерильний поліетиленовий катетер, введений в сечовипускальний канал. Через нього вводили 0,2 мл динітросульфонової кислоти в 50% розчині етанолу таким чином, щоб розчин досягав вентральної частини передміхурової залози. Захворювання виникає через дві доби від початку експерименту. Дана методика запропонована M.D. Lang та співавторами [9]. Як зазначається, на думку вчених найбільші патологічні зміни при використанні цієї експериментальної моделі виникають в слизових залозах, які відіграють ключову роль у виникненні набряку, гіперплазії та розвитку запальних змін передміхурової залози [9, 10].

3. Третій спосіб включає в себе індукцію першої фази запалення — пошкодження (альтерації) тканин та клітин з виділенням медіаторів. Даний результат досягається тим, що у експериментальних тварин викликали патологічну венозну гіперемію передміхурової залози [3].

Прилив венозної крові викликали одноразовим введенням у пряму кишку 1 мл суміші, яка складалася із скипидару та димексиду. Суміш вливали через катетер. Через 10 днів після маніпуляції стан передміхурової залози оцінювали як розвиток гострого запалення, а через 35 днів — хронічного [3].

Дана модель частково стала прототипом нашої експериментальної моделі. Але для виконання поставлених задач необхідно було відтворити більш фізіологічну та покрокову форму розвитку хронічного простатиту. Виходячи із вищезазначеного, ми використовували меншу дозу скипидару та димексиду, компенсуючи її зниження гіпокінетичним навантаженням.

Важливим фактором розвитку хронічного простатиту є стан судинної системи. Як відомо, порушення гемодинаміки судини мікроциркуляторного русла

передміхурової залози займають ключове місце у розвитку патологічних змін при зрушеннях системи тканинного гомеостазу і при гіпокінетичному стресі [7].

Як вважає ряд науковців, саме такий є стрес найбільшою мірою відтворює малорухомих спосіб життєдіяльності, які є вагомими причинами розвитку хронічного простатиту [11].

Існує дослідження, в якому хронічний простатит моделювали за допомогою створення піддослідним тваринам гіпокінетичного стресу. Імобілізацію проводили 22 години на добу протягом 9-ти та 14-ти днів (Лугін І.А., 2012). Та при такій експериментальній моделі зміни більшою мірою виражені на периферії і менше проявляються в центральних структурах передміхурової залози, також виражені явища некрозу та паранекрозу ендотелію судин [7]. Це певним чином ускладнює подальше дослідження ефективності коригуючих препаратів. В нашій роботі дане ускладнення було компенсовано комбінуванням гіпокінетичного стресу та венозної гіперемії викликані введенням суміші скипидару та димексиду у малих дозах.

Стосовно бактеріальних моделей – то доцільнішим є експериментальне відтворення абактеріального хронічного простатиту, враховуючи те, що по частоті захворюваності переважає ця форма патологічного процесу [1, 12]. До того ж набуває популярності тенденція, направлена на первинне лікування патогенетичних ланок простатиту і, в меншій мірі, на нейтралізацію збудника.

Також варто відзначити, що запропонована нами модель дозволяє прослідкувати динаміку патогенезу хронічного простатиту. Це підтверджується при аналізі досліджуваних показників. Так на 1-у добу в другій групі при дослідженні лейкоцитів у секреті передміхурової залози виявлено значно виражене

збільшення їх кількості, що свідчить про розвиток хронічного простатиту. На сьому добу дана тенденція зберігається. На 14-у добу після закінчення моделювання патології у щурів починають з'являтися елементи адаптації, про що свідчить зменшення кількості лейкоцитів у секреті передміхурової залози у порівнянні з попереднім етапом ($p < 0,05$). На 21-у добу, хоча і спостерігається зменшення кількості лейкоцитів, але наближення їх рівня до значень норми не спостерігається (відмінності між 1-ю та 2-ю групами на кожному із етапів дослідження є дуже високо значущими – $p < 0,001$).

Аналіз кількості лейкоцитів у крові експериментальних тварин показав таку ж направленість динаміки, що й дослідження лейкоцитів в секреті передміхурової залози. Отримані дані свідчать, що комбінована експериментальна модель ХП спричиняє розвиток хронічного запального процесу. При цьому не лише підтверджується виникнення локального запалення у передміхуровій залозі, а також спостерігається системна реакція усього організму, що є характерним для патогенезу досліджуваного захворювання. Результати, отримані при визначенні ШОЕ підтверджують вищезазначене і також свідчать про ефективність комбінованої моделі хронічного абактеріального простатиту.

Висновки

1. Враховуючи високу частоту захворюваності простатитом, розробка експериментальних моделей не втратила своєї актуальності.
2. Моделювання за допомогою фармакологічних чинників є більш доступним, враховуючи легкість відтворення і не потребує додаткових хірургічних навичок.
3. Під час моделювання доведена роль венозних застійних процесів у розвитку хронічного простатиту.
4. Розроблена комбінована експери-

ментальна модель хронічного простатиту, що скаладається з гіпокінетичного стресу та венозної гіперемії, яка викликала введень суміші скипидару та димексиду у малих дозах.

5. Эффективность разработанной модели подтверждается повышением количества лейкоцитов в крови та секреті передміхурової залози експериментальних тварин, а також динамікою ШОЕ.

Література

1. Каприн А.Д. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении хронического абактериального простатита/ синдрома хронической тазовой боли / А.Д. Каприн, А.А. Костин, С.В. Попов / Медицинский совет. – №17. – 2016. – С.133 – 137.
2. Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. – Медицина, М. – 1984. – 429.
3. Князькин И.В. Патогенетическая модель простатита в эксперименте на мелких лабораторных животных / И.В. Князькин, А.Г.Горбачев, С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, А.Г.Тюрин // Нефрология. – 2012. – Т.16. – №3. – С. 109 – 113.
4. Pontari M.A Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / M.A. Pontari // Urol Clin North Am. – 2008. – № 35(1). – P. 81 – 9.
4. Интегративная урология. Под ред. Глыбочко П.В., Аляева Ю.Г. – М.: Медфорум. – 2014. – 432 с.
5. Мантатов В.В. Влияние комплексного средства «Фитопрост» на течение экспериментального хронического простатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 1999. – 23 с.
6. Лугин И.А. Экспериментальное моделирование простатита у крыс на основе гипокинетического стресса / И.А. Лугин // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15. – № 3. – С.191 – 194.
7. Простатотропный эффект Бетамида в модели абактериального простатита у крыс / С.А. Низомов, Н.А. Жукова, И.В.

Сорокина // Урологические ведомости. 2017 том 7. С.78-79.

8. Rat model of experimentally induced a bacterial prostatitis/ M.D. Lang, J.C. Nickel, E. Olson Merle et al. // The Prostate. – 2000. – Vol. 45. – P.201– 206.
9. Применение свечей «Тамбуил» у крыс с интерстициальным простатитом (Экспериментальное исследование) / Э.Ф. Степанова, М.М. Евсеева, Х.Г. Карагулов // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2011. № 22 (117). Выпуск 16/2. С.35-38.
6. 11. Арнольди Э.К. Хронический простатит/ Э.К. Арнольди – Ростов - на-Дону: Феникс, 1999. – 80 с.
7. 12. Комяков Б.К., Назаров Т.Х., Ризоев Х.Х. Хронический обструктивный простатит. – СПб.: Русская коллекция. – 2016. – 111 с.

References

1. Caprin AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of chronic abacterial prostatitis / chronic pelvic pain syndrome. Kaprin, AA Kostin, S.V. Popov // Medical advice. - №17. - 2016. - P.133 - 137.
2. Chernukh AM. Microcirculation / A.M. Chernukh, P.N. Alexandrov, O.V. Alekseev. - Medicine, M. - 1984. - 429.
3. Kniiazkin I.V. Pathogenetic model of prostatitis in the experiment on small laboratory animals / IVKnyazkin, AGGorbachev, S.Kh.AI-Shukri, S.Y.Borovets, AG. Tyurin // Nephrology. - 2012. - T.16. - No. 3. - P. 109 - 113.
2. 4.Pontari M.A Chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome Pontari // Urol Clin North Am. - 2008. - No. 35 (1). - P. 81 - 9.
4. Integrative urology. Ed. Glybochko PV, Alyaeva Yu.G. - M. : Medforum. - 2014. - 432 p.
5. Mantatov VV Effect of the complex agent "Phytoprost" on the course of experimental chronic prostatitis: the author's abstract. dis. ... cand. honey. sciences. - Ulan-Ude, 1999. - 23 p.
6. Lugin I.A Experimental modeling of prostatitis in rats on the basis of hypokinetic stress / IA Lugin // Tavrichesky medico-biological

- bulletin. - 2012. - Т. 15. - No. 3. - P.191 - 194.
7. Prostatropic effect of Betamid in the model of abacterial prostatitis in rats. Nizomov, N.A Zhukova, I.V. Sorokina // Urological statements. 2017 vol. 7. P.78-79.
8. Rat model of experimentally induced a bacterial prostatitis / M.D. Lang, J.C. Nickel, E. Olson Merle et al. // The Prostate. - 2000. - Vol. 45. - P.201- 206.
9. The use of Tambuil suppositories in rats with interstitial prostatitis (Experimental study) / EF. Stepanova, M.M. Evseeva, H.G. Karagulov // Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy. 2011. № 22 (117). Issue 16/2. P.35-38.
10. Arnoldi E.K. Chronic prostatitis / EK Arnoldi - Rostov-on-Don: Phoenix, 1999. - 80 p.
11. Komyakov BK, Nazarov TH, Rizoiev Kh.H. Chronic obstructive prostatitis. - SPb. : Russian collection. - 2016. - 111 p.
- Впервые поступила в редакцию 09.09.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК612.35.015: 599.323.4-092.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434418>

ВПЛИВ АМІНОМЕТИЛІЗОНОНІЛФЕНОЛУ ТА ЙОГО ОКСИЕТИЛЬОВАНОГО ПОХІДНОГО НА ВМІСТ АДЕНОЗИНФОСФАТІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ

Сахарова І.В.

Одеський національний медичний університет

ВЛИЯНИЕ АМИНОМЕТИЛИЗОНОНИЛФЕНОЛА И ЕГО ОКСИЭТИЛИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО НА СОДЕРЖАНИЕ АДЕНОЗИНФОСФАТОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС

Сахарова И.В.

Одесский национальный медицинский университет

EFFECT OF AMINOMETHYLISONONYLPHENOL AND ITS OXYEITILIZED PRODUCTION ON THE CONTENT OF ADENOSINPHOSPHATES IN THE RATS OF THE RAT

Sakharova I.V.

Odessa National Medical University

Комплексне вивчення токсичної дії на організм хімічних факторів докільця є актуальною проблемою сучасної медицини. Для оцінки адаптаційних можливостей організму до їх несприятливого впливу інформативним є вивчення енергетичного статусу клітин, який ґрунтується, перш за все, на метаболізмі аденозинфосфатів. Пріоритетними забруднювачами водних об'єктів навколишнього середовища, у тому числі й джерел водопостачання населення, є хімічні речовини технічної марки «Неонол» — амінометилізононілфенол (АМІНФ) та його оксиетильоване похідне з числом оксиетильних груп 4 (АМІНФ₄). Затравлення щурів протягом 30-ти діб АМІНФ та його оксиетильованим похідним у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ супроводжується зниженням у гепатоцитах пулу АТФ при накопиченні пулу АМР, зниженням енергетичного потенціалу та заряду гепатоцитів, термодинамічного контролю їх дихання.

Порушення біоенергетичних процесів у гепатоцитах щурів на фоні перорального введення речовин свідчить про порушення функціонування ензимокомплексів мітохондріального дихального ланцюга внаслідок змін молекулярної організації мембран мітохондрій, спровокованих активацією окислювального стресу.

Ключові слова: довкілля, енергетичний статус клітин, аденозинфосфати.

Комплексное изучение токсического действия на организм химических факторов окружающей среды является актуальной проблемой современной медицины. Для оценки адаптационных возможностей организма к их неблагоприятного воздействия информативным является изучение энергетического статуса клеток, основанный, прежде всего, на метаболизме аденозинфосфатив. Приоритетными загрязнителями водных объектов окружающей среды, в том числе и источников водоснабжения населения, являются химические вещества технической марки «Неонол» — аминометилизонилфенол (АМИНФ) и его оксиэтилирования производное с числом оксиэтильных групп 4 (АМИНФ4). Зatrавленно крыс в течение 30-ти суток АМИНФ и его оксиэтилирования производным в дозах 1/10 и 1/100 LD50 сопровождается снижением в гепатоцитах пула АТФ при накоплении пула АМР, снижением энергетического потенциала и заряда гепатоцитов, термодинамического контроля их дыхания. Нарушение биоэнергетических процессов в гепатоцитах крыс на фоне перорального введения веществ свидетельствует о нарушении функционирования ензимокомплексив митохондриальной дыхательной цепи вследствие изменений молекулярной организации мембран митохондрій, спровоцированных активацией окислительного стресса.

Ключевые слова: окружающая среда, энергетический статус клеток, аденозинфосфаты.

Comprehensive study of toxic effects on the organism of chemical environmental factors is an actual problem of modern medicine. To assess the adaptive capacity of the organism to their adverse effect of the informative is the study of the energy status of cells, which is based primarily on the metabolism of adenosine phosphates. The priority pollutants of water bodies of the environment, including the sources of water supply of the population, are the chemical substances of the technical mark "Neonol" - aminomethylisononylphenol (AMINF) and its hydroxylated derivative with the number of oxyethyl groups 4 (AMINF4). Rat inoculation during 30 days of AMINF and its hydroxylated derivative at doses of 1/10 and 1/100 LD50 is accompanied by a decrease in hepatocytes in the APP pool with accumulation of AMP pool, decreased energy potential and charge of hepatocytes, thermodynamic control of their breathing. Violation of bioenergetic processes in hepatocytes of rats on the background of oral administration of substances indicates a violation of the functioning of the enzymocomplexes of the mitochondrial respiratory chain due to changes in the molecular organization of membranes of mitochondria, provoked by the activation of oxidative stress.

Key words: environment, energy status of cells, adenosine phosphates.

Комплексне вивчення токсичної дії на організм хімічних факторів довкілля є актуальною проблемою сучасної медицини [1, 2]. Для оцінки адаптаційних можливостей організму до їх несприят-

ливого впливу інформативним є вивчення енергетичного статусу клітин, який ґрунтується, перш за все, на метаболізмі аденозинфосфатів [3]. Приоритетними забруднювачами водних об'єктів навко-

лишнього середовища, у тому числі й джерел водопостачання населення, є хімічні речовини технічної марки «Неонол», синтезовані реакцією Манніха (конденсацією ізононілфенолу з тетраметилпропілентриаміном) — амінометилізононілфенол (АМІНФ) та його оксиетильоване похідне з числом оксиетильних груп 4 (АМІНФ₄). За хімічною будовою та фізико-хімічними властивостями дані речовини, з одного боку, є фенольними основами Манніха, а з іншого боку — іоногенними нітрогенвмісними поверхнево-активними речовинами (ПАР). Для АМІНФ та його оксиетильованих похідних відсутня повна інформація щодо ступеня їх впливу на здоров'я населення. Головним у системі заходів, спрямованих на виключення шкідливих наслідків хімізації довкілля, є дотримання допустимих рівнів впливу хімічних речовин. У встановленні останніх провідну роль відіграють комплексні токсиколого-гігієнічні дослідження, одним із етапів яких є виявлення особливостей токсичної дії на організм.

Метою даного дослідження було оцінити вплив амінометилізононілфенолу та його оксиетильованого похідного з числом оксиетильних груп 4 у дозах 1/10, 1/100 і 1/1000 LD₅₀ на вміст у печінці щурів аденозинфосфатів та індексів їх співвідношення.

Об'єкт і методи дослідження

У роботі використано хімічно чисті зразки АМІНФ та його похідного АМІНФ₄. Для експериментів відібрано статевозрілих щурів-самців популяції Wistar вагою 200-220 г, яким перорально вводили речовини щоденно однократно протягом 30 діб у дозах 1/10, 1/100 та 1/1000 LD₅₀. Середньолетальні дози (LD₅₀) дорівнювали для АМІНФ — 0,52 г/кг; АМІНФ₄ — 1,04 г/кг маси. Інтактним щурам вводили відповідну кількість питної води. Динаміку змін показників оцінювали на 30-ту добу після введення речовин. У кожній групі було по 6 тва-

рин.

Вміст АТФ у печінці визначали спектрофотометричним методом [4], що ґрунтується на гексокіназній реакції фосфорилування глюкози у присутності АТФ з утворенням глюкозо-6-фосфату та глюкозо-6-фосфатдегідрогеназній реакції окислення глюкозо-6 фосфату з відновленням NADP, в якій кількість АТФ, що прореагувала, еквімолярна кількості NADPH. Реакційне середовище містило тканинний екстракт, трис-НСІ буфер (рН 7,5), MgCl₂, NADP, глюкозу, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу. Рівень ADP та AMP у печінці щурів визначали спектрофотометричним методом [5], що ґрунтується на реакціях: фосфорилування міокіназою AMP у присутності АТФ з утворенням ADP; фосфорилування піруваткіназою ADP у присутності фосфоенолпірувату з утворенням пірувату. Вміст пірувату оцінювали за реакцією з NADH і лактатдегідрогеназою. Реакційне середовище містило тканинний екстракт, триетаноламіновий буфер (рН 7,55), фосфоенолпіруват, NAD, лактатдегідрогеназу. Тканинний екстракт отримували, використовуючи 6 % розчин хлорної кислоти для екстракції кислоторозчинних речовин; екстракт гомогенізували, гомогенат центрифугували при 3000 g, безбілковий екстракт нейтралізували 5 М карбонатом калію. У надосадовій фракції визначали вміст аденозинфосфатів. При статистичному опрацюванні одержаних результатів у вибірках з нормальним розподілом застосовували параметричні характеристики — середнє значення показника (M) та стандартну помилку (m). Порівняння вибірок між собою проводили за критерієм Стьюдента, приймаючи за критичний рівень значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

На 30-ту добу затравлення щурів АМІНФ та АМІНФ₄ у дозі 1/10 LD₅₀ у печінці визначалось при порівнянні з інтактними тваринами зниження ($p <$

0,05) рівня АТР та АDP при підвищенні ($p < 0,05$) рівня АМР. Введення щурів АМІНФ та АМІНФ₄ у дозі 1/100 LD₅₀ характеризувалось іншою динамікою змін вмісту аденозинфосфатів: зниженням ($p < 0,05$) АТР на фоні підвищення ($p < 0,05$) АDP та АМР. Затравлення експериментальних тварин досліджуваними хімічними речовинами у дозі 1/1000 LD₅₀ на супроводжувалось будь-якими змінами ($p > 0,05$) рівня аденозинфосфатів (табл. 1).

Виявлене зниження рівня АТР у гепатоцитах щурів при пероральному введенні АМІНФ та АМІНФ₄ у дозах 1/10 та 1/100 LD₅₀ ймовірно пов'язано з посиленням його розпаду та виходом з клітин. У випадку дії речовин у дозі 1/100 LD₅₀ посилений розпад АТР відбувається з підвищенням пулу АDP та АМР, а у випадку дози 1/10 LD₅₀ – зі зниженням пулу АDP та підвищенням пулу АМР. Зниження вмісту АТР у гепатоцитах щурів, затравлених АМІНФ та його оксигетильованим похідним, може призвести до негативних наслідків, наприклад, до зниження рН середовища внаслідок посилення анаеробного окислення глюкози з накопиченням молочної та піровиноградної кислот, що сприяє, у свою чергу, виходу лізосомальних гідролаз та погіршенню фізико-хімічних властивостей білків [6]. З іншого боку, зниження пулу

АТР у клітинах так чи інакше супроводжується пригніченням анаболічних процесів. Одержані результати свідчать про недостатню потужність системи окисного фосфорилування у мітохондріях гепатоцитів щурів для того, щоб компенсувати витрати АТР для роботи систем, що його споживають. Ураховуючи попередні результати щодо активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в організмі щурів при затравленні досліджуваними хімічними речовинами можна передбачати, що саме це призводить до пригнічення окисного фосфорилування та зниження рівня АТР. Інтенсифікація реакцій ПОЛ на фоні енергодефіциту, у свою чергу, спряжено з порушенням метаболізму АТР і мембранних фосфоліпідів, стану мінерального обміну (зокрема, кальцієвим переваженням клітин) [7].

Для більш глибокої характеристики змін енергетичного балансу, спряжених з реакціями синтезу та утилізації АТР, звичайно обчислюють деякі індекси співвідношень аденозинфосфатів [8] (табл. 2).

Результати свідчили про зниження наприкінці підгострого експерименту у піддослідних тварин ($p < 0,05$) при порівнянні з інтактними енергетичного потенціалу (АТР/АDP) гепатоцитів при затравленні АМІНФ та АМІНФ₄ у дозах 1/10

та 1/100 LD₅₀. Такі зміни відображують зниження швидкості процесів дихання у мітохондріях гепатоцитів щурів. На 30-ту добу затравлення щурів АМІНФ та АМІНФ₄ спостерігалось також зниження ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами енергетичного заряду гепатоцитів (АТР + 0,5 АDP) /

Таблиця 1

Вплив амінометилізононілфенолу та його оксигетильованих похідних на вміст аденозинфосфатів у печінці щурів (30-та доба, $n = 6$, $M \pm m$)

Речовина	Доза, 1/10 LD ₅₀	АТР, мкМ/г тканини	АDP, мкМ/г тканини	АМР, мкМ/г тканини
АМІНФ	1/10	0,88 ± 0,07 $p < 0,05$	0,90 ± 0,08 $p < 0,05$	1,89 ± 0,07 $p < 0,05$
	1/100	1,22 ± 0,10 $p < 0,05$	1,83 ± 0,06 $p < 0,05$	1,36 ± 0,06 $p < 0,05$
	1/1000	2,46 ± 0,16 $p > 0,05$	1,17 ± 0,1 $p > 0,05$	0,94 ± 0,08 $p > 0,05$
АМІНФ ₄	1/10	1,04 ± 0,06 $p < 0,05$	1,02 ± 0,06 $p < 0,05$	1,74 ± 0,06 $p < 0,05$
	1/100	1,33 ± 0,09 $p < 0,05$	1,96 ± 0,04 $p < 0,05$	1,28 ± 0,04 $p < 0,05$
	1/1000	2,56 ± 0,15 $p > 0,05$	1,25 ± 0,07 $p > 0,05$	0,9 ± 0,09 $p > 0,05$
Контроль		2,28 ± 0,18	1,21 ± 0,07	0,83 ± 0,09

Примітка: p — вірогідність відмінностей з інтактними тваринами

(*ATP+ADP+AMP*) в середньому на 43 та 26 % відповідно для 1/10 та 1/100 LD₅₀, що відображує перевищення реакцій утилізації *ATP* над реакціями його синтезу. Останнє підтверджувало також обчислення індексу співвідношення рівня *ADP* до рівня *AMP* у печінці піддослідних тварин, який трактують як термодинамічний контроль дихання, що свідчило про його зниження ($p < 0,05$) при зіставленні з контролем в середньому на 66 та 13 % відповідно при затравленні дозами 1/10 та 1/100 LD₅₀. З іншого боку, такий результат відображає стан роз'єднання процесів дихання та фосфорилування у мітохондріальному дихальному ланцюгу гепатоцитів піддослідних тварин.

У цілому одержані результати відображують порушення балансу аденозинфосфатного пулу зі зміною енергетичного стану гепатоцитів щурів, яким вводили АМІНФ та його оксиетильовані похідні. Наслідком таких змін є, як правило, зниження адаптаційних можливостей організму при дії хімічних факторів довкілля. Також в умовах енергодефіциту та недостатності кисню як акцептора електронів, компоненти клітин становляться більш відновленими та можуть передавати електрони або безпосередньо на кисень, або на низькомолекулярні посередники, які ініціюють окислювальний стрес. Ці результати добре узгоджуються з результатами по вивченню біологічної дії оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних — натрієвих солей карбоксиметилатів оксиетильованих ізонілфенолів, які за будовою молекул та фізико-хімічними властивостями також належать до групи іоногенних ПАР [9].

Таблиця 2

Вплив амінометилізонілфенолу та його оксиетильованих похідних на показники енергетичного гомеостазу у гепатоцитах щурів (30-та доба, $n = 6$, $M \pm m$)

Речовина	Доза, LD ₅₀	Енергетичний потенціал	Енергетичний заряд	Термодинамічний контроль дихання
АМІНФ	1/10	1,01 ± 0,10 $p < 0,05$	0,36 ± 0,02 $p < 0,05$	0,47 ± 0,03 $p < 0,05$
	1/100	0,67 ± 0,05 $p < 0,05$	0,48 ± 0,02 $p < 0,05$	1,36 ± 0,08 $p < 0,05$
АМІНФ ₄	1/10	1,03 ± 0,08 $p < 0,05$	0,41 ± 0,01 $p < 0,05$	0,59 ± 0,05 $p < 0,05$
	1/100	0,68 ± 0,06 $p < 0,05$	0,51 ± 0,03 $p < 0,05$	1,53 ± 0,04 $p < 0,05$
Контроль		1,91 ± 0,16	0,66 ± 0,02	1,57 ± 0,24

Примітка: p — вірогідність відмінностей з інтактними тваринами

Висновки

1. Затравлення щурів протягом 30-ти днів АМІНФ та його оксиетильованим похідним у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ супроводжується зниженням у гепатоцитах пулу *ATP* при накопиченні пулу *AMP*, зниженням енергетичного потенціалу та заряду гепатоцитів, термодинамічного контролю їх дихання. Порушення біоенергетичних процесів у гепатоцитах щурів на фоні перорального введення речовин свідчить про порушення функціонування ензимокмплесів мітохондріального дихального ланцюга внаслідок змін молекулярної організації мембран мітохондрій, спровокованих активацією окислювального стресу.
2. Ступінь порушень вмісту аденозинфосфатів у печінці щурів залежить від дози АМІНФ та його оксиетильованого похідного: токсичною вважається 1/10 LD₅₀, діючою — 1/100 LD₅₀, недіючою — 1/1000 LD₅₀.

Література

1. Ларионов М. В. Обзор научной литературы по проблеме влияния экологических факторов на здоровье человека / М. В. Ларионов, В. Б. Любимов, Т. А. Перевозчикова // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — № 2-6. — С. 1204-1210.
2. Баренбойм Г. М. Оценка биологической опасности органических ксенобиотиков / Г. М. Баренбойм, М. А. Чиганова,

- А. В. Аксенов // Методы оценки соответствия. — 2011. — № 7. — С. 28-33.
3. Энергетический обмен клетки в норме и патологии. Возможности его оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик, А. А. Федорова [и др.] // Здоровье ребенка. — 2008. — Т. 6, № 15. — С. 69-71.
 4. Beutler H.O. Methods of enzymatic analysis / H.O. Beutler. — New York: Academic Press, 1975. — P. 565-566.
 5. Jowerek D. Methods of enzymatic analysis / D. Jowerek, W.Gruber, H.U.Bergmeyer. — New York, London: Academic Press Inc, 1974. — P. 2127-2131.
 6. Energy metabolism in eukaryotes biochemistry and evolution of anaerobic / M. Myller, M. Mentel, J. J. Hellemond [et al.] // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 2012. — Vol. 76, № 2. — P. 444-495.
 7. Дворщенко К. Зміни енергетичного балансу печінки та підшлункової залози щурів при гіпоацидному стані шлунка та пошук підходів до його відновлення / К. Дворщенко // Вісник Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. Серія — біологія. — 2014. — № 3 (68). — С. 54-57.
 8. Высоцкий И. Ю. Влияние метаботропных препаратов на некоторые показатели энергетического обмена в условиях острого токсического поражения печени летучими компонентами эпоксидной смолы ЭД-20 / И. Ю. Высоцкий, Е. И. Высоцкая // Вісний СумДУ. Серія Медицина. — 2009. — № 1. — С. 15-21.
 9. Маракушин Д. І. Вплив оксиетильованих нонілфенолів на активність дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів щурів / Д. І. Маракушин // Експериментальна і клінічна медицина. — 2016. — № 1 (70). — С. 47-51.
 2. Barenboim GM Estimation of Biological Hazards of Organic Xenobiotics / GM Barenboim, MA Chiganova, AV Aksenov / Methods of Conformity Assessment. — 2011. — No. 7. — P. 28-33.
 3. Energy exchange of cells in normal and pathology. Possibilities of its evaluation / NV Nagornaya, NA Chetverik, AA Fedorova [and others] // Child's health. — 2008. — T. 6, No. 15. — P. 69-71.
 4. Beutler H.O. Methods of enzymatic analysis / H.O. Beutler. — New York: Academic Press, 1975. — P. 565-566.
 5. Jowerek D. Methods of enzymatic analysis / D. Jowerek, W. Gruber, H. U. Bergmeyer. — New York, London: Academic Press Inc, 1974. — P. 2127-2131.
 6. Energy metabolism in eukaryotes biochemistry and evolution of anaerobic / M. Myller, M. Mentel, J. J. Hellemond [et al.] // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 2012. — Vol. 76, No. 2. — P. 444-495.
 7. Dvorschenko K. Changes in the energy balance of the liver and pancreas of rats at the hypocidic state of the stomach and the search for approaches to its recovery / K. Dvorschenko // Bulletin of the Kiev National University named after. Taras Shevchenko. Series — Biology. — 2014 — No. 3 (68). — P. 54-57.
 8. Vysotsky I.Yu. Influence of metabotropic drugs on some parameters of energy metabolism in conditions of acute toxic liver damage with volatile components of epoxy resin ED-20 / I. Yu. Vysotsky, EI Vysotskaya // Вісний СУДУ. Серія Медицина. — 2009. — No. 1. — P. 15-21.
 9. Marakushin D.I. Flushing of oxyethylenated nonylphenols on the activity of the dichlorous lancuge of the mitochondria hepatocytes schuriv / D.I.Marakushin // Experimental and Clinical Medicine. — 2016. — No. 1 (70). — P. 47-51.

References

1. Larionov MV A review of scientific literature on the problem of the influence of environmental factors on human health / MV Larionov, VB Lyubimov, TA Perevozchikova // Fundamental research. — 2015. — № 2-6. — P. 1204-1210.

*Впервые поступила в редакцию 29.08.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

Организация здравоохранения

Health Organization

УДК 614.2-058:355.12

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1434347>

ТЕНДЕНЦІЇ НАДАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ В УМОВАХ РОЗВИТКУ СОЦІАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

Заградська О. Л., Бабенко Д.Л.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

ТЕНДЕНЦИИ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ СОЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Заградская Е. Л., Бабенко Д.Л.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса

TRENDS OF PROVISION OF DENTAL AID IN THE CONDITIONS OF DEVELOPMENT OF SOCIAL MEDICINE

Zahradska O. L., Babenko D.L.

Odessa National Medical University, Odessa

Резюме (Summary)

У статті відображені сучасні тенденції надання стоматологічної допомоги в умовах розвитку соціальної медицини: профілактика стоматологічних захворювань та розвиток стоматології. Доведено, що профілактика стоматологічних захворювань повинна стати пріоритетом державної політики в галузі стоматології. Результати дослідження показали, що 53% респондентів відвідують стоматолога 1 раз в 1,5-2 роки і основна причина - гострий біль; тільки 42% віддають перевагу профілактичним діям. Серед основних перешкод розвитку профілактики стоматологічної захворюваності населення респонденти визначили: відсутність загальнонаціональної культури догляду за здоров'ям, недовіра до медицини, низьку спроможність населення оплачувати послуги стоматолога, психологічні аспекти.

Ключові слова: профілактика, система охорони здоров'я, стоматологічна допомога, соціальна медицина, естетична стоматологія.

В статье отражены современные тенденции оказания стоматологической помощи в условиях развития социальной медицины: профилактика стоматологических заболеваний и развитие стоматологии. Доказано, что профилактика стоматологических заболеваний должна стать приоритетом государственной политики в области стоматологии. Результаты исследования показали, что 53 % респондентов посещают стоматолога 1 раз в 1,5-2 года и основная причина — острая боль; только 42 % отдают предпочтение профилактическим действиям. Среди основных препятствий развитию профилактики стоматологической заболеваемости населения респонденты определили: отсутствие общенациональной культуры ухода за здоровьем, недоверие к медицине, низкую способность населения оплачивать услуги стоматолога, психологические аспекты.

Ключевые слова: профилактика, система охраны здоровья, стоматологическая

Introduction. Taking into account the prospects for reforming the field of social medicine, it is necessary to separate the problem of providing quality dental care, which is connected with the state's inability to organize system preventive work in the field of dentistry and to introduce dental services available to the general public. The current problem is actualizing the need to justify new approaches to providing dental services to the population, taking into account the socio-economic status of the state.

Aim. The purpose of the article is to analyze the perspective trends in the provision of dental care to the population in Ukraine.

Materials and methods. Dental care is a massive type of medical aid. In the structure of the general morbidity of the population of Ukraine, the diseases of the mouth and teeth occupy the third place. A survey of adult visitors and children's dental clinics showed that 53 % of respondents visit a dentist once in 1.5-2 years and the main cause is acute pain; only 42 % prefer preventive measures. People with acute dental pain are more likely to be men (61 %) than women (36 %). Among preventive measures, respondents identified: early detection and treatment, prophylactic examinations or clinical examination, elimination of risk factors, treatment of temporary teeth in children, formation of a healthy lifestyle, sanitary and educational work.

Conclusions. The consistently high prevalence of dental diseases in the population of all age groups and the need for 98 % of the population in dental care show the need to improve the organization of prevention and treatment of stomatological diseases. Dental education is the basis for the effectiveness of preventive measures to be implemented by the state. To achieve the effect of prevention, an important role is played by the hygienic upbringing of the population, since the etiology and pathogenesis of caries of teeth are largely due to negative human habits: incorrect sugar consumption, self-cleaning self-cleaning of the oral cavity, and low level of hygiene.

Key words: *prevention, health care system, dental care, social medicine, aesthetic dentistry.*

Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями

Концепцією управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я на період до 2020 року передбачено створення і функціонування державної системи управління якістю медичної допомоги населенню, спрямованої на задоволення обґрунтованих потреб та очікувань споживачів медичної допомоги, поліпшення здоров'я населення, забезпечення рівного і справедливого доступу усіх громадян до медичних послуг належної якості [1]. На сучасному етапі для от-

римання вищої акредитаційної категорії закладами, що надають вторинну і третинну медичну допомогу, стає обов'язковою умовою запровадження сертифікації системи управління якістю відповідно до вимог ДСТУ ISO 9001: 2009 «Система управління якістю. Вимоги» [2; 3]. Дані пріоритети є необхідними для розвитку стоматологічної допомоги як однієї з найбільш масових видів медичної допомоги, що займає провідне місце в загальній системі заходів, спрямованих на збереження, зміцнення та відновлення здоров'я населення. Існуючі проблеми надання стоматологічної допомоги насе-

ленню України актуалізують необхідність обґрунтування нових підходів до функціонування стоматологічної служби, які б забезпечували якість стоматологічної допомоги міському населенню.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

В межах дослідження нами розглядалися наукові праці у таких напрямках, як: питання організації діяльності, методики вивчення стоматологічної захворюваності, ресурсного забезпечення та надання обсягу стоматологічної допомоги населенню в сучасних умовах (Ю. Бахуринський, Д. Конєв, К. Косенко, В. Корецький, О. Кузьміна, В. Лабунець, П. Лесус, Р. Сініцин, А. Цибін, J. Ainamo, A. Maleszka); питання правового регулювання охорони здоров'я (В. Акопов, М. Білинська, Ю. Вороненко, М. Герасименко, З. Гладун, С. Козуліна, С. Корсаков, А. Лісовий, М. Марченко, В. Москаленко, Я. Радиш, О. Рогова, В. Рудий, А. Стеценко, С. Шевчук); теоретичні положення щодо реформування та розвитку системи стоматологічної допомоги (А. Анчев, І. Бедрик, Н. Бондаренко, Ю. Буртова, Г. Варава, П. Гаман, К. Косенко, В. Кравченко, І. Рогач, І. Рожкова, В. Чопчик); механізми підвищення якості стоматологічної допомоги населенню (В. Анакшин, А. Волков, Г. Гайдаров, Г. Камчатний, Н. Кризіна, З. Надюк); питання запровадження ринкових відносин у розвиток системи охорони здоров'я та стоматологічної галузі (І. Бедрик, З. Надюк, Г. Нургазіна, С. Тернов, М. Шутов).

Виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми. Враховуючи перспективи реформування галузі соціальної медицини слід відокремити проблему надання якісної стоматологічної допомоги, що пов'язана з неспроможністю держави організувати системну профілактичну роботу в сфері стоматології і запровадити доступні для широкого загалу населення стоматологічні послуги. Існуюча проблема актуалізує не-

обхідність обґрунтування нових підходів до надання стоматологічних послуг населенню з урахуванням сучасного соціально-економічного становища держави. Таке становище обумовлюють тривала економічна криза в Україні і значний дефіцит фінансового забезпечення програми державних гарантій надання безкоштовної медичної допомоги. Тому вивчення перспективних тенденцій надання стоматологічної допомоги є необхідною умовою реформування однієї з важливих галузей соціальної медицини.

Мета статті (постановка завдання)

Стрімкий розвиток інноваційних технологій, що впроваджуються в стоматологічній галузі потребує аналізу перспективних тенденцій надання стоматологічної допомоги населенню Україні.

Виклад основного матеріалу дослідження

Стоматологічна допомога виступає масовим видом медичної допомоги. У структурі загальної захворюваності населення України хвороби порожнини рота і зубів займають третє місце. За числом лікарів, що працюють у системі охорони здоров'я, фахівці-стоматологи посідають друге місце після терапевтів. Враховуючи те, що перманентна довготривала та неефективна медична реформа в Україні фактично ліквідувала первинну стоматологічну медичну допомогу у мережі державних і комунальних лікувально-профілактичних закладах, надання стоматологічної допомоги населенню виключає можливість централізованого проведення профілактики стоматологічних захворювань всіх вікових категорій громадян та сприяє подальшій комерціалізації стоматологічної галузі. Національна стратегія реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2020 рр. акцентує увагу на тому, що стоматологічна допомога повинна зберегти свою відокремленість та відноситися до медичної допомоги первинного контакту. Держава

має шукати нові підходи до формування системи профілактичних стоматологічних послуг, стимулюючи цільові заходи, спрямовані на формування у населення навичок системного догляду за ротовою порожниною [4].

Сьогодні стоматологія найбільш динамічно, за інші галузі медицини, розвивається та інноваційні розробки в цій сфері швидше всього впроваджуються в практику й доводять свою ефективність пацієнтам. Сучасні тенденції надання стоматологічної допомоги населенню можна представити в двох напрямках: профілактика стоматологічних захворювань та розвиток стоматологічної галузі (див. рис.).

Пріоритетом стоматологічної допо-

моги має стати профілактика захворювань. Створена ще в радянські часи система стоматологічної диспансеризації населення, що передбачала систему шкільної стоматології та практику обов'язкових профілактичних медичних оглядів населення (вивчення стоматологічного статусу, централізоване фторування води, вітамінізація населення) зараз не працює.

На сьогодні не існує національних робочих програм захисту стоматологічного здоров'я. Профілактичні програми носять місцевий (індивідуальний) характер і не завжди є ефективними. В якості подібних програм можна привести наступні: Програма поліпшення стоматологічного здоров'я населення Закарпатсь-

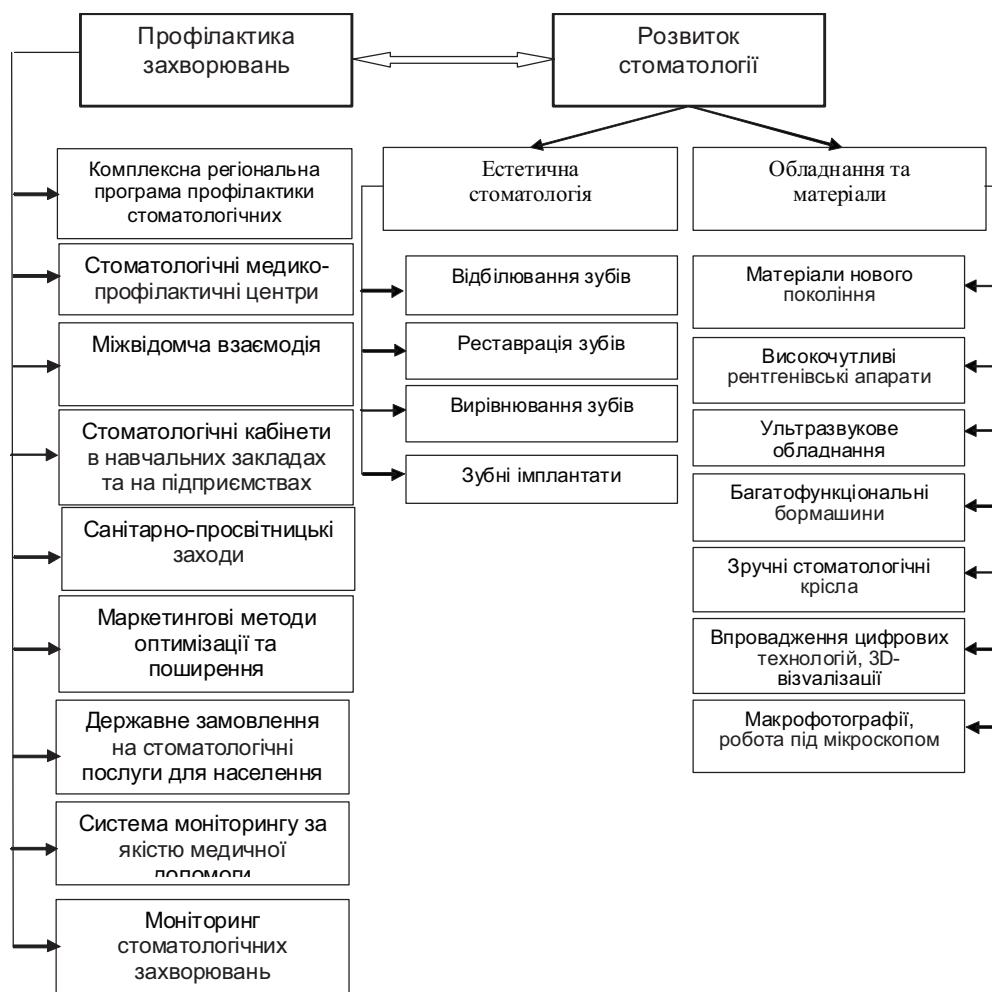


Рис. Перспективні тенденції вдосконалення стоматологічної допомоги

кої області на 2008-2012 рр.; Програма забезпечення стоматологічного здоров'я дитячого населення м. Ужгорода на 2009-2013 рр.; Програма «Здорові зуби — міцне здоров'я — вища якість життя» на 2013-2014 рр. м. Івано-Франківська; Програма реформування стоматологічної служби Полтавської області на 2013-2016 рр.; Програма розвитку охорони здоров'я міста Запоріжжя на період 2013-2015 рр.; Програма соціального захисту дитячого та дорослого населення м. Бердянськ в галузі безоплатного стоматологічного обслуговування на 2016 р.; Програма профілактики та лікування стоматологічних захворювань на Черкащині на 2016-2020 рр.

В сфері професійної стоматологічної допомоги України не запроваджено таку спеціалізацію як «дентальна (зубна) гігієна», хоча необхідні навчальні і робочі програми та освітньо-кваліфікаційні характеристики були створені. Така спеціальність не внесена до Державного класифікатора професій і, відповідно, такі фахівці не мають права працювати, що суперечить загальносвітовим тенденціям та міжнародній практиці [5]. Профілактика стоматологічних захворювань обов'язково вивчається у вищих навчальних медичних закладах в складі курсів терапевтичної стоматології, дитячої стоматології та окремо. Її методики вивчають студенти стоматологічних факультетів, лікарі-інтерни, слухачі циклів спеціалізації та передатестаційних циклів. Проте стимулів для стоматолога-практика займатися профілактичною роботою, зокрема, фінансових стимулів та мотивації немає. Тенденція перетворення спеціалізованої стоматології на, так звану, «сімейну стоматологію» призвела до зменшення кількості дитячих стоматологів, що негативно відображається на доступності стоматологічної допомоги для дітей і відповідно на поширенні стоматологічних захворювань у дітей.

Для складання та впровадження в

практику національної профілактичної стоматологічної програми можна використати досвід Швейцарії (Програма «Здорова усмішка»), Словаччини (Програма «Здорова усмішка Словаччини»), Канади (Програма «Здорова усмішка Онтаріо») [6; 7]. Створення спеціальних програм з профілактики стоматологічних захворювань на державному рівні дозволило б стабілізувати цей ринок та покращити стан здоров'я населення. Змістом такого виду програм має стати санітарно-гігієнічне виховання й навчання населення, ефективна профілактика порожнини рота, збалансоване застосування фтору в процесі вживання води, солі, молока, різноманітних стоматологічних паст, що містять фтор. Перспективною тенденцією сучасної стоматології має стати максимальна організаційна та фінансова доступність всіх видів стоматологічних послуг. Впровадження високотехнологічних розробок і використання новітнього обладнання дозволять лікарям-стоматологам виконувати лікування й протезування набагато швидше і якісніше. Застосування композитних і фотокомпозитних матеріалів надасть можливість якісно виконувати пломбування зубів, нарощувати втрачені фрагменти зубів.

З метою виявлення перспективних тенденцій профілактики стоматологічних захворювань було проведено опитування відвідувачів стоматологічних поліклінік № 1, № 5; дитячих стоматологічних поліклінік № 2, № 4 м. Одеси. В опитуванні брали участь 225 респондентів, серед них: 145 дорослих (87 жінок і 58 чоловіків) та 80 батьків дітей, які зверталися до поліклінік з метою консультацій, лікування, заміни пломб і конструкцій, проведення професійної гігієни порожнини рота. За частотою відвідувань стоматолога 53 % респондентів визначили як 1 раз

на 1,5-2 роки і основною причиною назвали гострий біль. Звертаються до стоматолога з гострим болем частіше

чоловіки (61 %), ніж жінки (36 %). Звернення з причини гострого болю, а не планове відвідування стоматолога, призводить до збільшення шансів незадовільного стану гігієни порожнини рота і як результат — видалення зубу. Серед жінок переважають такі причини: дефект пломби (38 %) та профілактичний огляд (21 %), естетична стоматологія (5 %). Тобто українські стоматологи, в основному, працюють у режимі швидкої та невідкладної допомоги.

Серед причин виникнення карієсу зубів респонденти визначили: незбалансоване харчування зі значним вживанням вуглеводів (солодощі, тістечка, печиво, солодкі газовані напої) — 95 % респондентів; недостатній гігієнічний догляд за зубами — 80 % респондентів; гормональні зрушення в організмі (вагітність, хвороби щитоподібних та паращитоподібних залоз, цукровий діабет) — 42 % респондентів; загальносоматичні захворювання (туберкульоз легень, ревматизм) — 10 % респондентів. За результатами опитування встановлено, що тільки 42 % респондентів віддають перевагу профілактичним діям (з них 35 % склали батьки дітей). Серед профілактичних заходів респонденти визначили: раннє виявлення та лікування (21 %), профілактичні огляди або диспансеризацію (14 %), усунення факторів ризику (13 %), лікування тимчасових зубів у дітей (10 %), формування здорового способу життя (36 %), санітарно-просвітницьку роботу (6 %). Основними джерелами знань з профілактики стоматологічних захворювань визначено: спеціальна література (67 %), реклама (55 %), колеги, знайомі (26 %), спеціальна підготовка (5 %), комбіновані джерела (4 %).

Всі респонденти (100 %) звернули увагу на необхідність реформування стоматологічної галузі; збільшення фінансування державних і комунальних закладів та введення обов'язкової диспансеризації дітей та дорослих з метою профілак-

тики стоматологічних захворювань; облаштування шкільних стоматологічних кабінетів як частини первинної ланки системи стоматологічної медичної допомоги населенню, що забезпечує необхідний профілактичний і первинний лікувальний рівень стоматологічної допомоги дітям та підліткам; популяризацію питань профілактики стоматологічної захворюваності серед населення. Серед основних перешкод розвитку профілактики стоматологічної захворюваності населення респонденти визначили: відсутність загальнонаціональної культури догляду за здоров'ям (83 %), недовіру до медицини (72 %), низьку спроможність населення оплачувати послуги стоматолога (65 %), психологічні аспекти (45 %), низьку результативність діяльності стоматологічної галузі в Україні (25 %).

Дослідження свідчать, що, низький рівень профілактики стоматологічних захворювань населення характеризується відсутністю профілактичних програм на загальнодержавному рівні; недостатністю фінансування та невідповідністю наявного устаткування й технологій у державних і комунальних закладах сучасним вимогам; відсутністю державної системи профілактики та гігієнічного навчання населення; міжгалузевої кооперації в межах закладів МОЗ України з іншими відомствами; відсутністю на державному рівні системи моніторингу показників стоматологічного здоров'я.

Сьогодні в Україні набирає обертів естетична стоматологія, основна турбота якої спрямована на виправлення недоліків зубів, поліпшення їх зовнішнього вигляду. Впроваджуються найсучасні наукові розробки, особливо естетична реставрація зубів, дентальна імплантація, суцільноліте і безметалева стоматологічне протезування. Під естетичним відновленням зубів розуміють використання світло-полімерних матеріалів або накриття зуба коронкою (металокераміка, оксид цирконію), відбілювання, ортодонтичне

лікування і протезування з використанням імплантів [8; 9]. В темпах впровадження новітніх технологій в стоматологічній практиці Україна належить до світових лідерів. Розвиток естетичної стоматології спричинив появу на ринку послуг приватних клінік (наприклад, стоматологічна клініка «Granddent» (м. Одеса), клініка «ДентаМед» (м. Рівне), клініка естетичної стоматології «Excelline» (м. Київ, м. Одеса), клініка естетичної стоматології Мирослави Драгомирецької (м. Київ)). На відміну від державних установ, приватні клініки естетичної стоматології, мають можливості швидко пристосовуватися до нового витку ринкових потреб через створення належних умов і сервісу. Такі технології лікування є високоефективними і недоступними сьогодні для широкого загалу пацієнтів в Україні.

Зростання попиту на комплексну естетичну стоматологію, актуалізує питання створення на базі клінік центрів естетичної стоматології, за умови, що в клініці існують функціональні можливості, структурні підрозділи (наявність в установі щелепно-лицевого відділення або лікаря-хірурга-стоматолога), кваліфіковані лікарі з досвідом роботи. Мета центрів естетичної стоматології — надання комплексу естетичних стоматологічних послуг. Забезпечення професійного рівня лікарів-стоматологів здійснюється через їх участь у симпозиумах, конференціях, майстер-класах, тренінгах, виставках, знайомство зі спеціалізованими виданнями стоматологічного напрямку («Стоматологічні оголошення» (м. Київ), «СтоматологІнфо» (м. Харків), «Дентаклуб» (м. Харків), «ДентАрт» (м. Полтава), журнал «Дентаклуб» (м. Харків), журнал «Magazyn Stomatologiczny» (Польща), журнал «Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія» (м. Київ), журнал «Новини стоматології» (м. Київ), журнал «Профілактична та Дитяча стоматологія» (м. Київ), журнал «Цифрова та естетична стоматологія» (м. Київ)).

Висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі

Стабільно висока поширеність стоматологічних захворювань населення всіх вікових категорій та потреба 98 % населення в стоматологічній допомозі свідчать про необхідність удосконалення організації профілактики та лікування стоматологічних захворювань. Забезпечення доступною та якісною стоматологічною допомогою населення України має бути пріоритетним напрямом державної політики розвитку стоматологічної служби.

В умовах децентралізації необхідні розробка та впровадження на засадах міжсекторальної взаємодії системи гігієнічного навчання та виховання, ефективних методів первинної та вторинної профілактики стоматологічних захворювань серед населення України. Найважливішою складовою частиною всіх профілактичних заходів є стоматологічна просвіта. Для досягнення ефекту від профілактики важливу роль відіграє гігієнічне виховання населення, так як етіологія та патогенез карієсу зубів значною мірою обумовлені негативними звичками людини: неправильне споживання цукру, порушення самоочищення порожнини рота, низький рівень гігієни. Гігієнічне виховання повинно йти за двома напрямками: санітарно-просвітницька робота та навчання навичкам гігієни порожнини рота.

Реформування соціальної медицини за останні роки призвело до припинення роботи багатьох стоматологічних кабінетів державної форми власності, яка передбачала первинну і вторинну профілактику стоматологічних захворювань різним верствам населення. В умовах сучасної соціально-економічної ситуації в Україні держава об'єктивно не в змозі повністю фінансувати з державного бюджету всі видатки, пов'язані з діяльністю галузі, тому відповідальність за власне

здоров'я лягає на населення, яке через брак коштів відкладає «на потім» стоматологічне лікування. Перспективи подальших досліджень вбачаємо у дослідженні перспективних тенденцій розвитку та розробці перспективної моделі соціальної стоматологічної допомоги, зокрема, в системі державних організацій.

Література

1. Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року: Наказ МОЗ України № 454 від 01.08.2011 р. — К., 2011.
2. Парій В. Впровадження та сертифікація системи управління якістю відповідно до вимог ДСТУ ISO 9001: 2009 у закладах охорони здоров'я / В. Парій, З. Себелева // Управління закладом охорони здоров'я. — 2014. — № 12. — С. 29-37.
3. Про внесення змін до наказу МОЗ України від 14 березня 2011 року № 142 «Про вдосконалення державної акредитації закладів охорони здоров'я»: Наказ МОЗ України № 1116 від 20.12.2013 р. — К., 2013.
4. Національна стратегія реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2020 рр. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://healthsag.org.ua/wp-content/uploads/2014/11/Strategiya_UKR.pdf
5. Деньга О. В. Основные принципы работы школьного стоматологического кабинета в современных условиях / О. В. - Деньга, О. Э. Рейзвих, Е. Г. Шварцнау // «Інновації в стоматології». — 2013. — № 2. — С. 60-64.
6. Marthaller T. M. Salt fluoridation in Central and Eastern Europe / T. M. Marthaller, G. W. Pollak // Schweiz Monatsschr Zahnmed. — 2005. — Vol. 115. — P. 670-674.
7. Friedlander D. A The butterfly effect and dentistry / D. A. Friedlander // J Can Dent Assoc. — 2009. — Vol. 75 (8). — P. 559.
8. Стоматологічна допомога в Україні: довідник / [Кравчук Н.Г., Якименко О. М. та ін.]; гол. ред. О. В. Аніщенко. — К., 2011. — 87 с.

9. Луцкая И. К. Обоснование принципов эстетической стоматологии // Современная стоматология. — 2011. — № 1. — С. 9-14

References

1. On approval of the Concept of quality management of medical care in the field of health care in Ukraine for the period up to 2020: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 454 dated 01.08.2011 - K., 2011.
2. Paryi V. Implementation and certification of the quality management system in accordance with the requirements of DSTU ISO 9001: 2009 in health care facilities / V. Paryi, Z. Cebelev // Management of the health care institution. - 2014. - No. 12. - P. 29-37.
3. On Amendments to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 14, 2011, No. 142 "On Improvement of State Accreditation of Health Care Institutions": Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1116 dated December 20, 2013 - K, 2013.
4. National strategy for reforming the health care system in Ukraine for the period 2015-2020 [Electronic resource]. - Access mode: http://healthsag.org.ua/wp-content/uploads/2014/11/Strategiya_UKR.pdf
5. Money O. V. Basic principles of work of a school dentist's office in modern conditions / O. V. Dengha, O. E. Razzov, E. G. Schwarz nau // "Innovations in dentistry". - 2013. - № 2. - P. 60-64.
6. Marthaller T. M. Salt Fluoridation in Central and Eastern Europe / T. M. Marthaller, G. W. Pollak // Schweiz Monatsschr Zahnmed. - 2005 - Vol. 115. - P. 670-674.
7. Friedlander DA The butterfly effect and dentistry / DA Friedlander // J Can Dent Assoc. - 2009. - Vol. 75 (8). - P. 559.
8. Dental care in Ukraine: handbook / [Kravchuk N.G., Yakymenko O. M., etc.]; Goal. Ed. O. Anishchenko. - K., 2011. - 87 p.
9. Lutskaia I.K. Justification of the principles of aesthetic dentistry // Modern dentistry. - 2011. - No. 1. - P. 9-14

*Впервые поступила в редакцию 25.07.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках научного характера в соответствии с тематикой журнала.
2. Необходимым условием для публикации статьи является соответствие её требованиям и положениям Этической декларации, принятой издательством *Elsevier* (с Этической декларацией можно ознакомиться на сайте журнала <http://aptm.org.ua>).
3. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа (необходимо указать адрес электронной почты или адрес для переписки), ключевые слова (на 3 языках). Реферат на английском, русском и украинском языках со структурой, соответствующей статье, после текста статьи в объёме, достаточном для понимания ключевых положений статьи (2000 символов) — **обязательно!**
4. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.
5. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. "БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.", все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 "Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила". Кроме того, следует также прилагать список литературы, набранный латинским алфавитом на английском языке с подзаголовком "References".
 При этом после ссылок на статьи на русском или украинском языке следует указывать "(in Russian)" либо "(in Ukrainian)". Пример оформления ссылок в этом случае:
 Author АА, Author В.В., Author С.С. 2013, "Title of article", Title of Journal, Vol. 10, No 2, pp. 49-53.
 Подробную инструкцию по оформлению списка литературы на латинице можно прочесть на сайте нашего журнала aptm.org.ua
6. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста. В случае отсутствия рецензии статья будет рецензирована членами научного редакционного совета.
7. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (*.doc, *.rtf) (на носителях либо по электронной почте — journal.aptm@gmail.com). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.
8. Правила оформления текста общекультурного характера:
 - После знака препинания (но ни в коем случае не перед) ставится пробел. Это касается точки, запятой, двоеточия, многоточия, точки с запятой, вопросительного и восклицательного знака. Исключение — десятичная запятая в числе; она не отделяется пробелом.
 - Пробел ставится слева от открывающих кавычек и скобок и справа от закрывающих, но никак не наоборот.
 - Целая часть в десятичных дробях отделяется от дробной запятой, а не точкой.
 - Абзацный отступ (красная строка) выставляется средствами форматирования абзаца текстового редактора (например, в программе Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Первая строка» либо путём перемещения бегунка на верхней линейке). Не допускается выставлять абзацный отступ пробелами или при помощи знака табуляции.
 - Форматирование текста многократным повторением пробелов или табуляторов не допускается.
 - Следует различать дефис и тире. Тире длиннее дефиса и обрамляется с обеих сторон пробелами; дефис не имеет пробела ни справа, ни слева.
 - Знаки «±», «=», «<», «>» должны с двух сторон отделяться от текста пробелами.
 - Ссылки на литературные источники следует давать в квадратных скобках (не в круглых и не в косых).
 - Буквенные константы и переменные, латинские термины и названия организмов следует давать курсивом, например: *t = 2,3* (но не *t=2.3*); «Исследования *in vitro* показали...»; «из аэробного компонента факультативной нормальной кишечной флоры наибольшее значение имеют *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*».
 - Наконец, необходимо соблюдать правила грамматики и пунктуации.
9. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).
10. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если её содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.