

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»  
Українська Академія наук національного прогресу

---

# Проблеми екології

## та медицини

Том 21 N 1-2 2017

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

---

### Зміст

#### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНАТУ НАТРІЮ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ФРОНТИТ

**Лобурець А.В., Непорада К.С., Безшапочний С.Б.** ..... 3

ENGLISH VERSION: THE USE OF DRUGS WITH SODIUM HYALURONATE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC FRONTAL SINUSITIS

**Loburets A.V., Naporada K.S., Bezshapochniy S.B.**..... 9

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ – НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

**Настрога Т.В.**..... 14

ENGLISH VERSION: FEATURES OF THERAPY OF ELDERLY PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY – ARTERIAL HYPERTENSION WITH CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Nastroga T.V.**..... 18

THE EFFECTS OF LAPROL-604 EXPOSURE OF PREGNANT RATS ON THE KIDNEYS OF THEIR PROGENY

**Ророва Т.М.** ..... 22

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-28 НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

**Сорокіна О.Г., Попов М.М., Лядова Т.І.**..... 26

ENGLISH VERSION: THE EFFECT OF THE POLYMORPHISM OF THE INTERLEUKIN-28 GENE ON THE EFFECTIVENESS OF THE ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

**Sorokina O.G., Popov M.M., Liadova T.I.**..... 30

#### СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ

САМОМЕНЕДЖМЕНТ - ВАЖЛИВА СКЛАДОВА УСПІШНОЇ РОБОТИ ЛІКАРЯ-ПЕДАГОГА

**Макаренко В. Д.** ..... 33

ENGLISH VERSION: SELF-MANAGEMENT AS AN IMPORTANT COMPONENT FOR THE SUCCESSFUL WORK OF A TEACHING DOCTOR

**Makarenko V.D.**..... 36

ЯК ОЦІНИТИ КОМПЕТЕНТНІСТЬ СТУДЕНТА-МЕДИКА? ЩО ОЦІНЮВАТИ?

**Марічерета В.Г., Рогачевський О.П., Каштальян М.М., Москаленко Т.Я.,  
Каштальян Н.М. .... 38**

ENGLISH VERSION: HOW TO ASSESS THE COMPETENCE OF MEDICAL STUDENTS? WHAT TO ASSESS?

**Marichereda V.G., Rogachevsky A.P., Kashtalian M.M., Moskalenko T.Ya.,  
Kashtalian N.M. .... 41**

## **ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ**

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ФАКТИЧНОГО СПОЖИВАННЯ МІКРОНУТРИЄНТІВ ІНОЗЕМНИМИ СТУДЕНТАМИ З ІНДІЇ

**Мельник К.С. .... 44**

ENGLISH VERSION: HYGIENIC ASSESSMENT OF THE ACTUAL CONSUMPTION OF MICRONUTRIENTS BY INTERNATIONAL STUDENTS FROM INDIA

**Melnyk K.S. .... 49**

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Лобурець А.В., Непорада К.С., Безшапочний, С.Б.  
УДК 616.216.2-002

### ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНАТУ НАТРІЮ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ФРОНТИТ\*

Лобурець А.В.<sup>1</sup>, Непорада К.С.<sup>2</sup>, Безшапочний С.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра оториноларингології з офтальмологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

<sup>2</sup> Кафедра медичної, біоорганічної та біологічної хімії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

*Актуальность: результат хирургического лечения во многом зависит от выбранной методики ведения послеоперационного периода, главное назначение которого – уменьшение последствий хирургической травмы. Несмотря на широкое разнообразие лекарственных препаратов для местного и системного применения, вопрос фармакотерапии оперированного синуса по сей день остается открытым. Основными свойствами, которыми должен обладать современный препарат, является безопасность и высокая клиническая эффективность. В последнее время у врачей различных специальностей появляется интерес к использованию медицинских препаратов на основе гиалуроновой кислоты. Цель исследования: изучить клиническую эффективность местного применения препаратов на основе гиалуроновой кислоты в комплексном лечении больных хроническим фронтитом. Материалы и методы: Проведено хирургическое лечение 30 больных с хроническим фронтитом, которые были подразделены на 2 группы по принципу введения послеоперационного периода: у пациентов 1-й группы (n = 15) традиционная терапия была дополнена местным применением препаратов гиалуроновой кислоты пациенты; 2-й группы (n = 15) получали традиционную терапию, включавшую туалет полости носа, интраназальные деконгестанты коротким курсом и орошение водно-солевыми растворами. Для оценки состояния воспалительно-восстановительных процессов в лобной пазухе в смывах, полученных при промывке физиологическим раствором натрия хлорида лобной пазухи интраоперационно и на 5-й день после операции, изучались такие показатели: протеиназно-ингибиторный потенциал, оксидативный стресс и содержание гексуроновых кислот. Результаты исследований и их обсуждение: Препараты из гиалуроната натрия способствуют подавлению оксидативного стресса, о чем свидетельствует достоверное уменьшение в смывах лобной пазухи больных с хроническим фронтитом содержания ТБК-реактантов, ОМБ и МСМ на фоне роста активности каталазы и общей антитриптической активности по сравнению с показателями, полученными у пациентов, получавших традиционную терапию. Выводы: На основании результатов проведенных исследований можно рекомендовать применение медицинского геля на основе гиалуроната натрия для фармакотерапии интраоперационно и в послеоперационном периоде пациентам, которые перенесли ринохирургические вмешательства, в качестве эффективного противовоспалительного и ранозаживляющего средства для местного применения.*

**Ключевые слова:** лобная пазуха, гиалуронат натрия, гиалуроновая кислота, хронический фронтит.

Хронічні форми риносинуситів є одними з найбільш поширених захворювань в ЛОР-практиці. Їх захворюваність у світі коливається в широких межах: від 2 до 16% [11] і за останні десятиліття неухильно зростає [5]. Хронічні синусити становлять серйозну проблему для системи охорони здоров'я з лікувально-профілактичної, наукової та економічної точок зору [12, 15, 20].

Незважаючи на широке розповсюдження ендоскопічної техніки та впровадження малоінвазивних хірургічних методик, і на сьогодні в лікуванні хронічної запальної патології фронтального синусу домінуючими лишаються екстраназальні інвазивні хірургічні досту-

пи. В більшості випадків їх застосування не є виправданим і досить часто, беручи до уваги низький рівень функціональності та травматичність, мають небажані клінічні наслідки і нерідко потребують проведення операцій [2, 4].

Результат оперативного лікування багато в чому залежить від його відповідності встановленому діагнозу, строку проведення втручання, особливості преморбідного стану пацієнта та характеру перебігу захворювання, техніки та об'єму втручання. Але клінічний досвід показує, що великий вплив на результат хірургічного лікування має також методика ведення післяопераційного періоду. Головне її призначення –

\* Цитування при атестації кадрів: А.В.Лобурець, К.С.Непорада, С.Б.Безшапочний. Застосування препаратів на основі гіалуронату натрію у комплексному лікуванні хворих на хронічний фронтит. // Проблеми екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 1-2. – С. 3–8.

мінімізація наслідків хірургічної травми, що супроводжується морфологічними і функціональними змінами слизової оболонки порожнини носа та навколоносових пазух, такими як набряк і ексудація тканин, зміна реологічних характеристик носового секрету, дегенерація і втрата війок клітинами миготливого епітелію, зниження циліарної активності миготливого епітелію і, як наслідок, – тривале порушення природних механізмів санації верхніх дихальних шляхів [5].

Попри широке розмаїття лікарських препаратів для місцевого та системного застосування, що мають широкий спектр клінічних ефектів, питання ефективної фармакотерапії оперованого синусу донині залишається відкритим. Основними властивостями, які повинен мати сучасний препарат, є безпечність у поєднанні з високою клінічною ефективністю, можливістю максимального охоплення різних ланок патогенезу захворювання. Останнім часом у лікарів різних спеціальностей виникає особлива зацікавленість у використанні препаратів на основі гіалуронової кислоти.

Гіалуронат натрію – це натрієва сіль гіалуронової кислоти (ГК). Незважаючи на те, що ГК була відкрита достатньо давно, ще у 1934 році і пройшла тривалий термін фармакологічних та клінічних досліджень, її властивості і сьогодні продовжують активно вивчатись. Її унікальні фізико-хімічні та біологічні властивості, в тому числі біосумісність у поєднанні з високою гідрофільністю, дозволяють використовувати ГК в різних сферах медицини у вигляді гелів і плівок. Завдяки особливій молекулярній структурі і широкому спектром біологічних здібностей, гіалуронова кислота, окрім можливості викликати пряму лікувальну дію, є природним провідником – засобом, що забезпечує транспортування інших лікарських засобів в патологічний осередок. Крім того, він також здійснює функцію контролю дозованого поступового вивільнення препарату з активної зони. В організмі людини гіалуронова кислота є розповсюдженим біологічним субстратом і зустрічається практично всюди, являючись одним з основних функціональних компонентів міжклітинної речовини [8].

Гіалуронова кислота – єдиний з глікозаміногліканів, у якого не виявлено ковалентного зв'язку з білковим кором, тобто не існує протеоглікана гіалуронової кислоти. Молекула ГК складається з повторюваних одиниць D-глюкуронової кислоти і N-ацетил-D-глюкозаміну [6]. ГК присутня на всій поверхні дихальних шляхів і є важливим компонентом нормальної секреції слизової оболонки і відіграє центральну роль у фізіологічному гомеостазі дихального апарату, особливо на рівні верхніх дихальних шляхів. Зокрема, в слизовій оболонці порожнини носа ГК первинно бере участь в регуляції вазомоторного тонуусу і секреції залоз, що в значній мірі сприяє захисту слизових оболонок, стимулює роботу миготливого епітелію для виведення чужорідних тіл, одночасно зберігаючи ферменти, які мають важливе значення для гомеостазу апікальної поверхні клітини [22].

Гіалуронат натрію був також оцінений за свої властивості як антиадгезивний агент в хірургії голосових зв'язок, для лікування атрофії голосових зв'язок і для зниження післяопераційного рубцювання [19]. Гіалуронат натрію має важливу роль у функціонуванні мукоциліарного кліренсу епітеліальної поверхні [18], беручи участь в процесах загоєння ран і відновлення

слизових поверхонь [13], а також у підтримці в'язкопружного стану структур, відповідальних за мову [9].

Гіалуронат натрію грає одну з основних ролей в процесах загоєння і відновлення пошкоджених слизових поверхонь. Підвищена експресія гіалуронату натрію була виявлена в виразках слизової оболонки, де вона грала роль лігандів для клітинної адгезії через епітеліальні CD44 рецептори [3, 10].

Таким чином, препарати ГК мають виражену рано-загоюючу активність, стимулюючи міграцію фібробластів і макрофагів до раневої поверхні, а також проліферативну активність. Нанесена на поверхню рани гіалуронова кислота не просто створює на її поверхні в'язкий шар з кислотними властивостями, який механічно ізолює її від зовнішнього середовища, але також має і біостимулюючий ефект, прискорюючи регенераторні процеси після травм і хірургічних втручань. Препарати на основі ГК сприяють швидкому очищенню рани і розвитку грануляцій, міграції фібробластів і макрофагів, ранній епітелізації, скорочуючи тим самим терміни загоєння в порівнянні зі звичайною терапією [7].

Є дослідження, в яких доведено, що гіалуронат натрію значно поліпшує часові показники мукоциліарного кліренсу в порівнянні з сольовим розчином, вказуючи на збільшення відновлення мукоциліарної активності після проведення функціональних ендоскопічних синусотомій. Гіалуронат натрію також знижує рівень ринореї і назальної обструкції, зменшує ексудацію, що підтверджено результатами ендоскопічних досліджень. Ці дані є підтвердженням дослідження, в якому використання гіалуронату натрію для промивання носа після ендоскопічних синусотомій для риносинусної корекції показало поліпшення показників обструкції носа, підвищення циліарної рухливості миготливого епітелію [17].

Аналіз сучасної літератури показав, що дослідження властивостей ГК представляє значний інтерес у всьому світі. Ряд іноземних науковців-клініцистів, таких як Casale, Gelardi, Soldati, Macchi вказують на необхідність подальшого вивчення властивостей та клінічних ефектів гіалуронової кислоти [14, 17, 21], багато з яких ще не з'ясовано. Відомо тільки те, що дослідження ефективності застосування ГК в клінічній практиці є перспективним напрямком сучасної медицини.

Мета дослідження – дослідити клінічну ефективність застосування препаратів на основі гіалуронової кислоти в комплексному лікуванні хворих на хронічний фронтит.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети, нами було проведено клінічні та лабораторні дослідження 30 пацієнтам, що проходили лікування в умовах ЛОР – відділення Полтавської обласної клінічної лікарні, госпіталізованих для виконання планового хірургічного втручання з приводу хронічного фронтиту.

Критерії включення пацієнтів до дослідження:

- чоловіки та жінки у віці від 18 до 65 років.
- Необхідність проведення планового хірургічного втручання (синусотомія, що включала ендоназальну фронтотомію).

Критерії виключення із дослідження:

- Вік до 18 років.
- Гострий бактеріальний риносинусит.

- Алергічні форми риносинуситу.
- Поліпозний риносинусит.
- Наявність супутніх захворювань (цукровий діабет, муковісцидоз, бронхіальна астма);
- Новоутворення порожнини носа та фронтального синусу;
- Вагітність та годування груддю.

Всі обстежені пацієнти (n=30) були розподілені на 2 групи. Пацієнтам 1-ї досліджуваної групи (n=15) в ході хірургічного втручання та в післяопераційному періоді, окрім традиційної терапії, місцево застосовувались препарати на основі гіалуронату натрію. До 2-ї групи (n=15) увійшли пацієнти, які в післяопераційному періоді отримували традиційну терапію. У всіх пацієнтів обох груп для проведення лабораторних досліджень брались змиви з лобової пазухи інтраопераційно та на 5-у добу після хірургічного втручання.

Традиційна терапія включала туалет порожнини носа, локальне використання топічних деконгестантів коротким курсом (Xylometazoline), зрошення порожнини носа водно-сольовими розчинами, системне застосування мукорегуляторів. Інтраназальні кортикостероїди (Mometasone furoate), при необхідності, призначались пацієнтам обох груп з 10-ї доби післяопераційного періоду, що виключало їх безпосередній вплив на результати нашого дослідження.

В якості фармакологічної корекції в комплексному лікуванні хворих на хронічний фронтит 1-ї групи нами було місцево використано гель медичний на основі гіалуронату натрію (10 мг/мл) та зрошення слизової оболонки порожнини носа та лобового синусу сольовими розчинами, що містять 0,1% гіалуронат натрію.

Методика використання препаратів на основі гіалуронату натрію, що проводилось пацієнтам 1-ї групи, включала такі елементи:

- Інтраопераційне введення препарату на основі гіалуронату натрію (5 мл, 10 мг/мл) за допомогою катетера через сформоване штучне співустя в ділянці лобової кишені середнього носового ходу;
- Починаючи з 2-ї доби після операції – зрошення слизової оболонки ділянки лобової кишені та оперованого лобового синусу 0,1% розчином гіалуронату натрію двічі на добу.

Передопераційне обстеження всіх пацієнтів обов'язково включало проведення комп'ютерної томографії, оптичної ендоскопії порожнини носа та остіо-меатального комплексу, загальноклінічні лабораторні дослідження.

Для дослідження стану відновних процесів у лобовій пазусі та їх об'єктивізації у пацієнтів брали змиви, отримані при промиванні фізіологічним розчином натрію хлориду оперованої лобової пазухи. Взяття змивів здійснювалось шляхом уведення в лобову пазуху рідини в кількості 5 мл в положенні пацієнта лежачі, з подальшою її аспірацією (через 5 хвилин) в стерильний шприц з канюлею через лобово-носовий канал.

Пацієнтам обох груп змиви з лобової пазухи брались двічі:

- під час операції, одразу після завершення формування штучного лобово-носового співустя;
- на 5-у добу післяопераційного періоду.

В змивах лобової пазухи визначали протеїназно-інгібіторний потенціал, досліджуючи загальну протеолітична активність (за Уголевым А.М., 1969) та загальну антитриптичну активність (за Веремеєнко К.Н., 1988). Інтенсивність процесів вільно-радикального окислення оцінювали за вмістом ТБК-реактивних (за Стальною І.Д., 1977), окисно-модифікованих білків (ОМБ) (за Дубініною О.Ю., 2001) та активністю каталази (за Корольок М.А., 1988). Ступінь ендотоксикозу вимірювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) (за Габрієлян Н.И., 1984). Також у змиві визначали загальний вміст гексуронових кислот карбазоловим методом (Шараев П.Н., 1987).

### Результати та їх обговорення

В ході досліджень було встановлено, що протеїназно-інгібіторний потенціал змиву з лобової пазухи у хворих на хронічний фронтит на 5-у добу після хірургічного втручання достовірно змінювався у пацієнтів 1-ї групи, у яких застосовувались препарати на основі гіалуронату натрію; у пацієнтів 2-ї групи достовірних змін, в порівнянні з інтраопераційними показниками, не відбувалось (табл. 1).

Таблиця 1.

Показники протеїназно-інгібіторного потенціалу в змиві з лобової пазухи у пацієнтів різних груп, (M±m).

Показники	1-а група (n=15)		2-а група (n=15)	
	інтраопераційно	5 доба після операції	інтраопераційно	5 доба після операції
Загальна протеолітична активність, мкмоль/мл/хв	0,024±0,007	0,019±0,010	0,021±0,005	0,015±0,021
Загальна антитриптична активність, мкг/мл	15,30±6,08	39,19±9,94*	15,95±6,25	36,06±9,51

Примітка: \* - достовірність відмінностей між інтраопераційними показниками та на 5-у добу після хірургічного втручання (p<0,05).

Дані, що були отримані після застосування препаратів на основі Гіалуронату натрію в комплексному лікуванні пацієнтів з хронічною формою фронтиту, вказують на сприяння активації інгібіторів протеїназ. Цей результат може давати надію на попередження інтенсифікації протеолітичних процесів в зоні ураження.

Нами встановлено, що введення препаратів на основі гіалуронату натрію після хірургічного втручання на тлі традиційної терапії хворих з хронічним фронтитом

1-ї групи сприяло достовірному зменшенню ОМБ (у 5,1 разів), вмісту МСМ (у 2,14 рази) порівняно з цими інтраопераційними показниками. При цьому спостерігалась статистично достовірна різниця (p<0,05) між цими показниками у 1-ї та 2-ї групі на 5-у добу післяопераційного періоду (табл. 2).

Показники оксидативного стресу у пацієнтів з хронічним фронтитом, (M±m)

Показники	1-а група (n=15)		2-а група (n=15)	
	під час операції	5 доба після операції	під час операції	5 доба після операції
Активність каталази, нкат/л	0,69±0,18	1,55±0,23*	0,72±0,19	1,57±0,24*
Вміст ТБК-реактивних, мкмоль/л	72,12±19,27	20,83±8,15*	69,07±18,59	18,03±5,56*
Вміст МСМ, ум. од.	0,30±0,05	0,14±0,03**	0,28±0,06	0,25±0,04
Вміст ОМБ, ум. од.	0,23±0,08	0,035±0,02**	0,21±0,08	0,082±0,02

Примітка: \* - достовірність відмінностей між інтраопераційними показниками та через 5 днів після хірургічного втручання ( $p < 0,05$ ).

\*\* - достовірність відмінностей між показниками 1-ї та 2-ї групи на 5 добу після хірургічного втручання ( $p < 0,05$ ).

Отже, лікування хворих з хронічним фронтитом із застосуванням препаратів на основі гіалуронату натрію сприяє більш ефективному пригніченню оксидативного стресу порівняно з традиційним лікуванням.

На 5-у добу після оперативного втручання у змиві з лобової пазухи у хворих на хронічний фронтит 1-ї групи достовірно (у 2,8 рази) збільшувався вміст гексуронової кислоти порівняно з інтраопераційним по-

казником (табл. 3). Такі виражені зміни пояснюються тим, що гексуронова кислота (D-глюкуронова кислота) є одним із мономерів цього дисахариду (гіалуронова кислота). Це свідчить про те, що гіалуронат натрію затримується в пазусі і тим самим підвищується ймовірність проникнення його активних компонентів в слизову оболонку лобової пазухи.

Таблиця 3

Показники гексуронової кислоти у змиві з лобової пазухи у пацієнтів з хронічним фронтитом, (M±m)

Показники	1-а група (n=15)		2-а група (n=15)	
	інтраопераційно	5 доба після операції	інтраопераційно	5 доба після операції
Вміст гексуронової кислоти, мкмоль/л	1,12±0,35	3,18±0,41**	1,04±0,35	1,50±0,39

Примітка: \*\* - достовірність відмінностей між показниками 1-ї та 2-ї групи на 5 добу після хірургічного втручання ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, в ході проведеного дослідження нами було доведено, що використання препаратів на основі гіалуронової кислоти в післяопераційному періоді сприяє більш ефективному лікуванню хворих, про що свідчить зміна протеїназно-інгібіторних потенціалів за компенсаторним типом та пригнічення розвитку оксидативного стресу.

У жодного з досліджуваних пацієнтів ми не спостерігали побічних негативних реакцій, пов'язаних із застосуванням гелю гіалуронату натрію.

Отримані дані по дослідженню змивів корелювали з результатами аналізу дослідження суб'єктивних

даних (рис. 1) та об'єктивних (рис. 2), отриманих у цих пацієнтів на 3, 5, 7 та 10 добу після проведеного хірургічного втручання [1]. Суб'єктивну оцінку давали шляхом вивчення основних клінічних проявів, характерних для риносинуситу: стану носового дихання, наявності локального та головного болю. Об'єктивна оцінка отримувалась шляхом аналізу даних ендомікроскопії в ті ж терміни. Отримані дані виражалися за допомогою бальної шкали і вносились в модифіковану шкалу ендоскопічної оцінки Lund-Kennedy [16].

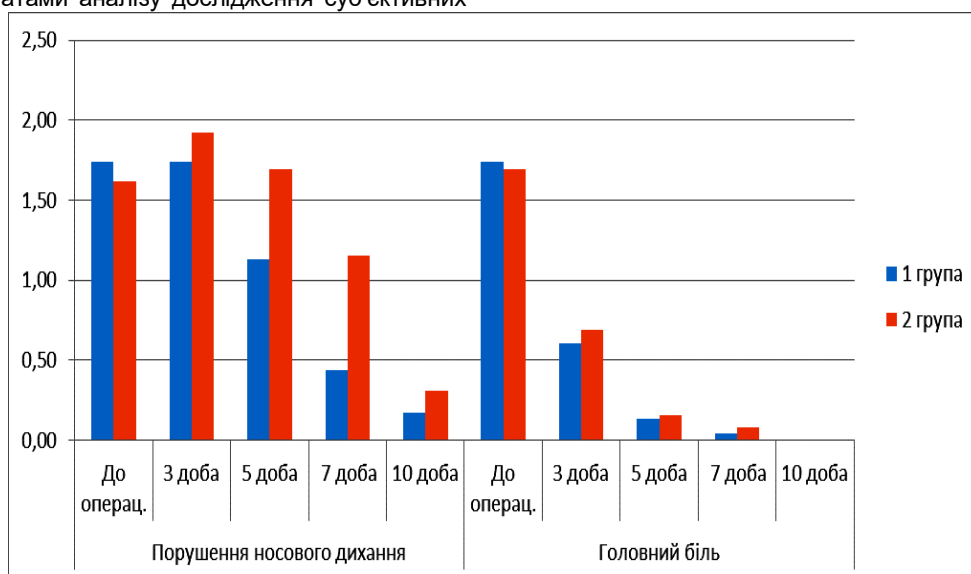


Рис. 1. Динаміка суб'єктивних змін у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.

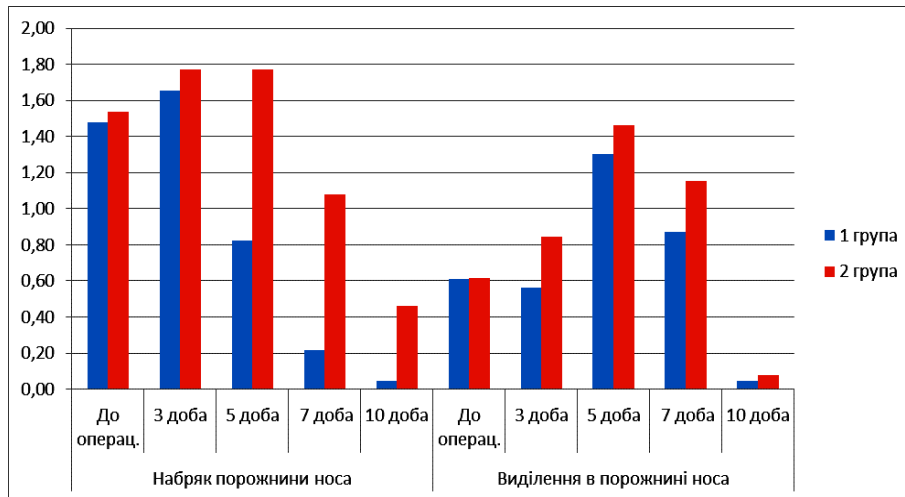


Рис. 2. Динаміка об'єктивних змін у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.

Таким чином, застосування препаратів на основі гіалуронату натрію у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічною формою фронтиту дозволяє досягти більш вираженої позитивної динаміки перебігу основних симптомів хронічного фронтиту.

### Висновки

1. Використання препаратів з гіалуронатом натрію після оперативного втручання у хворих на хронічний фронтит сприяє більш ефективному лікуванню у порівнянні з традиційною терапією, про що свідчить достовірне зростання загальної антитриптичної активності у змиві з лобової пазухи на 5-у добу післяопераційного періоду.

2. Препарати з гіалуронатом натрію сприяють пригніченню оксидативного стресу у хворих на хронічний фронтит, про що свідчить достовірне зменшення вмісту ТБК-реактантів, вмісту ОМБ та МСМ у змивах з лобової пазухи на тлі зростання активності каталази у порівнянні з інтраопераційними показниками та показниками, отриманими при лікуванні у хворих із застосуванням традиційної терапії.

3. На підставі результатів проведених досліджень можна рекомендувати застосування гелю медичного на основі гіалуронату натрію для фармакотерапії інтраопераційно та в післяопераційному періоді пацієнтам, які перенесли ринохірургічні втручання, як ефективний протизапальний та ранозагоюючий засіб.

### Література

1. Безшапочный С.Б., Лобурец А.В. Профилактика рецидивов после функциональных операций на лобной пазухе // Оториноларингология Восточная Европа. – 2016. – №2. – С.170-178.
2. Волков А.Г., Стагниева И.В. Определение тяжести течения односторонних неосложненных экссудативных фронтитов / А.Г.Волков., И.В.Стагниева //Вести. оториноларингологии: Матер. V Всерос. конф. оториноларингологов. – 2006. – №5. – С. 202-203.
3. Волков В.Г., Строителев В.В., Федорищев И.А. Применение искусственного покрытия «Гиалпюс» в лечении трофических язв нижних конечностей // ВНМТ.– 2000.– № 1.– С.101–102.
4. Лопатин А. С., Свистушкин В. М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения / А.С.Лопатин, В.М.Свистушкин // Клини. рекомендации. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 72 с.
5. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. – М.: Миклош, 2002. – 390 с.

6. Понеделькина И.Ю., Лукина Е.С., Финоков В.Н. Кислые гликозаминогликаны и их химическая модификация // Биоорг. хим. – 2008. Т. 34. – №1. – С. 5-28.
7. Строителев В.В., Федорищев И.А. // Косметика и медицина. – 2000. – № 3. – С. 21–31.
8. Федорищев И.А., Строителев В.В., Волков В.Г. Гиалуроновая кислота и основные направления ее применения в медицине // Вестник новых медицинских технологий 2001. – № 1. – С.67-71.
9. Barbosa LH, Ramos HV, Neves LR, Biase NG, Oshima C, Pedroso JE, et al. Detection of hyaluronic acid receptor in human vocal folds by immunohistochemistry // Braz J Otorhinolaryngol. – 2008. – Vol. 74. – P.201-206.
10. Casalino-Matsuda SM, Monzon ME, Day AJ, Forteza RM. Hyaluronan fragments/CD44 mediate oxidative stress-induced MUC5B up-regulation in airway epithelium // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2009. – Vol. 40. – P. 277-285.
11. DeConde, Adam S., Soler, Zachary M.: Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease // Am J Rhinol Allergy. – 2016. – Vol. 30. – №2. – P.134-139.
12. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience // J Otolaryngol. – 2001. – Vol. 30(2). – P. 93-97.
13. Forteza R, Lieb T, Aoki T, Savani RC, Conner GE, Salathe M. Hyaluronan serves a novel role in airway mucosal host defense // FASEB J. – 2001. – Vol. 15. – P. 2179-2186.
14. Gelardi M, Guglielmi AV, De Candia N, Maffezzoni E, Berardi P, Quaranta N. Effect of sodium hyaluronate on mucociliary clearance after functional endoscopic sinus surgery // Eur Ann Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 45. – №3. – P.103–108.
15. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the “top 10” physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999 // J. Occup.Environ. Med. – 2003. – Vol. 45(1). – P. 5-14.
16. Lund VJ, Kennedy DW: Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group // Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. – 1995. – Vol. 167. – P.17-21.
17. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinusal symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinus remodeling // Int J Immunophatol Pharmacol. – 2013. – Vol. 26. – №1. – P.137-145.
18. Manzanares D, Monzon ME, Savani RC, Salathe M. Apical oxidative hyaluronan degradation stimulates airway ciliary beating via RHAMM and RON // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2007. – Vol. 37. – P.160-168.
19. Molteni G, Bergamini G, Ricci-Maccarini A, Marchese C, Ghidini A, Alicandri-Ciuffelli M, et al. Auto-crosslinked hyaluronan gel injections in phonosurgery // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 142. – P. 547-553.
20. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis

- in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 103(3 Pt 1). – P. 408-414.
21. Soldati D, Rahm F, Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream // Drugs Exp Clin Res. – 1999. – Vol. 25. – №6. – P. 253-261.
22. Wolny PM, Banerji S, Gounou C, Brisson AR, Day AJ, Jackson DG, et al. Analysis of CD44-Hyaluronan Interactions in an Artificial Membrane system insights into the distinct binding properties of high and low molecular weight hyaluronan // J Biol Chem. – 2010. – Vol. 285(39). – P.30170–30180.



## ENGLISH VERSION: THE USE OF DRUGS WITH SODIUM HYALURONATE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC FRONTAL SINUSITIS\*

Loburets A.V.<sup>1</sup>, Neporada K.S.<sup>2</sup>, Bezshapochniy S.B.<sup>1</sup>

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy",

<sup>1</sup> Department of Otorhinolaryngology with Ophthalmology

<sup>2</sup> Department of Medical, Bioorganic and Biological Chemistry

*Topicality: result of surgical treatment depends on the chosen method of postoperative period and the main role is the decrease of consequences of surgical trauma. Despite the wide range of drugs for local and systemic use the question of pharmacotherapy of operated sinus has not been decided yet. Safety and high clinical efficacy are the main peculiarities of modern drug. Recently doctors are interested in the use of drugs with hyaluronic acid. The aim is to investigate the clinical efficiency of drugs with hyaluronic acid in the treatment of chronic frontal sinusitis. Materials and Methods: Surgical treatment of 30 patients with chronic frontal sinusitis was done. Patients were divided into 2 groups based on postoperative period: I (n = 15) had traditional therapy with added hyaluronic acid medicines; II group (n = 15) of patients received traditional therapy that it included nasal cleaning, short course of local decongestants and aqueous salt solutions. For the evaluation of inflammatory-reduction processes in the frontal sinus obtained by washing with saline sodium chloride frontal sinus intraoperatively and then on the fifth day after surgery, proteinase-inhibitory potential, oxidative stress and hexuronic acid content were investigated. Results and discussion: medicines with sodium hyaluronate contribute to the inhibition of oxidative stress in flushing frontal sinus patients with chronic frontal sinusitis, as indicated by a significant decrease of a thiobarbituric acid (TBA-reagents), content of oxidatively modified proteins and the mean mass molecules against the growing activity of catalase and total antitryptic activity than these intraoperational indices and indicators in patients with conventional therapy. Conclusions: based on results of investigations it can be recommended the use of gel with sodium hyaluronate for pharmacocorrection intraoperatively and during postoperative period to patients who took rhinurgeries as effective anti-inflammatory and wound-healing agent.*

**Keywords:** frontal sinus, sodium hyaluronate, hyaluronic acid, chronic sinusitis.

Chronic forms of rhinosinusitis are some of the most common diseases in ENT practice. Their incidence of disease in the world ranges widely from 2 to 16% [11] and in recent decades it has grown steadily [5]. Chronic sinusitis composes a serious problem for the healthcare service with treatment-and-prophylactic, scientific and economic points of view [12, 15, 20].

Extra nasal invasive surgical approaches remain dominant despite widespread extension of endoscopic techniques and the introduction of minimally invasive surgical techniques, and today in the treatment of chronic inflammatory disease of the frontal sinus. In most cases, the use is not justified and quite often, in respect that the low level of functionality and trauma, has undesirable clinical consequences, and often requires conduction of reoperations [2, 4].

The result of surgical treatment depends on its correspondence to the established diagnosis, the period of intervention, particularly pre-morbid condition of the patient and the characteristics of course the disease, technology and the extent of intervention. But clinical experience shows us that a large influence on the outcome of surgical treatment has also a technique of conducting the postoperative period. Its main purpose is to minimize the consequences of surgical trauma, which is associated with morphological and functional changes of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses, such as swelling and exudation of the tissues, the change in the rheological characteristics of nasal secretion, degeneration and loss of the cilia of the ciliated epithelium, reducing ciliary activity of the ciliated epithelium and, as a consequence, is the long-term impairment of the natural mechanisms of rehabilitation of the upper respiratory tracts [5].

Up to now the issue of effective pharmacotherapy of the operated sinus has not been decided yet despite the

wide variety of drugs for local and systemic use, that have the broad spectrum of clinical effects. The main properties of modern medicine are safety, combined with high clinical efficacy, the possible of maximum coverage of the different stages of the disease. Recently the doctors are interested in the use of drugs based on hyaluronic acid.

Sodium hyaluronate is the sodium salt of hyaluronic acid (HA). Despite the fact that HA was discovered a long time ago, in 1934 and had long-term of the pharmacological and clinical studies, its properties are still actively studied nowadays. Its unique physicochemical and biological properties, including biocompatibility combined with high hydrophilia allow using of HA in various fields of medicine in the form of gels and films. Due to the special molecular structure and a wide range of biological abilities, hyaluronic acid, besides the possibility to induce a direct therapeutic effect, is a natural conduit. Hyaluronic acid provides the transportation of other drugs to the pathological focus. In addition, it also performs the function of control the dosed gradually release of drug from the active area. In the human body hyaluronic acid is a common biological substrate and it is found almost everywhere, and it is one of the major functional components of the intercellular substance [8].

Hyaluronic acid is the only one of glycosaminoglycan, without covalent links with the protein core, there is no proteoglycan of hyaluronic acid. HA molecule consists of repeating units of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine [6]. HA is present on the entire surface of the respiratory tracts and it is an important component of normal secretions of the mucous membrane and plays a central role in physiological homeostasis of the respiratory apparatus, especially at the level of the upper respiratory tract. In particular, in the mucosa of the nasal

\* To cite this English version: A.V. Loburets<sup>1</sup>, K.S. Neporada<sup>2</sup>, S.B. Bezshapochniy. The use of drugs with sodium hyaluronate in complex treatment of patients with chronic frontal sinusitis // Problemy ekologiyi ta medytsyny. - 2017. - Vol 21, № 1-2. - P. 9–13.

cavity HA primarily involves in the regulation of vasomotor tone, and the secretion of glands, which contributes greatly to the protection of the mucous membranes, stimulate the activity of ciliated epithelium for the removal of foreign bodies, while preserving the enzymes that are essential for homeostasis of the apical cell surface [22].

Sodium hyaluronate has also been assessed for their properties as anti-adhesive agent in surgery of the vocal cords for the treatment of atrophy of the vocal cords and to reduce postoperative scarring [19]. Sodium hyaluronate has an important role in the functioning of the mucociliary clearance of epithelial surfaces [18], involving in the processes of wound healing and restoration of mucosal surfaces [13], and the viscoelastic support of the state structures that are responsible for speech [9].

Sodium hyaluronate plays a major role in the processes of healing and repairing of damaged mucosal surfaces. Increased expression of sodium hyaluronate was found in the ulcers of the mucosa, where it played the role of ligands for cell adhesion via CD44 epithelial receptors [3, 10].

Thus, the drugs of HA have a marked wound-healing activity, stimulating the migration of fibroblasts and macrophages to the wound surface, as well as proliferative activity. Deposited on the surface of the wound hyaluronic acid does not only create its surface viscous layer with acidic properties, what mechanically isolate it from the external environment, but also has biostimulating effect, forces regenerative processes after traumas and surgical interventions. Medications on the basis of HA contribute to the rapid cleansing of wounds and development of granulation tissue, migration of fibroblasts and macrophages, early epithelialization, thus healing period compared with conventional therapy is reduced [7].

There are studies where it has been proved that sodium hyaluronate significantly improves the temporal indicators of mucociliary clearance compared with saline, indicating an increase in the recovery mucociliary activity after carrying out functional endoscopic sinusotomy. Sodium hyaluronate also reduces the level of rinorea and nasal obstruction, decreases exudation, which has been confirmed by the results of endoscopic studies. These data are confirmation of a study in which the use of sodium hyaluronate for nasal irrigation after endoscopic sinusotomy for rinoceroze correction has shown improvement of obstruction of the nose, increase ciliary motility of the ciliated epithelium [17].

The evaluation of current literature has been shown that studies of the properties of HA have the considerable interest worldwide. A number of foreign scientists-clinicians, such as Casale, Gelardi, Soldati, Macchi suggest the need for further study of the properties and clinical effects of hyaluronic acid [14, 17, 21], many of which have not yet been clarified. It is known that studies of the effectiveness of the use of HA in clinical practice are a promising direction of modern medicine.

**The aim of the study** is to investigate the clinical efficacy of hyaluronic acid in the treatment of patients with chronic sinusitis.

### Materials and methods

To achieve this goal, it has been conducted clinical and laboratory studies of 30 patients who took treatment in ENT department of Poltava regional clinical hospital,

who were admitted to hospital for planned surgical intervention for chronic sinusitis.

Criteria inclusion of patients in the study:

- men and women aged from 18 to 65 years old.
- the need for planned surgical intervention (sinusotomy, which included endonasal frontal sinus surgery).

Criteria exclusion from the study:

- The age to 18 years old.
- Acute bacterial rhinosinusitis.
- Allergic forms of rhinosinusitis.
- Polypous rhinosinusitis.
- The presence of concomitant diseases (diabetes, cystic fibrosis, bronchial asthma);
- Growth of the nasal cavity and frontal sinus;
- Pregnancy and breast-feeding.

All examined patients (n=30) were divided into 2 groups. In addition to traditional therapy, the medications based on sodium hyaluronate were administered topically to the patients of the first group (n=15) during surgery and in the postoperative period. The 2nd group (n=15) consisted of patients who in the postoperative period received conventional therapy. All patients of both groups for laboratory studies were taken lavages from the frontal sinus intraoperatively and on the fifth 5 days after surgery.

Traditional therapy included the toilet of the nasal cavity, the local use of topical decongestants in short course (Xylometazoline), irrigation of nasal cavity with water-salt solutions, system application of mucoregulator. If it was necessary, intranasal corticosteroids (Mometasone furoate), was administered to patients in both groups from 10-day postoperative period, which excluded their direct impact on the results of our study.

As pharmacological correction in complex treatment of patients with chronic frontal sinusitis of the 1st group the local medical gel based on sodium hyaluronate (10 mg/ml) and irrigation of the mucous membrane of the nasal cavity and frontal sinus saline containing 0.1% sodium hyaluronate.

The methods of the use of drugs based on sodium hyaluronate which was done to patients of the first group included such elements:

- Intraoperative administration based on sodium hyaluronate (5 ml, 10 mg/ml) by catheter through artificial anastomosis in the region of frontal recess of middle nasal passage;
- Irrigation of mucous membrane of frontal recess and operated frontal sinus by 0,1% solution of sodium hyaluronate twice a day from the second day after surgery.

Preoperative examination included computer tomography, optic endoscopy of nasal cavity and osteomeatal complex, general lab assessments.

Lavages received during irrigation by physiological solution of sodium hyaluronate of operated frontal cavity were taken to examine the condition of repaired processes. Lavages were taken by liquid administration of 5 ml with its aspiration (in 5 minutes) in sterile syringe with frontal sinus.

Lavages from frontal cavity were taken twice:

- During operation, after complete of formation of artificial fronto-nasal anastomosis;
- On the fifth day after postoperative period.

Protein-inhibitory potential was determined in lavages of frontal cavity and general proteoclastic activity was investigated (A.M. Uholevyi, 1969) and also general

antitryptic activity was also detected (method by K.N. Veremeienko, 1988). Intensity of processes of free-radical oxidation was evaluated based on the content of TBA-reagents (method by I.D. Stalna, 1977), oxidative-modified proteins (method by O. Yu. Dubinina, 2001) and catalase activity (method by M.A. Koroliuk, 1988). The stage of endotoxemia was measured by the content of molecules of average weight (method by N.I. Habrielian,

1984). General content of hexuronic acids by carbazole method was determined (P.N. Sharaiev, 1987).

**Results and discussion**

It was identified that protein-inhibitory potential of lavage from frontal cavity in patients with chronic frontal sinusitis on the fifth day after surgery significantly changed in the first group of patients who used drugs based on sodium hyaluronate; in patients of the second group changes were not observed (table 1).

Table 1  
Indices of proteinase-inhibitory potential in lavage from frontal cavity in patients of different groups (M±m)

Indices	The first group (n=15)		The second group (n=15)	
	intraoperatively	the fifth day after surgery	intraoperatively	the fifth day after surgery
General proteoclastic activity, mcM /ml /min	0,024±0,007	0,019±0,010	0,021±0,005	0,015±0,021
General antitryptic activity, mcg/ml	15,30±6,08	39,19±9,94*	15,95±6,25	36,06±9,51

Note: \* - accuracy of differences between intraoperative indices and on the fifth day after surgery (p<0,05).

Data which was used after drugs' use based on sodium hyaluronate during complex treatment of patients with chronic frontal sinusitis indicates activation of proteinase inhibitors. This result prevents intensification of proteoclastic processes.

It has been identified drugs' intake based on sodium hyaluronate after surgery promoted decrease of

oxidative-modified proteins in (5,1), and also promoted decrease the content of mean mass molecules in (2,14) in patients with chronic frontal sinusitis of the first group in comparison with intraoperative indices. There is significant difference (p<0,05) between these indices in the first and the second group on the fifth day of postoperative period (Table 2).

Table 2  
Indices of oxidative stress in patients with chronic frontal sinusitis, (M±m)

Indices	The first group (n=15)		The second group (n=15)	
	During surgery	The fifth day after surgery	During surgery	The fifth day after surgery
Activity of catalase, nkat/l	0,69±0,18	1,55±0,23*	0,72±0,19	1,57±0,24*
Content of reactants ТБК, mcM/l	72,12±19,27	20,83±8,15*	69,07±18,59	18,03±5,56*
Content of mean mass molecules, RU	0,30±0,05	0,14±0,03**	0,28±0,06	0,25±0,04
Content of oxidative-modified proteins, RU	0,23±0,08	0,035±0,02**	0,21±0,08	0,082±0,02

Note: \* - accuracy of differences between intraoperative indices and in 5 days after surgery (p<0,05).

\*\* - accuracy of differences between indices of the first and the second groups on the fifth day after surgery (p<0,05).

So, treatment of patients with chronic frontal sinusitis with the use of drugs based on sodium hyaluronate promotes inhibition of oxidative stress in comparison with traditional therapy.

On the fifth day after surgery in lavage from frontal cavity in patients of the first group, content of hexuronic acids significantly increased (in 2,8) in comparison with

intraoperative index (Table 3). Hexuronic acids (D-glucuronic acid) is one of monomers of disaccharide (hyaluronic acid) (HA). It manifests that sodium hyaluronate stays in the cavity and possibility of its active components in the mucous membrane of frontal cavity increases.

Table 3  
Indices of hexuronic acids in lavage from frontal cavity in patients with chronic sinusitis (M±m)

Indices	The first group (n=15)		The second one (n=15)	
	intraoperatively	the fifth day after surgery	intraoperatively	the fifth day after surgery
Content of hexuronic acids, mcM/l	1,12±0,35	3,18±0,41**	1,04±0,35	1,50±0,39

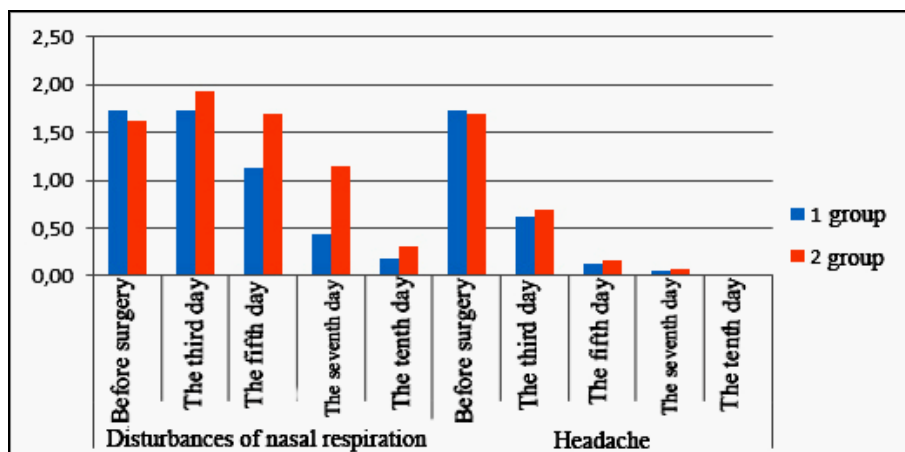
Note: \*\* - accuracy of differences between of the first and the second groups on the fifth day after surgery (p<0,05).

So, it was proved that the use of drugs based on hyaluronic acid in postoperative period promotes more effective treatment and also changes of proteinase-inhibitory potentials and inhibition of development of oxidative stress lead to such results.

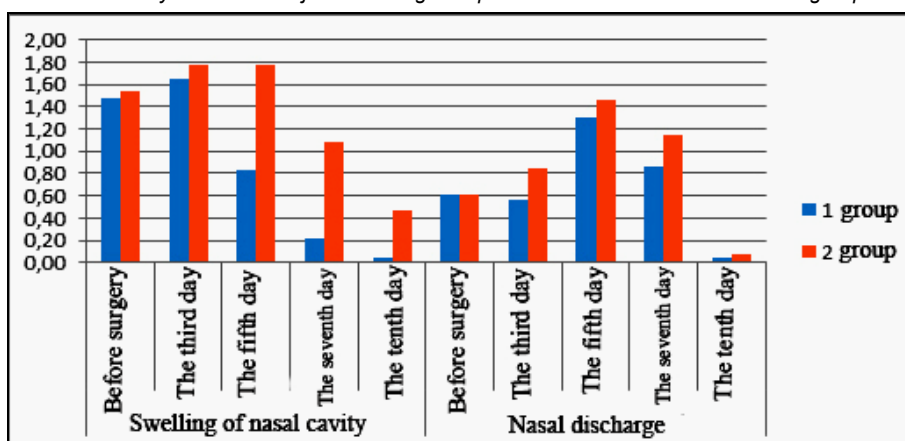
No one had side effects which are connected with the use of gel of sodium hyaluronate.

Received data were correlated with results of subjective data (Picture 1) and objective information

(Picture 2), received in these patients on the third, fifth, seventh and tenth day after surgery [1]. Subjective assessment was done to study main clinical features, which are present during rhinosinusitis: condition of nasal respiration, presence of local pain and headache. Objective assessment was received to analyze data of endomicrorhinoscopy. Received data manifested by grade scale and they were written in modified scale of endoscopic assessment by Lund-Kennedy [16].



Picture 1. Dynamics of subjective changes in patients of the first and the second groups.



Picture 2. Dynamics of objective changes in patients of the first and the second groups.

So, the use of drugs based on sodium hyaluronate in complex treatment of patients with chronic frontal sinusitis can achieve significant positive dynamics of the main symptoms of this disease.

### Conclusions

1. The use of drugs with sodium hyaluronate after surgery in patients with chronic frontal sinusitis promotes more effective treatment in comparison with conventional therapy and it can be manifested by significant increase of general antitryptic activity in the lavage from frontal cavity on the 5<sup>th</sup> day of postoperative period.

2. Drugs with sodium hyaluronate promote inhibition of oxidative stress in patients with chronic frontal sinusitis, and it can be determined by significant decrease of TBA-reagents content, content of oxidative-modified proteins and mean mass molecules in lavages from frontal cavity based on increase of catalase activity in comparison with intraoperative indices which were received during treatment by traditional therapy.

3. It can be recommended to use gel with sodium hyaluronate for pharmacotherapy intraoperatively and during postoperative period to patients who took rhinosurgeries as effective anti-inflammatory and wound healing substance.

### References

1. Bezshapochnyy S.B., Loburets A.V. Prevention of relapse after the functional operations on the frontal sinus. Otorinolaringologiya Vostochnaya Evropa. 2016;(2):170-8. Russian.

2. Volkov A.G., Stagnieva I.V. Determining the severity of unilateral exudative uncomplicated sinusitis of frontal sinus. Vesti. otorinolaringologii: Materials of the V All-Russia. Conf. otolaryngologists. 2006;(5):202-3. Russian.
3. Volkov V.G., Stroitelev V.V., Fedorishchev I.A. The use of artificial turf "Giaplyus" in the treatment of venous leg ulcers. VNMT. 2000;(1):101-2. Russian.
4. Lopatin A.S., Svistushkin V.M. Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Clin. recom. M.: Medical Information Agency. 2011. 72 p. Russian.
5. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Clinical rhinology. M.: Miklosh, 2002. 390p. Russian.
6. Ponedelkina I.Yu., Lukina E.S., Finokov V.N. Acid glucosaminoglycans and their chemical modification. Bioorg. him. 2008;34(1):5-28. Russian.
7. Stroitelev V.V., Fedorishchev I.A. Cosmetics and medicine. 2000;(3):21-31. Russian.
8. Fedorishchev I.A., Stroitelev V.V., Volkov V.G. Hyaluronic acid and the basic directions of its use in medicine. Vestnik novyh meditsinskih tekhnologiy. 2001;(1):67-71. Russian.
9. Barbosa LH, Ramos HV, Neves LR, Biase NG, Oshima C, Pedroso JE, et al. Detection of hyaluronic acid receptor in human vocal folds by immunohistochemistry. Braz J Otorhinolaryngol. 2008;74:201-6.
10. Casalino-Matsuda SM, Monzon ME, Day AJ, Forteza RM. Hyaluronan fragments CD44 mediate oxidative stress-induced MUC5B up-regulation in airway epithelium. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009;40:277-85.
11. DeConde, Adam S., Soler, Zachary M. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. Am J Rhinol Allergy. 2016;30(2):134-9.

12. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol.* 2001;30(2):93-7.
13. Forteza R, Lieb T, Aoki T, Savani RC, Conner GE, Salathe M. Hyaluronan serves a novel role in airway mucosal host defense. *FASEB J.* 2001;15:2179-86.
14. Gelardi M, Guglielmi AV, De Candia N, Maffezzoni E, Berardi P, Quaranta N. Effect of sodium hyaluronate on mucociliary clearance after functional endoscopic sinus surgery. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013;45(3):103-8.
15. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J. Occup. Environ. Med.* 2003;45(1):5-14.
16. Lund VJ, Kennedy DW: Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;167:17-21.
17. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinusal symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinusal remodeling. *Int J Immunophatol Pharmacol.* 2013;26(1):137-45.
18. Manzanares D, Monzon ME, Savani RC, Salathe M. Apical oxidative hyaluronan degradation stimulates airway ciliary beating via RHAMM and RON. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37:160-8.
19. Molteni G, Bergamini G, Ricci-Maccarini A, Marchese C, Ghidini A, Alicandri-Ciufelli M, et al. Auto-crosslinked hyaluronan gel injections in phonosurgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142:547-53.
20. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;103(3 Pt 1):408-14.
21. Soldati D, Rahm F, Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. *Drugs Exp Clin Res.* 1999;25(6):253-61.
22. Wolny PM, Banerji S, Gounou C, Brisson AR, Day AJ, Jackson DG, et al. Analysis of CD44-Hyaluronan Interactions in an Artificial Membrane system insights into the distinct binding properties of high and low molecular weight hyaluronan. *J Biol Chem.* 2010;285(39):30170-80.

*Матеріал надійшов до редакції 10.05.2017*

© Настрога Т.В.

УДК: 616.12 – 008.331.1: 616.24 – 007.63

## ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ – НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ\*

Настрога Т.В.

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

*В статье приведен опыт комплексной терапии больных пожилого возраста с сочетанной патологией – артериальная гипертензия и хроническое обструктивное заболевание легких фиксированным комбинированным препаратом дифорс в сочетании с препаратом, с умеренным транквилизирующим действием - мебикаром на фоне базисной терапии. Предложенная схема терапии способствует более быстрому регрессу клинических симптомов, повышает качество жизни пациентов пожилого возраста с сочетанной патологией - АГ и ХОЗЛ.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких, валсартан, амлодипин, мебикар, тревожность.

### Вступ

Постаріння населення стало провідною демографічною рисою України. Частка населення 60 років і старше становить 20,3% [1]. Для пацієнтів старших вікових груп характерна висока коморбідна серцево-судинна та бронхолегенева патологія, зокрема поєднання з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією [6]. Поєднання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) з ішемічною хворобою серця (ІХС) та артеріальною гіпертензією (АГ), коливається в межах від 6,8 до 72,3%, за даними різних авторів і породжує низку проблем, щодо тактики ведення і лікування таких пацієнтів, як у пульмонології так і в кардіології [2,6].

Аналіз літературних джерел свідчить, що коморбідність ХОЗЛ та АГ спостерігається у 35% випадків, ХОЗЛ у констеляції з супутньою ІХС досягає 62 % у структурі захворюваності старших вікових груп [6].

Лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) у людей похилого віку з наявністю множинної супутньої патології внутрішніх органів, часто не досягає бажаних результатів, знижує якість їх життя і залишається актуальною проблемою [1, 2]. Слід враховувати, що до вибору препаратів для лікування пацієнтів з АГ та супутнім ХОЗЛ необхідно ставитися виважено, оскільки деякі антигіпертензивні засоби небажано використовувати у хворих, що страждають на ХОЗЛ. Лікування пацієнтів із наявними факторами ризику, згідно наказу МОЗ України від 24.05.2012р. №384 «Артеріальна гіпертензія», необхідно розпочинати одразу не з монотерапії, а з комбінації декількох препаратів [3]. Використання фіксованих комбінацій препаратів допомагає спростити режим лікування і посилити прихильність пацієнта [5].

В останні роки успішно застосовуються антагоністи рецепторів до ангіотензину- II (АРА) та антагоністи кальцію [3,7]. Таким критеріям, на нашу думку, відповідає препарат комбінований

антигіпертензивний препарат діфорс (валсартан /амлодипін) [5], який одночасно діє на різні ланки патогенеза гіпертонічної хвороби (ГХ).

Однак, слід враховувати, що у пацієнтів похилого віку, одним із факторів ризику ускладнень є психосоціальний стресовий вплив зовнішніх чинників. Крім того, тривалий перебіг захворювання у осіб літнього віку, недостатня ефективність лікування, сприяють розвитку високого рівня тривоги. Тревога характеризується відчуттям неспокою, нервозності, напруги, почуттям небезпеки, яке супроводжується активацією вегетативної нервової системи. За даними дослідників, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією частота тривожних розладів була в 1,5 разу вище, ніж у осіб з нормальним артеріальним тиском [1]. Тому, в комплексному лікуванні таких хворих доцільно застосовувати препарати, що мають транквілізуючу дію, сприяють зниженню відчуття тривоги. В клінічній практиці, з метою ліквідації астеновегетативного синдрому застосовується препарат мебикар (адаптол), який має помірну транквілізуючу (анксіолітичну) активність, знімає або послаблює відчуття занепокоєння, тривоги, страх, внутрішнє емоційне напруження та роздратування.

Мета дослідження. Підвищити якість життя (ЯЖ) хворих похилого віку з поєднаною патологією на АГ і ХОЗЛ за рахунок застосування на фоні базисної терапії комбінованого антигіпертензивного препарату дифорс та препарату мебикар (адаптол).

### Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 60 пацієнтів похилого віку на АГ II ст. у поєднанні з ХОЗЛ II ст., гр. В, в стадії неінфекційного заagozaгострення ЛН II. Середній вік пацієнтів становив 69,6±2,3 років. Період спостереження склав 4 тижні. Діагноз був верифікований на підставі даних фізикального обстеження, загальноклінічного лабораторно-інструментального (рентгенографії ОГК, спірографії, проби з бронхолітиком,

\* Цитування при атестації кадрів: Настрога Т.В. Особливості терапії хворих похилого віку з коморбідною патологією – на артеріальну гіпертензію із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень.// Проблеми екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 1-2. – С. 14–17.

ЕКГ, ЕХОКС). У всіх пацієнтів проводили контроль рівню систолического (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Діагноз ХОЗЛ ставили згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я 27.06.2013р. N555 [4]. Вплив ХОЗЛ на якість життя (ЯЖ) оцінювали за допомогою САТ – Тесту.[2,5]. Психологічний стан хворих похилого віку з коморбідною патологією – на АГ і ХОЗЛ оцінювали за допомогою опитувальника – Ч.Д. Спілбергера - Ю.Л. Ханіна. При інтерпретації результатів тесту використовуються такі оцінки: менше ніж 30 балів – низька тривожність; 31- 45 балів – помірна тривожність; 46 і більше балів – висока тривожність.

Вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою t-критерію надійності Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у медикобіологічних дослідженнях імовірності помилки  $P < 0,05$ . Для напівкількісних та якісних показників будували частотні таблиці та розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні, як непараметричний аналог t-критерія Стьюдента.

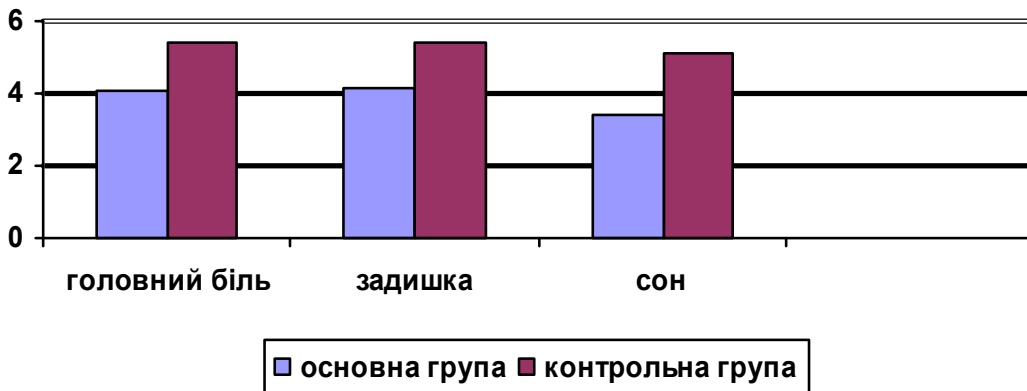
Пацієнти були розподілені на дві групи: першій – контрольній (n=30) - призначали антигіпертензивну терапію - валсартан 160 мг вранці і амлодипін 5 мг ввечері а також муколітики, інгаляційну бронхолітичну та протизапальну терапію, статини, антиагреганти. У другій групі – основній (n=30) в якості антигіпертензивної терапії призначали фіксований препарат Діфорс 160, що містить в одній таблетці (валсартан 160мг/амлодипін 5 мг) 1раз на добу, а також додатко-

во до терапії, з метою лікування тривожних розладів – ансіолітик мебікар 300мг по 1 таблетці 2 рази на день. Групи хворих були співставні за віком та статтю, а також ступенем дихальної недостатності. Період спостереження склав 1 місяць.

### Результати та їх обговорення

Основною скаргою хворих похилого віку з коморбідною патологією – на АГ і ХОЗЛ був головний біль – у 60 хворих (100%), періодичний кашель вранці з відходженням харкотиння в невеликій кількості – у 55 хворих (91,6%), задишку при ходьбі – 53 (89,2%) хворих, задишку в спокої у 7 (10,8)%, запаморочення – у 41 (68%) хворих, шум у вухах – у 38 (64%), поганий сон – 58 ( 96%). Показники функції зовнішнього дихання у хворих похилого віку на АГ у поєднанні з ХОЗЛ, що були включені у дослідження, свідчили про вентиляційні порушення II ступеню по обструктивному типу (ОФВ<sub>1</sub> – 59,5±2,2 %, модифікований індекс Тіффно - 49,3±2,45%).

Після проведеної терапії спостерігали позитивну клінічну динаміку у хворих обох груп, але суттєві розбіжності відмічено у термінах регресу основних симптомів захворювання. Так, середні терміни зникнення головного болю у хворих основної групи - 4,1 ±0,61 доби, тоді як у хворих контрольної групи 5,4±0,48 діб ( $P < 0,05$ ); задишки - 4,12±0,44 доби та 5,3±0,36 ( $P < 0,05$ ); нормалізація сну 3,4±0,33 та 5,12±0,41 доби ( $P < 0,05$ ). Отримані результати подано на мал.1.



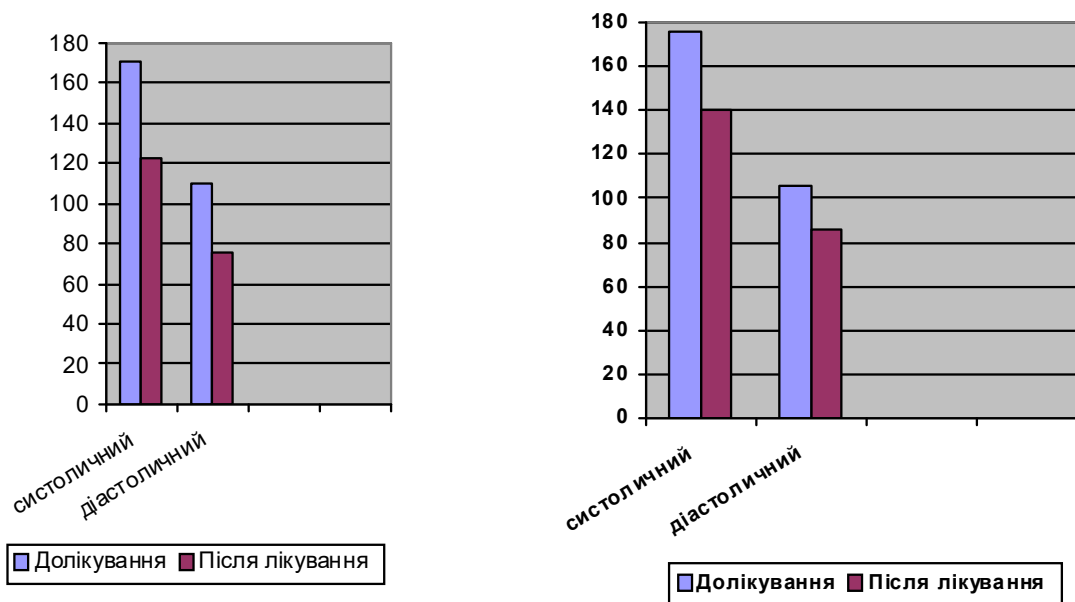
Мал.1 Терміни зникнення основних клінічних симптомів у хворих похилого віку на артеріальну гіпертензію і ХОЗЛ

Аналіз показників функції зовнішнього дихання свідчить, що після терапії у хворих обох груп відмічено не суттєве покращення бронхіальної прохідності. Так, ОФВ<sub>1</sub> до лікування у хворих основної групи – 59,2±1,1, після проведеної терапії – 61,4±1,7  $P > 0,05$ ; у хворих контрольної групи відповідні показники становили 59,3±2,11%, та 60,2±2,14%,  $P > 0,05$ .

Отримані результати свідчать, що комплексне лікування хворих похилого віку з коморбідною патологією на АГ і ХОЗЛ з призначенням комбінованого препарату діфорс та транквілізатора мебікар сприяє більш швидкому регресу основних симптомів при цій констеляції захворювань.

Після проведеної комплексної терапії у пацієнтів похилого віку на АГ із супутнім ХОЗЛ відмічено досто-

вірне зниження систолического артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Однак, більш суттєве зниження відмічено у хворих, що отримували комплексну терапію. Так, у хворих основної групи під впливом терапії САТ знизився на 22,8 % ( $P < 0,05$ ), ДАТ - на 19,7% ( $P < 0,05$ ). Тоді, як у хворих контрольної групи, САТ знизився на 17,8% ( $P < 0,05$ ), ДАТ - на 12,8% ( $P < 0,05$ ). Таким чином, комплексна терапія із застосуванням фіксованого комбінованого препарату діфорс та транквілізатора мебікар у хворих похилого віку є більш ефективною про що свідчать більш суттєве зниження артеріального тиску у хворих основної групи. Отримані результати наведено на мал. 2.



Основна група

Контрольна група

Мал. 2. Показники САТ і ДАТ у хворих основної і контрольної групи в процесі лікування.

Таким чином, комплексна терапія хворих похилого віку на АГ із супутнім ХОЗЛ з використанням препаратів діфорс та мебікар є більш ефективною, сприяє підвищенню комплаєнсу терапії - оптимальної прихильності хворих до постійного медикаментозного контролю АТ.

При вивченні психологічного стану хворих похилого віку з коморбідною патологією – на АГ і ХОЗЛ за

допомогою опитувальника – Ч.Д. Спілбергера - Ю.Л. Ханіна високий рівень реактивної тривожності відмічено у 52% хворих, помірний рівень РТ – у 48%. Середні показники реактивної та особистісної тривожності в процесі лікування у хворих основної і контрольної групи подано у табл.1

Табл. 1

Динаміка показників реактивної та особистісної тривожності в процесі лікування у хворих основної і контрольної групи

Група хворих	Реактивна тривожність		Особистісна тривожність	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
контрольна (n=35)	44,7±2,6	37,4±3,1*	36,5±3,12	33,9±2,63
основна (n=35)	45,3±3,4	33,6±2,9*	38,3±3,42	34,5±2,9

\* (P<0,05) – достовірність суттєва між показниками до та після проведеного лікування.

З отриманих даних свідчить, що під впливом терапії відмічено більш суттєве зниження рівню реактивної тривожності у групі хворих, що отримували комплексну терапію із застосуванням препаратів діфорс у поєднанні з мебікаром. Так, середній рівень РТ у хворих основної групи до лікування склав 44,7±2,6 бали, після лікування - 37,4±2,6 (P<0,05). У хворих контрольної групи до лікування 45,3±3,4 бали, після лікування 33,6±2,9 (P<0,05). Суттєвих змін рівню особистісної тривожності під впливом терапії у хворих основної і контрольної групи не відмічено. Отримані дані свідчать, що реактивна тривожність є дуже рухливою рисою і при нормалізації соматичного стану хворого характеризується зворотністю, що співпадає з думкою авторів[2]. Тоді як, особистісна тривожність, як властивість особистості, є більш постійною категорією, визначається типом вищої нервової діяльності, темпераментом і набутими стратегіями реагування на зовнішні фактори, вказує на рівень можливостей адапта-

ції пацієнта в суспільному середовищі через прояв стану неспокою [2].

Нами було проведено зіставлення клінічних проявів захворювання з рівнем РТ. Виявлено корелятивну залежність між рівнем РТ і рівнем САТ (r= 512, p=0,006), рівнем РТ і порушенням сну (r=327, p=0,004), рівнем РТ і задишкою (r= 323, p=0,004). На підставі визначення зв'язків між рівнем РТ і клінічними проявами коморбідної патології - АГ у поєднанні з ХОЗЛ у хворих похилого віку, дозволило, на нашу думку, рекомендувати включати до комплексної терапії - препарату мебікар, який знімає або послаблює тривогу, відчуття занепокоєння, внутрішнє емоційне напруження.

Таким чином, застосування комплексної терапії із застосуванням комбінованого препарату Діфорс 160 1раз на добу та мебікар 300мг по 1 таблетці 2 рази на день у хворих похилого віку з коморбідною патологією – на АГ і ХОЗЛ, сприяє зменшенню тривожних проявів

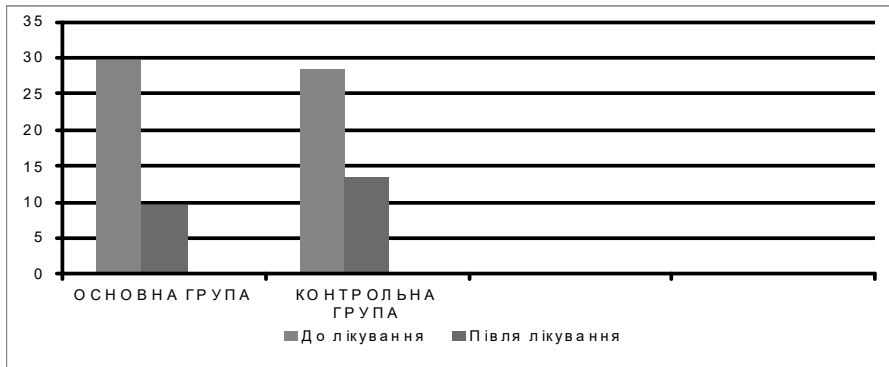


і усуненню клінічних симптомів в коротші терміни, підвищує ефективність терапії.

Аналіз показників гемодинаміки через 4 тижні після проведеної терапії, свідчив про покращення скоротливості міокарда лівого шлуночка серця у всіх хворих. Однак, у пацієнтів основної групи, відмічено зростання ФВ на 7,9% (з  $49,2 \pm 0,75\%$  до  $53,1 \pm 1,1\%$ ) ( $P < 0,05$ ), тоді як у хворих контрольної групи, які отримували стандартну терапію, ФВ зросла на 5,1% з ( $50,12 \pm 1,3\%$  до  $52,7 \pm 1,22\%$ ) ( $P > 0,05$ ). Можна припустити, що комплексна терапія з призначенням препарату Діфорс

сприяє більш суттєвому зниженню тиску в легеневій артерії, про що свідчить вірогідне збільшення ФВ та зменшення задишки у порівнянні з хворими контрольної групи [5].

При визначенні ЯЖ у хворих похилого віку з коморбідною патологією - ХОЗЛ і АГ за допомогою САТ – Тесту, було продемонстровано достовірне покращення показників ЯЖ, однак більш суттєвими виявлені зміни у хворих основної групи. Отримані результати подано на мал. 3



Мал. 3. Показники САТ-тесту (в балах) у хворих основної і контрольної групи під впливом терапії

За результатами аналізу даних свідчить, що після проведеного лікування сумарний показник САТ-тесту у хворих основної групи покращився на 71,5 %, тоді як у хворих контрольної - на 49,6% ( $P < 0,05$ ). Таким чином, комплексне лікування хворих похилого віку на АГ і ХОЗЛ із застосуванням комбінованого препарату Діфорс та анкіолітика - мекікару сприяло покращенню якості життя пацієнтів.

### Висновки

Комплексна терапія хворих похилого віку на коморбідну патологію - АГ і ХОЗЛ фіксованим комбінованим препаратом Діфорс у поєднанні з анкіолітичним засобом - мекікаром, на фоні базисного лікування, сприяє більш швидкому усуненню основних клінічних проявів та тривожних розладів при цій констеляції захворювань, забезпечує оптимальну прихильність пацієнтів до постійного медикаментозного контролю АТ, сприяє підвищенню ефективності гіпотензивної терапії, покращує якість життя пацієнтів.

### Література

1. Актуальні питання геронтології та гериатрії в практиці сімейного лікаря / За ред. академіка НАМН України, професора Ю. В. Вороненка, професора О. Г. Шекери, професора Л. А. Стаднюка. // Навчальний посібник. Київ . – 2015р. – 378с.

2. Матвієць Л.Г. Вплив гіпертонічної хвороби на нервово-психічний стан пацієнтів літнього та старечого віку // Артеріальна гіпертензія. - 2014. - N1(33) - С.24-29.
3. Наказ МОЗ України від 24.05.2012р. №384. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я 27.06.2013р. N555. Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.
5. Настрога Т.В. Оптимізація лікування коморбідної патології – артеріальної гіпертензії у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень в практиці сімейного лікаря. // Сімейна медицина . – 2015р. - №3(59) – С 95-98.
6. Тодоріко Л.Д. Хронічне обструктивне захворювання легень при ішемічній хворобі серця та артеріальній гіпертензії // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013.- №1 (12). - С. 102-108.
7. Allemann Y., Fraile B., Lambert M., Barbier M., Ferber P., Izzo J.L. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich), - 2008 – Vol.10(3). – P. - 185–194.

## ENGLISH VERSION: FEATURES OF THERAPY OF ELDERLY PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY – ARTERIAL HYPERTENSION WITH CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE\*

Nastroga T.V.

Higher educational establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*The paper presents the experience of the treatment of patients with hypertension and COPD fixed by combined drug difors that contributes to the probable improving of life quality of patients in compaison with the combined basic therapy and drugs valsartan and amlodipine. This helps to reduce the duration of treatment, improves the life quality of patients.*

**Keywords:** hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, valsartan, amlodipine, difors.

### Introduction

Population aging has become the leading demographic feature of Ukraine. The population of 60 years old and older is 20.3% [1]. For older patients, high comorbid cardiovascular and bronchopulmonary pathology, in particular, is associated with ischemic heart disease and arterial hypertension [6]. The combination of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with coronary artery disease (IHD) and arterial hypertension (AG) varies from 6.8 to 72.3%, according to various authors, and raises a number of problems regarding the tactics of treatment and treatment of such of patients, both in pulmonology and in cardiology [2,6].

Analysis of literary sources suggests that comorbidity of COPD and AG occurs in 35% of cases, COPD in constellation with concomitant coronary artery disease reaches 62% in the structure of the morbidity of older age groups [6]. Treatment of hypertonic disease (GC) in the elderly with the presence of multiple accompanying pathology of the internal organs, often does not achieve the desired results, reduces the quality of their lives and remains an actual problem [1, 2]. It should be borne in mind that prior to the choice of drugs for the treatment of patients with hypertension and concomitant COPD, careful consideration should be given, since some antihypertensive agents are unwanted in patients suffering from COPD. Treatment of patients with existing risk factors, according to the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 24.05.2012 №384 "Arterial hypertension", it is necessary to start immediately not from monotherapy, but from a combination of several drugs [3]. The use of fixed combinations of drugs helps to simplify the treatment regimen and enhance the patient's commitment [5]. In recent years, antagonists of angiotensin II receptor antagonists (APA) and calcium antagonists have been successfully used [3,7]. According to such criteria, in our opinion, the drug is a combination antihypertensive drug difors (valsartan / amlodipine) [5], which simultaneously acts on various parts of the pathogenesis of hypertension (GC).

However, it should be mentioned that in patients of the elderly, one of the risk factors of complications is the psychosocial stressful influence of external factors. In addition, the long course of the disease in the elderly, lack of treatment efficiency, promote the development of high levels of anxiety. Anxiety is characterized by a

feeling of anxiety, nervousness, tension, a sense of danger, which is accompanied by activation of the autonomic nervous system. According to researchers, in patients with arterial hypertension, the incidence of anxiety disorders was 1.5 times higher than in subjects with normal arterial pressure [1]. Therefore, in the complex treatment of such patients, it is advisable to use drugs that have a tranquilizing effect, reduce the sense of anxiety. In clinical practice, the drug mebicar (adaptol), which has moderate tranquilizing (anxiolytic) activity, removes or weakens a sense of anxiety, anxiety, fear, internal emotional stress and irritation, is used to eliminate asthenovegetative syndrome.

The aim of the study. To increase the quality of life of the elderly patients with a combined pathology of hypertension and COPD due to the use of a combination antihypertensive drug difors and a mebikar (adaptol) on the background of basic therapy.

### Materials and methods

Under our supervision, there were 60 patients of the elderly in the second stage of hypertension. in combination with COPD II st., gr. B in the stage non-infectious exacerbation of LNI II. The average age of patients was  $69.6 \pm 2.3$  years. Period of observation was 4 weeks. The diagnosis was verified on the basis of physical examination data, general-clinical laboratory-instrumental (X-ray of OGK, spirometry, bronchodilator test, ECG, ECOX). All patients were monitored for systolic (SAP) and diastolic blood pressure (DAP).

The diagnosis of COPD was made in accordance with the order of the Ministry of Health 27.06.2013. N555 [4]. The effect of COPD on quality of life (QOL) was assessed using the SAT - test [2.5]. The psychological state of the elderly with comorbid pathology - in hypertension and COPD was evaluated using the questionnaire - Ch.D. Spielberger - Yu.L. Hanina When interpreting test results, the following ratings are used: less than 30 points - low anxiety; 31-45 points - moderate anxiety; 46 or more points - high anxiety.

The probability of the results obtained was determined using the t-criterion of Student's reliability. Differences were considered probable in the usual in medicalbiological studies of the probability of error  $P < 0.05$ . For semi-quantitative and qualitative indicators, the frequency tables were constructed and the non-parametric U Mann-Whitney criterion was calculated as a

\* To cite this English version: Nastroga T.V. Optimization of treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease for a family doctor's practice // *Problemy ekologii ta medytsyny*. - 2017. - Vol 21, № 1-2. - P. 18–21.

nonparametric analogue of the Student t-criterion. Patients were divided into two groups: the first - control (n = 30) - prescribed antihypertensive therapy - valsartan 160 mg in the morning and amlodipine 5 mg in the evening as well as mucolytics, inhaled bronchodilator and anti-inflammatory therapy, statins, antiplatelet agents. In the second group, the main (n = 30) antihypertensive therapy was prescribed a fixed dose of Difors 160 containing one tablet (valsartan 160 mg / amlodipine 5 mg) 1 times a day, as well as in addition to therapy, for the treatment of anxiety disorders - anxiolytic Mycobacterium 300 mg per 1 tablet 2 times a day. Groups of patients were comparable by age and sex, as well as the degree of respiratory failure. The observation period was 1 month.

**Results and discussion**

The main complaint of elderly patients with comorbid pathology - in hypertension and COPD there was a headache - in 60 patients (100%), periodic cough in the morning with sputum withdrawal in small numbers - in 55

patients (91.6%), dyspnea at walking - 53 (89.2%) patients, restlessness at 7 (10.8)%, dizziness - in 41 (68%) patients, ear crying - 38 (64%), bad sleep -58 (96%). Indicators of the function of external respiration in elderly patients with hypertension in combination with COPD that were included in the study showed an IV degree of ventilation in obstructive type (FEV1 (forced expiratory volume) -  $59.5 \pm 2.2\%$ , modified Tiffon index -  $49.3 \pm 2.45\%$ ).

After the therapy, positive clinical dynamics was observed in patients of both groups, but significant differences were noted in terms of regression of the main symptoms of the disease. Thus, the average terms for the disappearance of headache in patients with the main group -  $4.1 \pm 0.61$  days, while in patients with control group  $5.4 \pm 0.48$  days ( $P < 0.05$ ); shortness of breath -  $4.12 \pm 0.44$  days and  $5.3 \pm 0.36$  ( $P < 0,05$ ); Sleep normalization is  $3.4 \pm 0.33$  and  $5.12 \pm 0.41$  days ( $P < 0.05$ ). The results obtained are presented in Fig. 1.

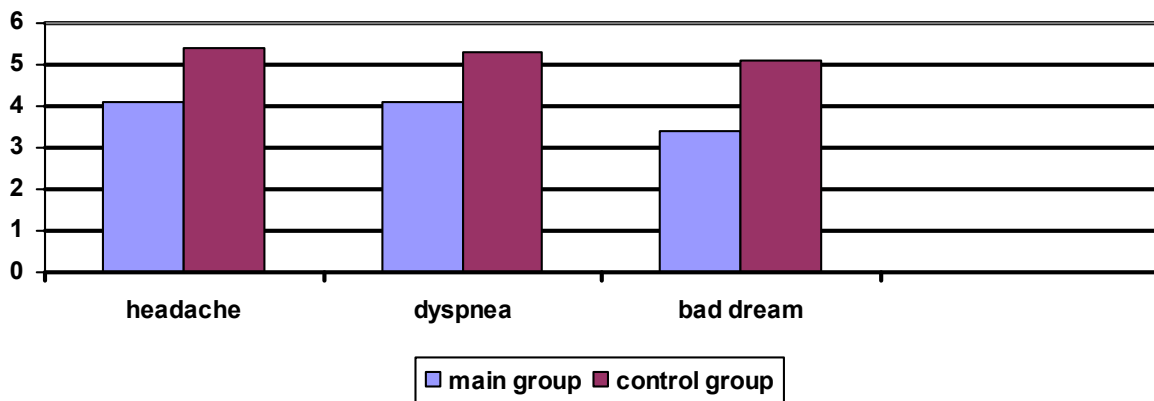


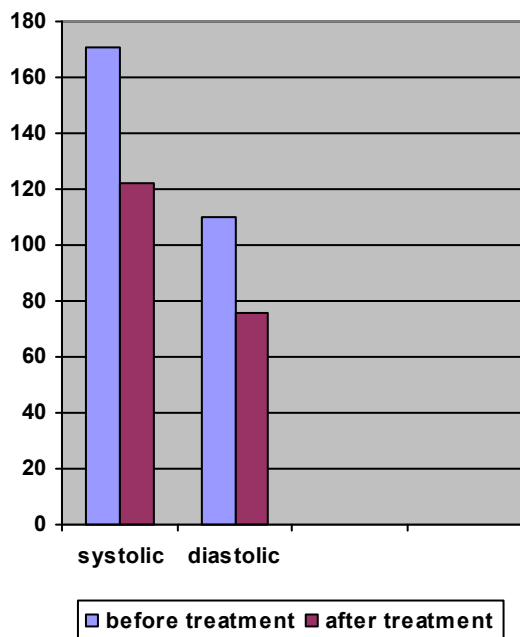
Fig. 1. The terms of the disappearance of the main clinical symptoms in elderly patients with arterial hypertension and COPD

Analysis of indicators of the function of external respiration suggests that after treatment in patients of both groups marked not a significant improvement in bronchial passability. Thus, FEV1 before treatment in patients with the main group -  $59.2 \pm 1.1$ , after treatment -  $61.4 \pm 1.7$  ( $P > 0,05$ ); in patients in the control group, the respective indices were  $59.3 \pm 2.11\%$  and  $60.2 \pm 2.14\%$ ,  $P > 0.05$ .

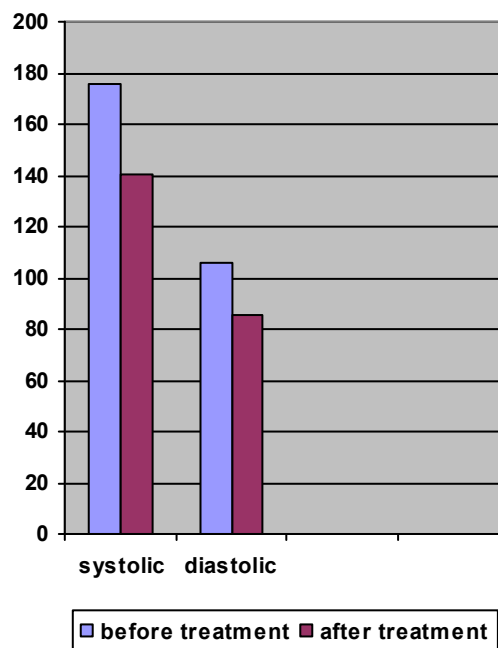
The obtained results indicate that the complex treatment of elderly patients with a comorbid pathology in hypertension and COPD with the appointment of a combined diphtheria drug and tranquilizer of the mebikar promotes a more rapid regression of the main symptoms in this constellation of diseases.

After a comprehensive therapy in elderly patients with COPD with concomitant COPD, a significant decrease in

systolic blood pressure (SAP) and diastolic blood pressure (DAP) was observed. However, a more significant decrease was observed in patients receiving complex therapy. Thus, in patients with the main group under the influence of therapy SAT decreased by 22.8% ( $P < 0,05$ ), DAP - by 19.7% ( $P < 0,05$ ). Then, as in patients in the control group, SAT decreased by 17.8% ( $P < 0.05$ ), DAP - by 12.8% ( $P < 0.05$ ). Thus, complex therapy with the use of a fixed combination diphtheria and tranquilizer of the mebirk in patients of the elderly is more effective as evidenced by a more significant reduction in blood pressure in patients with the main group. The results are shown in Fig. 2.



main group



control group

Thus, the complex therapy of elderly patients with hypertension with concomitant COPD with the use of diaphers and mebacillus drugs is more effective, contributes to increasing the compliance of therapy - the optimal attachment of patients to continuous pharmacological control of blood pressure, In studying the psychological state of elderly patients with comorbid

pathology - on hypertension and COPD with the help of a questionnaire - Ch.D. Spielberger - Yu.L. Hanina, high level of reactive anxiety was noted in 52% of patients, moderate level of RT - at 48%. The average indicators of reactive and personality anxiety in the treatment of patients in the main and control group are presented in Table 1

Table 1. Dynamics of indicators of reactive and personal anxiety in the process of treatment in patients with the main and control group

Group of patients	Reactive anxiety		Personality anxiety	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
control (n = 35)	44,7±2,6	37,4±3,1*	36,5±3,12	33,9±2,63
the main thing (n = 35)	45,3±3,4	33,6±2,9*	38,3±3,42	34,5±2,9

\* (P<0,05) – the reliability is significant between the indicators before and after the treatment.

From the data obtained, it is evident that under the influence of therapy there was a marked decrease in the level of reactive anxiety in the group of patients receiving complex therapy with the use of diormos preparations in combination with a mebiker. Thus, the average level of RT in patients with the main group before treatment was 44.7 ± 2.6 points, after treatment - 37.4 ± 2.6 (P <0.05). Patients in the control group before treatment received 45.3 ± 3.4 points, after treatment 33.6 ± 2.9 (P <0.05). Significant changes in the level of personal anxiety under the influence of therapy in patients with the main and control groups have not been noted. The obtained data testify that reactive anxiety is a very mobile feature and at normalization of a somatic state of a patient is characterized by a reversal, which coincides with the opinion of the authors [2]. While personal anxiety, as a personality property, is a more permanent category, determined by the type of higher nervous activity, temperament and acquired strategies for responding to external factors, points to the level of possibilities for patient adaptation in the social environment through the manifestation of anxiety [2].

We compared the clinical manifestations of the disease with the level of RT. The correlation between the level of RT and the level of SAT (r = 512, p = 0.006), the level of RT and sleep disturbance (r = 327, p = 0.004), level of RT and shortness of breath (r = 323, p = 0.004) was revealed. Based on the definition of the relationship between the level of RT and the clinical manifestations of comorbidity - AG in combination with COPD in the elderly, we, in our opinion, recommended to include in the complex therapy - a medication, which removes or alleviates anxiety, anxiety, internal emotional stress.

Thus, the use of complex therapy with the use of the combined preparation Difors 160 1 times a day and mebirum 300 mg per 1 tablet 2 times a day in patients with elderly age with a comorbid pathology - on hypertension and COPD, helps to reduce the disturbing manifestations and eliminate clinical symptoms in a shorter time, increases the effectiveness of therapy. The analysis of hemodynamic indices 4 weeks after the treatment showed improvement in myocardial contractility of the left ventricle in all patients. However, in patients of the main group, the growth of PV was noted at 7.9% (from 49.2 ± 0.75% to 53.1 ± 1.1%) (P<0.05), whereas in

patients with control group, who received standard therapy, the EF increased by 5.1% ( $50.12 \pm 1.3\%$  to  $52.7 \pm 1.22\%$ ) ( $P > 0.05$ ). It can be assumed that the complex therapy with the appointment of the drug Difors contributes to a more significant reduction in pressure in the pulmonary artery, as evidenced by a possible increase in PV and reduction of shortness of breath compared with patients in the control group [5].

In the determination of UL in elderly patients with comorbid pathology - COPD and AG with the help of SAP - Test, a significant improvement was observed in QOL, but more significant changes were observed in patients with the main group. The results obtained are shown in Fig. 3

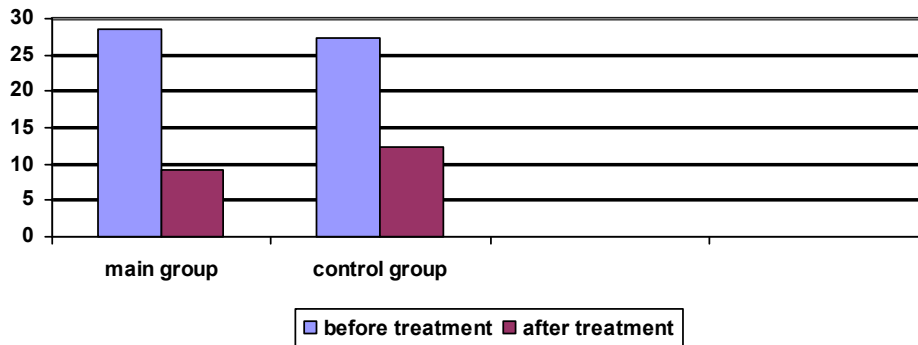


Fig. 3. Indicators of the SAP test (in balls) in patients with primary and control groups under the influence of therapy

According to the results of the data analysis, after the treatment, the total score of the SAT test in patients with the main group improved by 71.5%, while in patients with control - by 49.6% ( $P < 0.05$ ). Thus, the comprehensive treatment of elderly patients with hypertension and COPD with the use of the combined Difors drug and anxiolytics-mebikar contributed to improving the quality of life of patients.

Conclusions Integrated therapy of the elderly on the comorbid pathology - AG and COPD with the fixed combination drug Difors in combination with anxiolytic means - a mebikar against the background of basic treatment, promotes a more rapid elimination of the main clinical manifestations and anxiety disorders in this constellation of diseases, provides optimum patient commitment to permanent medical control of blood pressure, promotes increase of efficiency of antihypertensive therapy, improves quality of life.

### References

- Actual questions of gerontology and geriatrics in the practice of family physician / Ed. Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor Yu. V. Voronenko, Professor O. G. Shekeri, Professor L. A. Starduk //Textbook.Kiev-2015-378s.
- Matvienk L.G. Influence of hypertonic disease on the nervous and psychological state of patients of the elderly

- and the elderly // Arterial hypertension. - 2014 - N1 (33)-p.24-29.
- Order of the Ministry of Health of Ukraine dated May 24, 2012 No. 384. Unified clinical protocol for medical care with arterial hypertension. On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents on Standardization of Medical Assistance in Arterial Hypertension.
- Order of the Ministry of Health 27.06.2013. N555 Chronic obstructive pulmonary disease. Adapted clinical guideline based on evidence.
- Seth T.V. Optimization of the treatment of comorbid pathology - arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease in the practice of a family doctor. // Family medicine. - 2015 - No. 3 (59) - From 95-98.
- Todorico L.D. Chronic obstructive pulmonary disease with coronary heart disease and arterial hypertension // Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection.-2013.- №1(12).-P.102-108.
- Allemann Y., Fraile B., Lambert M., Barbier M., Ferber P., Izzo J.L. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: The Exforge in Failure After Single Therapy (EX-FAST) study // J. Clin. Hypertens (Greenwich) – 2008. – Vol. 10 (3). – P. 185-194.

Матеріал надійшов до редакції 28.04.2017

© Popova T.M.  
UDC 615.07:612.64: 504.054

## THE EFFECTS OF LAPROL-604 EXPOSURE OF PREGNANT RATS ON THE KIDNEYS OF THEIR PROGENY\*

Popova T.M.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

*The production of surfactants has been regarded as an important indicator of high-tech chemical technology industry all over the countries. It has become the world's chemical industry competitive focus. There is no doubt that the expanding of surfactants application field leads to the increase of its consumption. Eventually, the harm to the environment will be more serious. Therefore, the researches of affects of surfactants on living organisms are very important. The aim of this study was to study the influence of Laprol-604 on enzymatic system of kidney. Kidney's peculiarities of rat pups were analyzed. Laprol-604 was introduced during pregnancy of Wistar rats. It has been found that there is a statistically significant disturbance of metabolic parameters of kidneys. The exposure to Laprol-604 to pregnant rats led to the appearance of kidney-specific enzyme such as L-arginine: glycine amidinotransferase in blood serum of the offsprings. While the activities of alanine aminotransferase and aldolase were increased, the activity of isocitrate dehydrogenase was decreased in the kidney homogenates of progeny. These changes may be associated with mitochondrial dysfunction that is evidenced by decreasing concentration of adenosine triphosphate. The concentration of proteins was reduced in the kidney homogenates. With the help of chemiluminescent method it was found that such biochemical changes occurred during the activation of free-radical oxidation. The findings revealed the appearance of damages in the kidneys followed by an accelerated rate of free-radical oxidation.*

**Keywords:** Laprol-604, surfactant, rat progeny, reproductive toxicity, gestation day, L-arginine: glycine amidinotransferase (AGAT).

*Виробництво поверхнево-активних речовин є важливим показником індустрії хімічних речовин у всіх країнах. Існує конкуренція серед держав в хімічній промисловості. Немає сумнівів в тому, що розширення сфери застосування поверхнево-активних речовин призводить до збільшення їх виробництва та споживання. Виникли серйозні ризики шкідливого впливу поверхнево-активних речовин на навколишнє середовище. Тому дослідження дії поверхнево-активних речовин на живі організми важливі на сьогоднішній день. Метою цього дослідження було вивчення впливу Laprol-604 на ферментативну систему нирок потомства щурів. Laprol-604 вводили вагітним щурам Wistar протягом 20 гестаційних днів. Виявлено статистично значуще порушення метаболічних параметрів у нирках потомства щурів. Введення Laprol-604 вагітним щурам призвело до появи у сироватці крові потомства специфічного для нирок ферменту, такого як L-аргінін: гліцин-амідінотрансферази. Активності аланінамінотрансферази та альдолази підвищувалися, у той час як рівень ізоцитратдегідрогенази знижувався в гомогенатах нирок потомства. Ці зміни можуть бути пов'язані з мітохондріальною дисфункцією, про що свідчить зниження вмісту аденозинтрифосфату. Концентрація білків була знижена в гомогенатах нирок. За допомогою хемілюмінесцентного методу встановлено, що такі біохімічні зміни відбулися під час активації вільнорадикального окислення. Отримані дані виявили появу пошкоджень в нирках з підвищенням швидкості вільнорадикального окислення.*

**Ключові слова:** Лапрол-604, поверхнево активна речовина, потомство щурів, репродуктивна токсичність, гестаційний день, L-аргінін: гліцин амідінотрансфераза.

### Introduction

The production of surfactants has been regarded as an important indicator of high-tech chemical technology industry all over the countries. It has become the world's chemical industry competitive focus [7, 11]. There is no doubt that the expanding of surfactants application field leads to the increase of consumption. Eventually, the harm to the environment will be more serious. Therefore, the researches of affects of surfactants on living organisms are very important.

There are very few published studies assessing the safety of surfactants during animal pregnancies, therefore, data from animal reproductive studies are valuable [3, 5, 12].

The kidney, due to certain anatomical and functional features such as high blood flow intensity, participation in the elimination of a large number of endogenous metabo-

lites and biotransformation products of xenobiotics from the body, is a vulnerable organ that is exposed to numerous chemical agents [8].

The present study was undertaken to see how prenatal Laprol-604 exposure affected the growth parameters in the kidney of rat offsprings.

### Materials and methods

All the procedures were performed at Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, according to Ukrainian and International guidelines for the use of animals in research (Law of Ukraine as of 21.02.2006 No. 3447-IV «On protection of animals from cruelty» // Supreme Council of Ukraine. 2006; 27:230 and European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [2].

Laprol-604 was provided from Science and Production Joint Stock Company "Sintez PAV" (Shebekino,

\* To cite this English version: Popova T.M. The effects of laprol-604 exposure of pregnant rats on the kidneys of their progeny // *Problemy ekologiy ta medytyny*. - 2017. - Vol 21, № 1-2. - P. 22-25.

Russian). Laprol-604 was reported to be 96% pure by the supplier. For all studies, Laprol-604 was diluted in deionized water and prepared fresh daily.

Forty pregnant Wistar rats (body weight, 180 ± 30 g at the beginning of the study) bred within a 4-h period in the afternoon and overnight. Those animals with spermatozoa in a vaginal smear were considered to be at gestation day (GD) 0. They were randomly divided into four groups (10 animals in each group). Laprol-604 was administered to 30 pregnant rats once daily by gavage at doses of 0.125; 1.25 and 12.5 mg/kg of body weight, respectively, the 1st; 2nd and 3rd group from GD 2 until GD 20. The 4th group (controls) consisted of 10 intact animals without Laprol-604 administration. Pregnant rats were monitored at hourly intervals, during the 22 GD and later. After parturition, 30 pups from each group of both genders were randomly chosen, weighed and euthanized by decapitation. Trunk blood was collected and serum samples were prepared and stored at -20°C. During the necropsy, both kidneys from each pup were dissected out and placed on blotting paper to make them free of surrounding fluid. The shape and colour of kidneys were observed. Detailed examination of external surface was performed. Each kidney was weighed on an electrical balance and weight was recorded. Relative Tissue Weight Index (RTWI) was calculated by the formula:

$$RTWI = \frac{\text{Average weight of kidney}}{\text{Average body weight}} \times 100$$

After that the kidneys were quickly frozen on dry ice and stored at -80°C for investigation. The activity of L-Arginine: glycine amidinotransferase (AGAT) was determined by uniform method with the help of spectrophotometer using the Sakaguchi test in serum of blood samples [9]. Separation of proteins and determination of molecular weight were performed by electrophoresis [6]. Isolation of mitochondria from kidney tissue was performed by the differential centrifugation method [4]. The mitochondrial NAD-isocitrate dehydrogenase (NAD-IDH) activity and adenosine triphosphate (ATP) content were determined by spectrophotometric method [6]. The activity of aminotransferases, the levels of total proteins, lipids in kidney homogenates were determined with the help of reagent kits of the firm "Filisit Diagnostika" (Dnipro, Ukraine). Aldolase activity was determined using the reagent kits "OlveX" (Russian Federation).

The chemiluminescence method was used to evaluate the free oxidation processes in kidney homogenates. Registration of the chemiluminescence (CML) was car-

ried out on a luminescent spectrometer LS 50 B "PERKIN ELMER" according to the methodologies developed and proposed by A.V. Artyunyan and co-authors [1]. Spontaneous and Fe<sup>2+</sup> - induced CML was determined by: S-sp - light-sum/ minute of spontaneous chemiluminescence, the maximum rate of flare (h) of induced CML, Sind-1 – the light-sum/ 2 minutes Fe<sup>2+</sup> -induced CML. The free radicals generation rate is correlated with S-sp – light-sum/ minute of spontaneous CML. The content of lipid hydroperoxides is confirmed by the maximum rate of flare (h) of induced CML. Sind-1 – the light sum/ 2 minutes Fe<sup>2+</sup>-induced CML is reflected by the intensity of peroxide radical's accumulation.

The kinetic of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-initiated CML was analyzed with the presence of luminol by parameters: S-lum – the light-sum/ 1 minute luminol-dependent CML - the emission maximum (H), Sind-2 – light-sum for 2 minutes of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced CML. S-lum – the light-sum/ minute luminol-dependent CML is directly dependent on the intensity of hydroxyl-radical production. Sind-2 – light-sum/ 2 minutes of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced CML is inversely proportional to the activity of the antioxidant defense system. The intensity of CML was calculated per 1 mg of wet kidney tissue and expressed in relative units [10].

Statistical analysis of the data was performed using GraphPad Prism 5. Student's t test was used to detect differences between independent groups of normally distributed variables; difference between groups was considered statistically significant at p<0.05.

### Results and discussion

Newborn rats were observed on the first postnatal day. Offsprings of all groups appeared normal. There was no gross malformation in any group. Laprol-604 administration led to the reduction of newborns' body weight in the experimental groups as compared with controls (p<0.05) (Table 1). The external kidney surfaces of pups in the control group were smooth and shiny. The colour of kidneys was whitish yellow. In the 1st and 2nd groups, the external kidney surfaces were smooth and glistening but sizes were decreased as compared to control group. In the 3rd group, kidneys were small and external surfaces were dim. The average kidney weights of newborn rats in the 1st and 2nd groups had tendency to decrease and the average kidney weight of pups in the 3rd group was significantly lower compared with controls. Relative tissue weight index (RTWI) of all groups is shown in Table 1.

Table 1  
Body weight, absolute and relative kidney weights of newborn rats (M±m)

Postnatal day	Groups of animals			
	Control group (n=30)	First group 0.125 mg/kg (n=30)	Second group 1.25 mg/kg (n=30)	Third group 12.5 mg/kg (n=30)
	Body weight (g)			
1	6.34±0.12	5.7±0.13	4.9±0.1*	4.7±0.1*
	Kidney weight (mg)			
1	55.2±2.6	49.3±2.2	45.4±2.4*	40.6±2.5*
	RTWI			
	0.88	0.86	0.93	0.86

Note. \* Significant differences (p < 0.05) from control values.

When mitochondria's renal tissue was studied, the isocitrate dehydrogenase activity decreased. At the same time, elevation of the aldolase activity was found in the newborn rat cells. This is explained by the decrease of

aerobic oxidation processes as well as the rise of glycolysis in the renal tissue. In this case, the cell energy was provided by glycolysis. Such changes may be associated with mitochondrial dysfunction. The ATP concentration

was reduced in the kidney tissue homogenates which, apparently, is due to a disturbance of the ATP synthesis in the mitochondria (Table 2).

The L-arginine: glycine amidinotransferase activity in the serum of newborn rats of the 3rd group (17.84±0.12) mmol/(s·L)\* appeared to reach the highest concentration compared with the 2nd (8.64±0.16) mmol/(s·L), 1st

groups (2.73±0.15) mmol/(s·L) and control group 0 mmol/(s·L). L-arginine: glycine amidinotransferase is a kidney-specific enzyme, which enters the bloodstream when nephrocytes are destroyed. Therefore, a significant increase in the activity of L-arginine is observed: glycine amidinotransferase in the blood indicates a disturbance of the kidney morpho-functional state.

Table 2  
Biochemical indices in kidney homogenates of newborn rats (M±m)

Index	Groups of animals			
	Control group (n=30)	First group 0.125 mg/kg (n=30)	Second group 1.25 mg/kg (n=30)	Third group 12.5 mg/kg (n=30)
Isocitrate dehydrogenase activity, μmol/(min/g protein)	33.46±2.22	31.14±2.66	30.25±2.37	25.60±2.32*
Aldolase, μmol/(min/g protein)	4.18±0.31	5.17±0.24	6.47±0.42*	7.44±0.38*
ATP, μmol/g tissue	1.86±0.11	1.25±0.16	0.96±0.08*	0.78±0.05*

Note. \* Significant differences (p < 0.05) from control values.

The exposure of Laprol-604 to pregnant rats led to increase the levels of aminotransferases in the kidney homogenates of progeny. Thus, activity of alanine aminotransferase (ALT, mmol/min/g protein) was 5.48±0.46 (controls), 6.44±0.68, 7.25±0.44\* and 9.62±0.84\* (1st, 2nd and 3rd group, respectively); activity of aspartate aminotransferase (AST, mmol/min/g protein) was 2.55±0.42 (controls), 3.12±0.76, 3.74±0.58 and 4.76±0.84 (1st, 2nd and 3rd group, respectively). The increase of activities ALT in groups of exposure to Laprol-604 may be associated with elevation of catabolism of proteins in renal cells. During the study reported here, there was a reduction in total protein level in kidney homogenates of Laprol-604 administration rats when compared to the control group. Thus, the total protein concentration (mg/g tissue) was determined 148.24±10.31 (controls), 140.55±14.11, 136.43±16.05, 124.22±10.38 (1st, 2nd and 3rd group, respectively).

The results of present research revealed that Laprol-604 induces disturbance in the function of kidney in rat pups whose mothers were exposed to Laprol-604 during pregnancy. Kidneys from experimental animals showed a dose-dependent decrease in weight as compared to their control. Decrease in weight was significantly marked in the 3rd group which was exposed to Laprol-604 in dose of 12.5 mg/kg during gestation. The decrease in weight can be explained by activation of oxidative stress in the renal tissue. It is known that nonionic surfactants catalyze

oxidative stress as activation of protein catabolism which is probably the reason for the decrease in protein content in kidney homogenates [8; 11; 12].

All these facts underline metabolic relations between mother and fetus during pregnancy.

Analysis of chemiluminescence indexes has been demonstrated in Table 3. The prenatal exposure to Laprol-604 led to increase of free radical oxidation (S-sp) processes intensity by 2,5, 4,2 and 5,3 times in the renal tissue of the 1st, 2nd and 3rd groups, respectively, compared with controls. The increase of the lipid hydroperoxides content has been registered, so the amplitude of h has been increased by 3,7, 5,4 and 6,1 times in the kidney of the 1st, 2nd and 3rd groups, respectively, compared with controls. While the formation of hydroperoxide radicals has been accelerated, the antiradical protection and resistance to peroxidation have been reduced.

Therefore, the prenatal exposure to Laprol-604 led to decompensated activation of free oxidation in the fetal kidney tissue. Probably, the biochemical disorders detected and reported here may be explained by the long-term free radical oxidative process which has damaged the fetal kidney tissue. The results of this study are consistent with those of the free radical nature of nephrotoxicity surfactants by direct exposure. At the same time, the nephrotoxic influence of Laprol-604 on fetal was detected for the first time. Similar facts were previously found in the study of the effects of Laprol-604 on the fetal liver.

Table 3  
The influence of Laprol-604 on chemiluminescence indices of kidney rat pups (M±m)

Index		Groups of animals			
		Control group (n=10)	First group 0.125 mg/kg (n=10)	Second group 1.25 mg/kg (n=10)	Third group 12.5 mg/kg (n=10)
S-sp		0.068±0.006	0.169±0.008*	0.287±0.025*	0.364±0.022*
Fe <sup>2+</sup> -induced CML	h	0.477±0.025	1.873±0.039*	2.566±0.132*	3.388±0.178*
	Sind-1	0.557±0.040	1.782±0.084*	2.340±0.149*	3.860±0.142*
luminol-dependent CML	H	0.634±0.030	1.326±0.080*	3.892±0.134*	5.682±0.287*
	Sind-2	1.295±0.051	2.274±0.248*	6.448±0.88*	8.186±0.616*

Note. \* Significant differences (p < 0.05) from control values.

### Conclusion

1. Laprol-604 administration decreased the body weight of rat pups. The adverse effect was dose-dependent.

2. The kidney-specific enzyme is the L-arginine: glycine amidinotransferase has appeared in serum of blood

rat pups exposed to Laprol-604. The level of L-arginine: glycine amidinotransferase was significantly higher in the blood serum of newborn rats of the 3rd group (17.84±0.12) mmol/(s·L)\* than those in the 2nd (8.64±0.16) mmol/(s·L) and the 1st groups (2.73±0.15) mmol/(s·L).



3 The adverse effect of Laprol-604 administration was determined as kidney weight reduced which was associated with biochemical disturbances, such as the reduction the isocitrate dehydrogenase activity, ATP content and total protein concentration; at the same time, the increasing aldolase and alanine aminotransferase activities were found.

4. Analysis of free radical oxidation showed that this state is accompanied by oxidative stress. Spontaneous and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced luminol-dependent chemiluminescence in kidney homogenates was 1.8-6.3-fold higher compared to the reference group. The increase in free radical oxidation in the 3rd group of rat pups was more pronounced than this process in the 2nd, 1st and control groups. Our results suggest that oxidative stress is induced by Laprol-604 and products of its transformation.

#### References

1. Artyunyan A.V. The Methods of the estimation free radical oxidations and antioxidations of the system of the organism / A.V Artyunyan, E.E. Dubinina, N.N. Zybina. Methodical rekomendacii. SPb.: Science. 2000: 198 p.
2. Council of Europe [France]. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 18.III.1986.
3. Christopher Lau, Effects of Perfluorooctanoic Acid Exposure during Pregnancy in the Mouse / Lau Christopher, Thibodeaux Julie R., Hanson Roger G. et al // Toxicological science. 2006. 90(2): 510-518.
4. Gross Vera S. Isolation of functional mitochondria from rat kidney and skeletal muscle without manual homogenization / Vera S. Gross, Heather K. Greenberg, Sergei V. Baranov et al. Anal Biochem. 2011. Nov 15; 418(2): 213-223.
5. Hinderliter PM, Mylchreest E, Gannon SA, et al (2005) Perfluorooctanoate: placental and lactational transport pharmacokinetics in rats. Toxicology 211: 139-148
6. Men'shikov V.V. Laboratornyye metody issledovaniya v klinike / V.V. Men'shikov. M.: Meditsina. 1987: 368 s.
7. Olkowska E., Ruman M., Kowalska A., Polkowska Z., Determination of surfactants in environmental samples. Part III. Non-ionic compounds: Ecological Chemistry and Engineering, 2013, S 20 (3): 449-461.
8. Ramesh C Gupta. Reproductive and Developmental Toxicology: Academic press ELSEVIER. 2011: 1223 p.
9. Tymoshenko O.P. Vyznachennya aktyvnosti transamidnazy v syrovatitsi krovi unifikovanyim metodom / O.P. Tymoshenko. Klinichna biokhimiya. Kyiv: Profesional. 2005: 261-263.
10. Vladimirov Y.A. Free radicals above-ground system. The Totals of the science and technology. / Y.A. Vladimirov, O.A. Azizova., A.I. Deev. Ser. Biofizika. M.: VINITI AN USSR. 1991: 147 p.
11. Yuan C.L. Study on characteristics and harm of surfactants / Yuan C.L., Xu Z.Z., Fan M.X. et al. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2014, 6(7): 2233-2237.
12. Zhukov V. Toxicologic and hygienic characteristics of P-373-2-20; P-5003-AC; P-294-2-35 polyols an prognosis of their potential danger to environment / Zhukov V., Telegin V., Zaytseva O. et al. Science Research. 2013, 1(2): 31-34.

*Матеріал надійшов до редакції 27.04.2017*

© Сорокіна О.Г., Попов М.М., Лядова Т.І.  
УДК 616.98-097-085.281.8:578.825.13]:575.174.015.3

## ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-28 НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ\*

Сорокіна О.Г., Попов М.М., Лядова Т.І.

Харківський державний університет імені В.Н.Каразіна, медичний факультет

Кафедра загальної та клінічної імунології та алергології,

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАН України» м.Харків, Україна

*Среди многочисленных факторов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему, особого внимания заслуживают вирусы семейства герпеса. В настоящее время вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) признан этиологическим агентом не только инфекционного мононуклеоза, синдрома лимфаденопатии, но и таких онкологических процессов, как назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, Т- и В-клеточные лимфомы у ВИЧ-инфицированных. Целью данной работы было изучение влияния полиморфизма гена IL-28B на эффективность противовирусной терапии у пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией. Нами было обследовано 92 пациента с хроническими формами ВЭБ-инфекции: 38 пациентов (41,3 %) были с генотипом CC (локус rs12979860 IL-28B); 32 пациента (34,7 %) с генотипом CT; 22 пациента (23,9 %) с генотипом TT. В результате проведенной работы было выявлено, что у больных хронической ВЭБ-инфекцией с генотипом CC и CT достоверно чаще отмечается высокая эффективность противовирусной терапии. С учетом высокой эффективности применения вальсацикловира в указанных группах пациентов целесообразно и в дальнейшем рекомендовать пациентам придерживаться используемой схемы лечения. У пациентов с генотипом TT в большинстве случаев отмечалась низкая эффективность противовирусной терапии и можно предположить, что для повышения эффективности терапии у таких пациентов необходимо дополнить используемую схему лечения иммуномодулирующими препаратами.*

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, противовирусная терапия, генотип, интерлейкин-28, полиморфизм генов.

У наш час інфекційні захворювання займають домінуюче місце серед патологій людини та як прогнозують експерти ВООЗ, роль інфекції в структурі загальної захворюваності з кожним роком буде зростати. [1, 4, 11, 15, 17]. Століття, в якому ми живемо, вважається століттям опортуністичних інфекцій завдяки зростаючому впливу несприятливих факторів навколишнього середовища на організм та, перш за все, на імунну систему [2, 7, 8, 16]. Серед численних факторів, які безпосередньо впливають на імунну систему, на особливу увагу заслуговують віруси сімейства герпесу [3, 5, 10, 13, 14]. Досягнення лабораторної та, в першу чергу, молекулярної діагностики, підвищили ймовірність виявлення даної інфекції та свідчать про неухильне зростання числа інфікованих серед дорослого та дитячого населення [6, 12, 19]. Захворюваність на інфекційний мононуклеоз (ІМ) за останнє десятиліття збільшилася у 4 рази [20].

Нині вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) визнаний етіологічним агентом не тільки ІМ, синдрому ліфаденопатії, але й таких онкологічних процесів, як назофарингеальна карцинома, лімфома Беркитта, Т-і В-клітинні лімфоми у ВІЛ-інфікованих [17, 21].

До недавнього часу ІМ вважався захворюванням, яке має схильність до самообмежування, тому що основним клініко-патогенетичним проявом цієї інфекції був доброякісний лімфопроліферативний процес [18]. Однак нині вже є достатня кількість робіт, які висвіт-

люють питання імунопатології при ІМ, що змусило переглянути ставлення до цього захворювання, як до абсолютно доброякісного та довести можливість його затяжного та хронічного перебігу [14].

У наш час відомо, що IL-28A, IL-28B та IL-29, які також мають назву інтерферон-лямбда (INF-λ) 2,3 та 1 відповідно, відносяться до сімейства цитокінів 2 класу та являють собою нещодавно відкриту групу протівірусних цитокінів. INF-λ індукуює протівірусні, антипроліферативні, протипухлинні та імунні ефекти. У порівнянні з INF-α, білки сімейства INF-λ мають меншу протівірусну активність *in vitro* [21]. Існують роботи, в яких було продемонстровано, що INF-λ3 пригнічує вірусний гепатит С (ВГС) в залежності від дози і часу впливу, збільшує експресію генів стимульованих інтерфероном (ISGs, interferon stimulated genes) та підвищує протівірусну активність INF-α [20].

Ген IL-28B локалізований у хромосомі 19q13. Поруч з ним виявлені поліморфні локуси (rs12979860, rs8099917). Даний ген кодує білок INF-λ-3, який є лігандом цитокинового рецептора II класу. IL-28B запускає JAK (янус-кіназа) / STAT (signal transducer and activator of transcription) - сигнальний каскад, що передає інформацію від позаклітинних поліпептидних сигналів до промоторів генів-мішеней, блокуючи синтез вірусних білків [14].

Відмінності послідовності ДНК розміром з один нуклеотид у геномі представників одного виду або між го-

\* Цитування при атестації кадрів: Сорокіна О.Г., Попов М.М., Лядова Т.І. Вплив поліморфізму гена інтерлейкіну-28 на ефективність протівірусної терапії у пацієнтів з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією // Проблеми екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 1-2. – С. 26–29.

мологічними ділянками гомологічних хромосом називається одонуклеотидний поліморфізм (ОНП, від англійського Single nucleotide polymorphism, SNP). Ділянка ДНК у регуляторній області гену IL-28В, в якій відбувається заміна нуклеотиду цитозин (С) на тимін (Т), позначається як генетичний маркер rs12979860 (позначення ОПН за базою даних NCBI). Існують наступні можливі його генотипи: С/С, С/Т та Т/Т.

Нині вже є роботи, в яких розглядалась важлива роль білків INF- $\lambda$  для елімінації вірусного гепатиту С (ВГС), проте їх роль у перебігу хронічної ВЕБ-інфекції (ХВЕБ) до теперішнього часу не вивчалася. Також не до кінця вивченими залишаються питання терапії ІМ. Лікування пацієнтів з герпесвірусною інфекцією є непростим завданням. Причиною цього є складна стратегія паразитування, опортуністичні властивості патогенів, поліорганність уражень, наявність чисельних ускладнень та мультифакторна природа деяких порушень. Провідне місце серед етіотропного лікування пацієнтів з ХВЕБ займає противірусна терапія. Застосування ациклических аналогів гуанозіна при герпесвірусних інфекціях відповідає рівню доказовості А. Для лікування обстежуваних нами пацієнтів у якості противірусного препарату ми застосовували валацикловір. Цей препарат являє собою валіновий ефір ацикловіру, який під впливом кишкового і печінкового ферменту валацикловір-гідроксилази перетворюється в діючу речовину ацикловір. За рахунок модифікації молекули підвищується біодоступність препарату, яка є у 3-5 разів вищою, ніж у ацикловіру і становить 54-70%. Тому валацикловір можна застосовувати рідше (2-3 рази на добу), що робить терапію для хворого більш зручною. Препарат зазвичай добре переноситься, побічні явища відзначаються рідко [5, 7, 9, 18].

Мета дослідження. Метою даної роботи було вивчення впливу поліморфізму гена IL-28В на ефективність противірусної терапії у пацієнтів з ХВЕБ.

#### Матеріали і методи дослідження

Нами було обстежено 92 пацієнта з ХВЕБ, основними клінічними проявами в яких були різні імунопатологічні та імунодефіцитні стани. 38 пацієнтів (41,3%) були з генотипом СС (локус rs12979860 IL-28В) – вони увійшли у І групу спостереження; 32 пацієнта (34,7%) з генотипом СТ склали ІІ групу спостереження; 22 пацієнта (23,9%) з генотипом ТТ склали ІІІ групу спостереження. Вік пацієнтів становив від 19 до 65 років (середній вік 30 років  $\pm$  10,7 років), серед них жінки становили 63,0% (n = 58), чоловіки - 37,0% (n = 34).

Робота виконувалась на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та клінічних базах кафедри: Обласна клінічна інфекційна лікарня м Харкова і КЗОЗ «Міська поліклініка №6», а також на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАН України» з 2014р. по 2017 р. у рамках науково-дослідної теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних порушень у патогенезі та наслідки інфекційного процесу, викликаного герпесвірусами» (№ державної реєстрації №0112U005911).

Збір аналізів та їх технічне виконання проводили у клініко-діагностичній лабораторії Обласної клінічної інфекційної лікарні, частина аналізів виконувалась у лабораторії «Вирола». У процесі підтвердження діагнозу пацієнтам проводився загальний аналіз крові,

комплекс молекулярно-генетичних та серологічних досліджень.

Для визначення поліморфності генів використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та метод поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів (ПДРФ) у режимі «реального часу» на ампліфікаторі Rotor-Gene-3000 фірми Corbett Research та на детектуючому ампліфікаторі ДТ-96 фірми ДНК-технологія. Для визначення алельних варіацій гену IL-28В використовували комерційну тест-систему фірми «ДНК-технологія». Для детекції досліджуваних поліморфізмів проводили ампліфікацію певних ділянок відповідних генів.

Для визначення точкових мутацій SNP 39738787С> Т (rs12979860) гену ІЛ-28В використовували метод ПЛР та ПДРФ. У якості матеріалу для дослідження використовували ДНК, яку отримували з лейкоцитів за допомогою комерційних реагентів для виділення ДНК з клінічного матеріалу. Детекцію поліморфізму гена IL-28В (локус rs12979860) проводили методом ПЛР у режимі «реального часу» на детектуючих ампліфікаторі ДТ-96 фірми ДНК-технологія. Автоматична детекція результатів ампліфікації проводилась приладом ДП-96. ПЛР проводили в обсязі 35 мкл в розчині наступного складу: 20 мл розчину праймерів, 10 мкл суміші Таq-полімерази і буферу, а також 5 мкл ДНК.

Всі пацієнти у якості противірусної терапії отримували валацикловір у дозі 1000 мг 3 рази на добу протягом 14 днів, далі протягом 14 дні по 500 мг 3 рази на добу. Якщо повна елімінація до цього часу не настала, то пацієнтам рекомендували продовжити прийом валацикловіра у підтримуючих дозах (500 мг 1 р/добу.) на протязі 3-6 місяців. Після проведеного лікування у випадках, коли спостерігалася повна відсутність реплікативної активності ВЕБ як у крові, так і в слині, то ефективність противірусної терапії вважали високою (ВЕПВТ). Середньою ефективністю противірусної терапії (СЕПВТ) вважали тоді, коли реплікативна активність ВЕБ реєструвалась у слині та була відсутня у крові. Низькою ефективністю противірусної терапії (НЕПВТ) вважалася тоді, коли і у крові, і в слині продовжувала зберігатися реплікативна активність ВЕБ, але вона мала тенденцію до зниження.

Під час написання статті були дотримані міжнародні стандарти, рекомендовані комітетом публікаційної етики.

Обробка даних. Під час проведення статистичної обробки результатів дослідження використовувався пакет статистичних програм STATISTICA 10.0. Обробку результатів було проведено відповідно до рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних. Для кожного варіаційного ряду було розраховано середнє арифметичне (М), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ) і середня похибка середнього арифметичного (m). Оцінка ймовірності різниць середніх значень у порівнюваних групах (р) проводилася за допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t). Для проведення аналізу якісних даних використовувалися таблиці сполученості за критерієм Пірсона  $\chi^2$ . Критичний рівень статистичної значущості (р) дорівнював 0,05. Для визначення прогностичної значущості обчислюваних показників, які вивчалися, використовували аналіз Парето. Для виявлення кореляційних залежностей між певними показниками використовувалися коефіцієнт кореляції Пірсона (r) та ймовірність кореляції (p). Якщо r = 0, то кореляційний зв'язок вважали відсутнім; від 0,1 до  $\pm$  0,29 - слабким; від  $\pm$  0,3 до  $\pm$  0,69 - помірним (середнім); від  $\pm$  0,7 до  $\pm$  0,99 - вираженим (сильним),  $\pm$  1 - повним.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз результатів проведеної роботи дозволив виявити серед пацієнтів різних досліджуваних груп

статистично значущі відмінності у відповіді на проведеному противірусну терапію (табл. 1).

Табл. 1.

Порівняння ефективності противірусної терапії у пацієнтів з хронічною ВЕБ-інфекцією при різних генотипах IL-28

IL-28B rs12979860	Висока ефективність противірусної терапії		Середня ефективність противірусної терапії		Низька ефективність противірусної терапії		Рівень значущості
	п	(%)	п	(%)	п	(%)	
CC	23	60,5	11	29,0	4	14,3	0,001
CT	17	53,1	10	31,3	5	15,6	p>0,05
TT	7	31,8	6	27,3	9	40,9	p>0,05

Так у пацієнтів з генотипом CC (локус rs12979860 IL-28B) достовірно частіше відзначалася ВЕПВТ - в 60,5% випадків (23 пацієнта), що проявлялося стрімким поліпшенням самопочуття і зникненням скарг; у даної групи пацієнтів спостерігалася повна реконвалесценція та наявність тільки капсидного (нуклеарного) антигену IgG, що свідчить про перенесену інфекцію. Також у даної групи пацієнтів при проведенні дослідження методом ПЛР у більшості випадків результати дослідження на ВЕБ у крові та в слині були негативними.

В 29% випадків (11 чол.) у пацієнтів з генотипом CC відзначалася СЕПВТ, скарги і симптоми захворювання йшли менш стрімко, ніж у пацієнтів з ВЕПВТ. У частини пацієнтів при дослідженні методом ПЛР ВЕБ виявляли в досить високій концентрації в слині, однак в крові вірус виявлявся не у всіх пацієнтів, що свідчило про низький рівень віремії, що не детектується у частини пацієнтів ампліфікаційною системою.

Достовірно рідше у пацієнтів з генотипом CC відзначалася НЕПВТ - 4 пацієнти (14,3%). У таких пацієнтів протягом тривалого часу зберігалися скарги та різноманітні симптоми захворювання; у крові виявлявся комплекс ранніх антигенів; за результатами лабораторного дослідження методом ПЛР найчастіше вдавалося виявити ВЕБ у високих концентраціях як у крові, так і в слині.

Серед пацієнтів з генотипом СТ ВЕПВТ відзначалася у 17 пацієнтів (53,1%), СЕПВТ у 10 пацієнтів (31,3%), а НЕПВТ - у 5 пацієнтів (15,5%).

Серед хворих з генотипом ТТ достовірно частіше зустрічався НЕПВТ - в 40,9% випадків, тоді як ВЕПВТ і СЕПВТ відзначався достовірно рідше - в 31,8% (7 пацієнтів) та 27,3% (6 пацієнтів) випадків відповідно.

**Висновки**

Серед хворих ХВЕБ з генотипом CC та СТ достовірно частіше відзначається ВЕПВТ. З урахуванням високої ефективності застосування валацікловіра у зазначених групах пацієнтів доцільно й надалі рекомендувати пацієнтам дотримуватися використовуваної схеми лікування. У пацієнтів з генотипом ТТ в більшості випадків відзначалась НЕПВТ тому можна припустити, що для підвищення ефективності терапії таких пацієнтів необхідно доповнити схему лікування, яку використовували під час дослідження, препаратами з імуномодулюючою дією.

**Перспективи подальших досліджень**

Наступним напрямком наших досліджень буде робота щодо оптимізації та підвищення ефективності противірусної терапії у пацієнтів з ХВЕБ в залежності від генотипу хворого.

**Література**

1. Возіанова Ж. І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж. І. Возіанова, А. І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 37-41.
2. Значение маркеров герпетических вирусов для оценки состояния здоровья детей / Н. Ю. Егорова, Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин и др. // Детские инфекции. - 2008. - № 2. - С. 16 - 21.
3. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа / Е. В. Новосад, О. В. Шамшева, Н. Д. Львов и др. // Детские инфекции. - 2008. №1. – С. 36-38.
4. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. - СПб.: СпецЛит, 2006. - 302 с.
5. Казмирчук В.Е. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // Український медичний часопис. - 2012. - № 5 (91). - С. 9-11.
6. Кельцев В. А. Функциональное состояние и взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у больных Эпштейн-Барр вирусным мононуклеозом / В.А. Кельцев, Л. И. Гребенкина, Е. В. Петрова // Детские инфекции. - 2005. - № 1.-С. 29-32.
7. Основы иммунологии Ярилин А.А. М.: Медицина, 1999. - 608с.
8. Фомин, В. В. О возможных механизмах гиперчувствительности немедленного типа при инфекционном мононуклеозе у детей / В. В. Фомин, Е. Е. Удилова // Урал. мед. журн. - 2007. - № 3. - С. 14 - 20.
9. Шестаков И.В. Современные подходы к лечению Эпштейн-Барр вирусной инфекции у взрослых / И.В. Шестаков, Н. Д. Юшук // Medical journal: Лечащий врач. – 2011. - №2. - 88 - 90 с.
10. Bagert B.A. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis // Curr. Neurol. Neurosci. Rep.- 2009.- №9.-p.405-410.
11. Chan C.W., Chiang A.K., Chan K.H., Lau A.S. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. Pediatr Infect Dis J. — 2003. - №22. - p.974-978.
12. EBV gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells / S. J. Molesworth, C. M. Lake, C. M. Borza // J. Virol. - 2000. - Vol. 274, № 14. - P. 6324 - 6332.
13. Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis / W. Li, B.A. Wu, Y.M. Zeng et al. // World J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 10, № 23. - P. 3409 -3413.
14. IL-29/IL-28A suppress HSV-1 infection of human NT2-N neurons. / Lin Zhou, Jieliang Li, Xu Wang, Li Ye, Wei Hou, Jie Ho, He Li // Journal of NeuroVirology – 2011, Vol. 17, Issue 3, pp 212–219
15. Immunological criteria for prescribing immunocorrecting drugs for infectious mononucleosis in children / G.F. Zheleznikova, V.V. Ivanova, A.S. Levina, etc. // Allergology and Immunology. - 2006. - No. 3. - С.
16. Lander E.S., et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. 2001;№ 409(6822):860-921
17. Marcello T. et al., Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. Gastroenterology. 2006 Dec; № 131(6). – P. 87–98.

18. Nielson textbook of pediatrics // R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson.- 2004.- №9.-p.2615-2619.
19. Nielsen, L. A mucapture immunoassay for detection of human herpesvirus-6 (HHV-6) IgM antibodies in human serum / L. Nielsen, B.F. Velsergaard // J. Clin. Virol. - 2002. - Vol. 25. - P. 145 - 154.
20. Rauch A. and coauthors. Genetic variation in IL28B is associated with Chronic Hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. Gastroenterology. – 2010. - №138 (4). – p.1338-1345.
21. Sheppard P. and coauthors, IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. Nature Immunoly, 2003; № 4 (1). – P. 63–68.

## ENGLISH VERSION: THE EFFECT OF THE POLYMORPHISM OF THE INTERLEUKIN-28 GENE ON THE EFFECTIVENESS OF THE ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION\*

Sorokina O.G., Popov M.M., Liadova T.I.

V.N. Karazin Kharkov National University, faculty of medicine  
Department of general and clinical immunology and allergology,  
Mechnikov Institute of microbiology and immunology, Kharkiv, Ukraine

*Among many factors that directly affect the immune system, herpes viruses deserve special attention. Currently, Epstein-Barr virus (VEB) is recognized as an etiological agent of not only infectious mononucleosis, lymphadenopathy syndrome, but also oncological processes such as nasopharyngeal carcinoma, Burkitt lymphoma, T- and B-cell lymphoma in HIV-infected people. The aim of this work was to study the effect of the polymorphism of the interleukin-28 gene on the effectiveness of the antiviral therapy in patients with chronic VEB-infection. We examined 92 patients with chronic forms of the VEB: 38 patients (41.3%) had genotypes CC (locus rs12979860 IL-28B); 32 patients (34.7%) with the CT genotype; 22 patients (23.9%) with the TT genotype. As a result of this work, it was found that in patients with chronic VEB-infection who had the genotype CC and CT, the high effectiveness of antiviral therapy is much more often noted. Given the high effectiveness of valacyclovir in these patient groups, it is advisable to further recommend patients to adhere to the treatment regimen used. In patients with the TT genotype, in most cases had low effectiveness of antiviral therapy and it is possible to think that to improve the effectiveness of therapy of such patients it is necessary to supplement the used treatment with immunomodulating medications.*

**Key words:** infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus infection, antiviral therapy, genotype, interleukin-28, gene polymorphism.

Currently, the infectious disease prevails in human pathology and, as WHO predicts, the role of infection in the structure of the overall morbidity will increase every year. [1, 4, 11, 15, 17]. The new century is a century of opportunistic infections, due to the growing influence of environmental factors on the body and, above all, on the immune system [2, 7, 8, 16]. Among the numerous factors that directly affect the immune system, the viruses of the herpes family deserve special attention [3, 5, 10, 13, 14]. The achievements of laboratory and, above all, molecular diagnostics have increased the probability of detection of this infection and indicate a steady increase in the number of infected adults and children [6, 12, 19]. The incidence of infectious mononucleosis (IM) over the past decade has increased 4-fold [20].

Epstein-Barr virus (VEB) is now recognized as an etiological agent not only for IM, lymphadenopathy syndrome, but also for oncological processes such as nasopharyngeal carcinoma, Burkitt's lymphoma, T- and B-cell lymphomas in HIV-infected patients [17, 21].

Until recently, IM was considered a self-limiting disease, as the development of a clinico-pathogenetic manifestation of this infection is a benign lymphoproliferative process [18]. However, at the moment there is already a sufficient number of works covering the issues of immunopathology in IM, which made it necessary to revise the attitude towards this disease as to an absolutely benign one and to prove the possibility of its protracted and chronic course [14].

It is now known that IL28A, IL-28B and IL-29, also called interferon-lambda (INF- $\lambda$ ) 2,3 and 1, respectively, belong to the family of class 2 cytokines and are a newly discovered group of antiviral cytokines. INF- $\lambda$  induces antiviral, antiproliferative, antitumor and immune effects. In comparison with INF- $\alpha$ , INF- $\lambda$  family proteins have less

antiviral activity in vitro [21]. There have been studies showing that INF- $\lambda$ 3 inhibits viral hepatitis C (HCV), depending on the dose and time of exposure, increases the expression of interferon-stimulated genes, and increases the antiviral activity of INF- $\alpha$  [20].

The IL-28B gene is localized in the chromosome 19q13. Polymorphic loci were found near it (rs12979860, rs8099917). This gene encodes the INF- $\lambda$ -3 protein, which is a class II cytokine receptor ligand. IL28B triggers JAK (signal transduction and activator of transcription), a signaling cascade that transmits information from extracellular polypeptide signals to target gene promoters, blocking the synthesis of viral proteins [14].

Single nucleotide polymorphism (SNP, from English Single nucleotide polymorphism, SNP) is a DNA sequence of one nucleotide in the genome of one species or between homologous regions of homologous chromosomes.

The region of DNA in the regulatory region of the IL28B gene in which the cytosine (C) nucleotide is replaced with thymine (T) is designated as the genetic marker rs12979860 (designation of the NCBI arrester). There are the following possible genotypes: C/C, C/T and T/T.

At present, there are already studies showing that INF- $\lambda$  proteins are important for the elimination of HCV, but their role in patients with chronic infection caused by the EBV has not been studied to date. Also, the issues of therapy of IM remain not fully understood. Treatment of patients with herpesvirus infection is a difficult task. The reason for this is a complex strategy of parasitism, opportunistic properties of pathogens, multiple organ failure, the presence of numerous complications and the multifactorial nature of some lesions. The leading place among etiotropic approaches in the treatment of patients

\* To cite this English version: Sorokina O.G., Popov M.M., Liadova T.I. The effect of the polymorphism of the interleukin-28 gene on the effectiveness of the antiviral therapy in patients with chronic Epstein-Barr virus infection // *Problemy ekologii ta medytsyny*. - 2017. - Vol 21, № 1-2. - P. 30-32.

with chronic VEB-infection (CEBV) is antiviral therapy. The use of acyclic guanosine analogues in herpes virus infections corresponds to the level of evidence A. For the treatment of the patients we examined, we chose valaciclovir as an antiviral drug. This drug is a valine ester of acyclovir. This so-called prodrug, which is converted into an active substance acyclovir under the influence of the intestinal and hepatic enzyme valacyclovir-hydroxylase. Due to the modification of the molecule, an increase in the bioavailability (bioavailability) of the drug is achieved, which is 3-5 times higher than that of acyclovir and is 54-70%. Therefore, valacyclovir can be used less often (2-3 times a day), which makes the therapy for the patient more convenient. The drug is usually well tolerated, side effects are rarely noted [5, 7, 9, 18].

**Aim.** The aim of this work was to study the effect of the polymorphism of the interleukin-28 gene on the effectiveness of the antiviral therapy in patients with CVEB.

### Materials and methods

We examined 92 patients with CVEB, the main clinical manifestations of which were various immunopathological and immunodeficiency states. 38 patients (41.3%) were with the CC genotype (IL-28B rs12979860) (they were included in the I observation group); 32 patients (34.7%) with CT genotype (they made up II group of observation); 22 patients (23.9%) with TT genotype (they made up the III group of observation). The age of the patients was 19 to 65 years (mean age 30 years  $\pm$  10.7 years), among them women made up 63.0% (n = 58), men - 37.0% (n = 34).

The work was performed at the Department of General and Clinical Immunology and Allergology of the Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkov National University and clinical bases of the Department of the Regional Clinical Infectious Hospital of Kharkiv and the Urban Polyclinic № 6, as well as on the basis of the Mechnikov Institute of microbiology and immunology in the period 2014-2017. in the framework of the research topic: "The study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and outcomes of the herpesvirus-infectious process", State Registration No. 0112U005911.

The analysis was taken and their technical performance was carried out in the clinical and diagnostic laboratory of the Regional Clinical Infectious Disease Hospital, part of the analyzes were performed in the laboratory of Virology. In the process of confirming the diagnosis, the patients underwent a general blood test, a complex of molecular genetic and serological studies.

To determine the polymorphism of the genes, the method of PLRF (polymorphism of the length of restriction fragments) and the real-time PCR method using the Rotor-Gene-3000 amplifier from Corbett Research and the DT-96 detecting amplifier of the DNA technology firm were used.

To determine the allelic variation of the IL28B gene, a commercial DNA-technology test system was used. To amplify the investigated polymorphisms, amplification of certain sections of the corresponding genes was carried out.

To detect point mutations of SNP 39738787C> T (rs12979860) of the IL-28B gene, the polymerase chain reaction and polymorphism of restriction fragment lengths were used. The material used for the study was DNA

obtained from leukocytes using commercial reagents for DNA isolation from the clinical material "Citolysin" by AmpliSens (Russia). Detection of polymorphism of the gene IL-28B rs12979860 was performed by real-time PCR on the detecting DT-96 amplifier of the DNA technology firm. Automatic detection of amplification results was performed by the DT-96 instrument. PCR was performed in a volume of 35  $\mu$ l in a solution of the following composition: 20  $\mu$ l primer solution, 10  $\mu$ l Taq polymerase and buffer mixture, and 5  $\mu$ l DNA.

All patients received valaciclovir 1000 mg 3 times a day for 14 days as an antiviral therapy, then 500 mg 3 times a day for 14 days. If complete elimination did not occur by this time, patients were recommended to continue taking valacyclovir in maintenance doses (500 mg 1 g / day.) for 3-6 months. After the treatment in cases where there was a complete lack of replicative activity of VEB in both blood and saliva, the effectiveness of antiviral therapy was considered high (HEAVT). The average effectiveness of antiviral therapy (AEAVT) was considered when the replicative activity of the VEB was recorded in the saliva and was absent in the blood. Low effectiveness of antiviral therapy (LEAVT) was considered when both the blood and saliva continued to maintain the replicative activity of VEB, but it tended to decrease.

When writing the article, the international standards recommended by the ethics committee were observed.

**Data processing.** Statistical processing of the results of the study was carried out using the STATISTICA 10.0 statistical software package. The processing of the results was carried out in accordance with the recommendations for the statistical processing of biomedical data. For each variational series, the arithmetic mean (M), the mean square deviation ( $\sigma$ ) and the mean error of the arithmetic mean (m) were calculated. The probability of the difference in the mean values in the compared groups (p) was estimated using the Student-Fisher test (t). To determine the predictive significance of the calculated indicators that were studied, the Pareto analysis was used. To determine the correlation dependencies between certain indicators, the Pearson correlation coefficient (r) and the correlation probability (p) were used. If  $r = 0$ , then there is no correlation relation; from 0,1 to  $\pm$  0,29 - weak; from  $\pm$  0,3 to  $\pm$  0,69 - moderate (average); from  $\pm$  0,7 to  $\pm$  0,99 - expressed (strong),  $\pm$  1 - full. For the analysis of qualitative data, we used the Pearson  $\chi^2$  conjugacy tables. The critical level of statistical significance (p) was 0.05.

### Results and discussion

An analysis of the results of the work performed revealed statistically significant differences in patients' adherence to antiviral therapy in the study groups (Table 1). Thus, in patients with the CC genotype (IL-28B rs12979860), the high efficacy of antiviral therapy (HEAVT) was significantly more frequent, in 60.5% of cases (23 patients), which was manifested by rapid improvement of well-being and disappearance of complaints; in this group of patients there was complete convalescence and the presence of only the capsid (nuclear) IgG antigen, which indicates the transferred infection. In this group of patients, in the majority of cases, the results of a study on VEB in the blood and saliva were negative in the case of a PCR study.

Table 1

Comparison of the effectiveness of the antiviral therapy in patients with chronic VEB-infection with different genotypes IL-28

IL-28B rs12979860	High efficacy of antiviral therapy		Average level of effectiveness of antiviral therapy		Low efficacy of antiviral therapy		Significance level, p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
CC	23	60,5	11	29,0	4	14,3	0,001
CT	17	53,1	10	31,3	5	15,6	p>0,05
TT	7	31,8	6	27,3	9	40,9	p>0,05

In 29% of cases (11 patients) - in patients with the CC genotype, the average level of effectiveness of antiviral therapy (AEAVT) was noted, complaints and symptoms of the disease went less rapidly than in patients with HEAVT. In some patients, a PCR test revealed a high level of EBV in the saliva, but the blood was not detected in all the patients, which indicates a low level of viremia, which is not detected in some patients by the amplification system."

Relatively less frequently in patients with the CC genotype, there was a low effectiveness of antiviral therapy (LEAVT) - 4 patients (14.3%); In such patients, complaints and symptoms of the disease persisted for a long time, a complex of early antigens was detected in the blood; as a result of a laboratory test using the PCR method, antibodies most often showed a high level in the blood and saliva. Patients with HEAVT genotype were registered in 17 patients (53.1%), AEAVT in 10 patients (31.3%), and LEAVT in 5 patients (15.5%)

In patients with the TT genotype, HEAVT was significantly more frequent in 40.9% of cases, whereas AEAVT and LEAVT were significantly less frequent in 31.8% (7 patients) and 27.3% (6 patients), respectively.

**Conclusions**

In patients with chronic VEB-infection who had the genotype of CC and CT, HEAVT is more reliably detected. Given the high effectiveness of valacyclovir in these patient groups, it is advisable to further recommend patients to adhere to the treatment regimen used. Patients with the TT genotype in most cases had LEAVT and it can be assumed that to improve the effectiveness of therapy of such patients it is necessary to supplement the used treatment with immunomodulating medications

**Prospects for further research**

The next direction of our research will be work on optimization and increasing the effectiveness of antiviral therapy in patients with CVEB, depending on the patient's genotype.

**Literature**

1. Vozianova Z.I. Infecciyniy mononecleos yak polietiologichne zahvoryuvannya / Z. I. Vozianova, A. I. Gley // Suchasni infekcii. - 2004. - № 2. - P. 37-41.
2. Znachenir markerov gerpticheskikh virusov dlya ocenki sostoyaniya zdorovya detey / N. Y. Egorova, F. S. Harlamova, V. F. Uchaykin i dr. //Detskir infekcii. - 2008. - № 2. - P. 16-21.
3. Infeccionniy mononukleoz, associirovaniy s virusom gerpsa 6 tipa / E. V. Novosad, O. V. Shamsheva, N. D. Lvov i dr. // Detskir infekcii. - 2008. - №1. - P. 36-38.
4. Isakov V.A. Gerpsevirusnie infekcii cheloveca: Rukovodstvo dlya vrachey / V. A. Isakov, E. I. Arhipova, D. V. Isakov. - SPb.: SpecLit. - 2006. - 302 p.

5. Kazimerchuk V B.E. Rekomendacii po lecheniyu gerpsevirusnih infekciy chelovec / V.E. Kazimerchuk, D. V. Malcev // Ukrainskiy medichniy chasopis. - 2012. - № 5 (91). - P. 9-11.
6. Kelcev V. A. Funkcionalnoe sostoyanie i vzaimosvyaz immunoj i endokrinnoy sistem u bolnih Epshteynf-Barr virusnim mononukleozom / V.A. Kelcev, L. I. Grebenkina, E. V. Petrova // Detskir infekcii. - 2005. - № 1. - P. 29-32.
7. Osnovi immunologii. Yarinil A.A. M.: Medicina, 1999. - 608p.
8. Fomin V. V. O vozmozhnih mehanizmah giperchuvstvitelnosti nemedlennogotipa pri infekcionnom mononukleoze u detey/ V. V. Fomin, E. E. Udilova // Ural. med. zhurnal. - 2007. - № 3. - P.14-20.
9. Shestakov I. V. Sovremennie podhodi k lecheniyu Epshteynf-Barr virusnoj infekcii u vzroslih / I. V. Shestakov, N. D. Yushuk // Medical journal: Lechashiy vrach. - 2011. - №2. - P.88-90 p.
10. Bagert B.A. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. - 2009. - №9. - P.405-410.
11. Chan C.W., Chiang A.K., Chan K.H., Lau A.S. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatr Infect Dis J.* - 2003. - №22. - P.974-978.
12. EBV gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells / S. J. Molesworth, C. M. Lake, C. M. Borza // *J. Virol.* - 2000. - Vol. 274. - № 14. - P. 6324-6332.
13. Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis / W. Li, B.A. Wu, Y.M. Zeng et al. // *World J. Gastroenterol.* - 2004. - Vol. 10, № 23. - P. 3409-3413.
14. IL-29/IL-28A suppress HSV-1 infection of human NT2-N neurons. / Lin Zhou, Jieliang Li, Xu Wang, Li Ye, Wei Hou, Jie Ho, He Li // *Journal of NeuroVirology* - 2011, Vol. 17, Issue 3, P.212-219.
15. Immunological criteria for prescribing immunocorrecting drugs for infectious mononucleosis in children / G.F. Zheleznikova, V.V. Ivanova, A.S. Levina, etc. // *Allergology and Immunology.* - 2006. - No. 3. - P.38-42.
16. Lander E.S., et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001. - № 409(6822). P.860-921
17. Marcello T. et al., Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology.* 2006 Dec; № 131(6). - P. 87-98.
18. Nielson textbook of pediatrics // R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson.- 2004. - №9. - P.2615-2619.
19. Nielsen, L. A mucapture immunoassay for detection of human herpesvirus-6 (HHV-6) IgM antibodies in human serum / L. Nielsen, B.F. Velstergaard // *J. Clin. Virol.* - 2002. - Vol. 25. - P.145-154.
20. Rauch A. and coauthors. Genetic variation in IL28B is associated with Chronic Hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology.* - 2010. - №138 (4). - p.1338-1345.
21. Sheppard P. and coauthors, IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nature Immunol.* 2003; № 4 (1). - P. 63-68.

Матеріал надійшов до редакції 10.05.2017



## СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ

© Макаренко В. Д.  
УДК 378.046.4:616-051:005

### САМОМЕНЕДЖМЕНТ - ВАЖЛИВА СКЛАДОВА УСПІШНОЇ РОБОТИ ЛІКАРЯ-ПЕДАГОГА\*

Макаренко В. Д.

Харківська медична академія післядипломної освіти

*Важнейшими аспектами в подготовке специалистов-медиков является формирование личности врача и его профессиональных знаний, навыков, умений. Эффективность обучения в значительной степени зависит от преподавателя, роль и функция которого многогранны. Владение искусством самоменеджмента позволяет преподавателям кафедры детских инфекционных болезней ХМАПО выполнять работу с меньшими затратами сил, активной мотивацией труда, способствует повышению квалификации, достижению профессиональных и жизненных целей кратчайшим путем.*

**Ключевые слова:** врач-педагог, профессионализм, самоменеджмент, саморазвитие, самосовершенствование.

Невід'ємною частиною розвитку усього суспільства є постійне удосконалення професійної підготовки фахівців. Цілеспрямоване формування особистості лікаря, турбота про його професійний та духовний зріст залишаються найважливішими аспектами в підготовці спеціалістів-медиків. Сучасна педагогіка під терміном «формування особистості» розуміє процес становлення людської індивідуальності під впливом цілеспрямованої педагогічної дії на пізнавальний процес. Сучасні наукові та практичні вимоги до навчання ставлять перед нами такі цілі:

- підвищення якості та професійного рівня навчання;
- використання сучасних наукових розробок і технологій як в учбовому процесі, так і в практичній лікарській діяльності.

В медичній освіті (в вузівській і післядипломній) передбачається реалізація двох задач:

- 1) навчити азам спеціальності, або розширити знання з питань діагностики та лікування;
- 2) виховати лікаря як духовно багату, чесну, милосердну людину, або сприяти культурному розвитку лікарів, що приїхали на підвищення кваліфікації.

Ефективність навчання, особливо в системі післядипломної освіти, в значній мірі залежить від викладача, роль й функція якого багатогранні. Він визначає цілі, задачі навчання, планує учбовий процес, забезпечує виконання плану і програми. При підготовці заняття викладач готує методичні матеріали, навчальні та учбові посібники, клінічну демонстрацію хворих за темою заняття та ін. Це сприяє отриманню та більш

глибокому засвоєнню знань, вмінь та навичок. Отже, викладач-медик повинен володіти всіма компонентами педагогічної майстерності: конструктивним, організаторським, комунікативним, а також високим професіоналізмом.

Вищезазначене потребує високої мобілізації сил, правильного розподілу особистого часу педагога [1, 3, 4]. Наразі, дуже сучасною є система управління (менеджмент) і як елемент його – самоменеджмент [5].

Мистецтво керувати собою, своїм часом, своєю життєдіяльністю, розвиватися й удосконалюватися – неповний перелік задач, які розглядає самоменеджмент. Головна мета самоменеджменту полягає у тому, щоб максимально використати особисті можливості, свідомо управляти плином свого життя (самовизначення) і переборювати зовнішні обставини, як на роботі, так і в особистому житті. Тобто, уміти перетворити ситуацію в певну кількість цілеспрямованих завдань і в певний час.

Постійний брак часу у лікаря-педагога, велика емоційна напруга (хворі діти, їх батьки), методична, “паперова” робота, спілкування з колегами, педагогічний процес, сім'я, питання побуту призводять до хронічної втоми, емоційного вигорання, що може негативно вплинути на успішне виконання службових обов'язків.

Для того, щоб управляти іншими (інтерни, лікарі-слухачі, колеги), необхідно спочатку навчитись керувати собою. Хто не навчиться керувати собою, той не зможе керувати іншими – говорить древня мудрість. Як можна добре розуміти інших, якщо не розумієш

\* Цитування при атестації кадрів: В. Д. Макаренко. Самоменеджмент - важлива складова успішної роботи лікаря-педагога // Проблеми екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 1-2. – С. 33–35.

себе. Тому, насамперед людина повинна пізнати саму себе. Самоменеджмент - це не лише оптимальне використання часу, але і робота над собою.

Процес самоменеджменту включає в себе 6 фаз [5]:

- 1) постановка цілей - аналіз і формування особистої мети;
- 2) планування - розробка планів, графіків і альтернативних варіантів своєї діяльності; складання плану на день за методом «Альпи»;
- 3) прийняття рішень за конкретними справами;
- 4) організація і реалізація – складання розпорядку дня і організація особистого трудового процесу з урахуванням власних біоритмів з метою реалізації поставлених завдань;
- 5) контроль-самоконтроль і контроль підсумків (при необхідності - коректування цілей);
- 6) інформація і комунікація – фаза, яка характерна в певній мірі всім функціям, так як і комунікація та обмін інформацією необхідні на всіх фазах самоменеджменту.

Володіння мистецтвом самоменеджменту дає такі переваги: виконання роботи з меншими затратами; краща організація праці без поспіху і стресів; більше задоволення від роботи, активна мотивація праці, підвищення кваліфікації; скорочення завантаженості роботою; зменшення помилок при виконанні своєї функції; досягнення професійних і життєвих цілей коротким шляхом. Основні методики самоменеджменту (метод «Альпи») [2]:

- 1) складання завдань дня;
- 2) оцінка тривалості кожного виду роботи;
- 3) резервування часу «про запас»;
- 4) прийняття рішень за пріоритетом;
- 5) наступний контроль, перенос незробленого.

Ефективне здійснення поставлених цілей і задач самоменеджменту потребує постійного високого індивідуального розвитку, збільшення творчого потенціалу [4, 6].

До саморозвитку спонукають такі стимули, як досягнення службової кар'єри, більш ефективне виконання поточної роботи, отримання більшого задоволення від життя. Результативність процесу самовдосконалення розглядається з точки зору мислення (наші ідеї, переконання, концепції, теорії), відчуття, готовності до дій (здібність, або нездібність діяти в залежності від ситуації). Якщо ми враховуємо не тільки особисті погляди, а й точку зору інших, готові їх вислухати, ставитись до них з повагою, навіть якщо не поділяємо їх переконань, то ми маємо здорове мислення. Для людини зі здоровим глуздом характерна здібність бачити деталі і одночасно мати уяву про ситуацію в цілому.

Вплив наших ідей і вчинків на інших людей призводить до формування системи персональних стандартів та моральних цінностей (філософських, релігійних, духовних) і наших відчуттів. Наявність у людини здорових почуттів свідчить про збалансованість особистості, розумової і фізичної діяльності, матеріальних та духовних інтересів. Самовдосконалення передбачає аналіз цих аспектів в житті людей і уникнення будь-яких дисбалансів. Для збалансованості особистості викладача важливою є рівновага чотирьох аспектів розвитку особистості: баланс між часом і зусиллями, затраченими на удосконалення нашого здоров'я, навичок, дій і особистого «Я».

Перший аспект розвитку особистості - фізичне здоров'я людини.

Другий аспект - навички, необхідність розвивати цілий ряд розумових і концептуальних здібностей: пам'ять, логічне мислення, знання, творчий підхід, інтуїція.

Третій аспект розвитку особистості - «здатність до дій» у реальному житті, що передбачає розвиток фізичних, технічних і професійних навичок.

При наявності психічного і фізичного здоров'я людина може розвивати свої навички, а за умов рішучості й уміння мотивувати ці навички, може перетворювати їх в дії. В результаті виникає усвідомлення себе як особи: «Добре, що я такий, який я є» - це четвертий етап розвитку людини.

Таким чином, поняття «самовдосконалення» передбачає зміцнення фізичного і психічного здоров'я, розвиток майстерності, мотивації, рішучості, усвідомлення свого «Я» та мети в житті, прийняття рішень за конкретними справами.

На прикладі співробітників кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти можна прослідкувати ефективність використання елементів самоменеджменту. Невеличкий колектив із п'яти викладачів справляється з педагогічним навантаженням, незважаючи на різний контингент слухачів (дитячі інфекціоністи, педіатри, сімейні лікарі, лікарі-інтерни та ін.); вміло застосовує сучасні методики (проблемні лекції, семінари із застосування смарт-системи тощо). Велике значення надається практичним заняттям біля ліжка хворого, що сприяє глибокому засвоєнню матеріалу, бо, як писав Конфуцій: «Те, що я чую, я забуваю, те, що я бачу, я пам'ятаю, а те, що я роблю, я розумію». Завдяки цьому лікарі знову і знову приїжджають на кафедру вдосконалювати свою кваліфікацію, що дозволяє щорічно виконувати план на сто відсотків. Крім того, лікарі-слухачі завжди успішно здають комп'ютерні та усні іспити.

Процес планування робочого часу, прийняття рішень за конкретними справами, контроль підсумків сприяють максимальній самореалізації співробітників:

- 1) кар'єрне зростання (після закінчення аспірантури, докторантури на кафедрі та захисту дисертації чотири фахівці працюють на посадах завідуючого відділення, лабораторії, кафедр);
- 2) активна наукова діяльність (четверо співробітників запланували докторські дисертації, двоє – захистили);
- 3) самовдосконалення (двоє співробітників кафедри отримали другу вищу освіту з педагогіки та менеджменту в охороні здоров'я);
- 4) професійне зростання (вища лікарська категорія у всіх співробітників);
- 5) активна реалізація фахового потенціалу (проводять масштабну консультативну діяльність не тільки на клінічній базі кафедри, але і за її межами (більше тисячі складних хворих щорічно);
- 6) плідна видавницька діяльність (за останні роки опубліковано дві монографії, національний підручник, сім посібників, п'ять методичних рекомендацій);
- 7) інтенсивна наукова-дослідницька робота (три патенти на винаходи та чотири заявки для отримання патентів на корисну модель);
- 8) фізична активність викладачів (участь у спортивних змаганнях, що організуються проф-

спілками медичних працівників, із посіданням призових місць);

9) антиеїджинговий ефект (відвідування басейну, тренажерних залів, що допомагає виглядати молодше фізичного віку).

Розвитку концептуальних здібностей сприяє вивчення іноземних мов. Позитивний емоційний фон завдяки відвідуванню театрів, концертів, екскурсійним поїздкам підвищує творчу наснагу і бажання працювати ще краще.

#### **Висновки**

1. Знання основ самоменеджменту сприяє раціональному використанню робочого часу з меншою затратою зусиль.

2. Застосування їх на практиці, підвищує творчий потенціал, фізичну активність і, у підсумку, викладацьку майстерність лікаря-педагога.

#### **Література**

1. Гупалов В. К. Управление рабочим временем. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Финансы и статистика, 1998.
2. Зайверт Л. Ваш час у ваших руках (поради діловим людям, як ефективно використовувати час). – М: Інтерексперт, 1995.
3. Касьянова О. М., Назаренко Г. І., Андрейко Я. В. та ін. Чинники підвищення ефективності педагогічної діяльності викладача системи післядипломної освіти.// Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2013. – №3 (11). – С. 23-75.
4. Комаров А. Г. и др. Современный менеджмент, теория и практика. – СПб: Питер, 2004. – 173 с.
5. Орликовський М. О., Осовська Г. В., Ткачук В. І. Самоменеджмент. Київ: Кондор, 2012.
6. Хвисьюк М. І., Парфьонова І. І., Мінак В. – 359 с.О., Сердюк О. І. Технологія менеджмента в охороні здоров'я. Харків, 2002. – 536 с.

## ENGLISH VERSION: SELF-MANAGEMENT AS AN IMPORTANT COMPONENT FOR THE SUCCESSFUL WORK OF A TEACHING DOCTOR\*

Makarenko V.D.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

*The most important aspect in training medical specialists is the development of future doctor's professional knowledge, skills, abilities. The effectiveness of training is largely dependent on the teacher's role, and this function is multifaceted. Mastering the art of self-management encourages teachers of the Department of Children's Infectious Diseases at Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education to conduct their work more efficiently, with active motivation for work, which promotes professional development, and enables to attain professional and life goals, taking a short cut.*

**Key words:** teaching doctor, proficiency, self-management, self-development, self-improvement.

An integral part of the development of the entire society is the constant improvement of professional training of specialists. Purposeful formation of the physician's personality, care for their professional and spiritual growth remains the most important aspects in the training of medical specialists. Under the term "personality formation" modern pedagogy understands the process of the formation of human individuality under the influence of purposeful pedagogical action on the cognitive process. Modern scientific and practical requirements for training set the following goals:

- improving the quality and professional level of education;
- use of modern scientific developments and technologies in the educational process and in practical medical activities.

In medical education (in university and postgraduate) two tasks are envisaged:

- 1) to teach the basics of a specialty or expand knowledge on diagnosis and treatment;
- 2) to educate the doctor as a spiritually rich, honest, merciful person, or promote the cultural development of doctors who have come to improve their skills.

The effectiveness of training, especially in the system of postgraduate education, largely depends on the teacher, whose role and functions are multifaceted. He defines the goals, objectives of the training, plans the educational process, ensures the implementation of the plan and program. In preparing the lesson, the lecturer prepares methodological materials, educational and training aids, a clinical demonstration of patients on the topic of classes, etc. This facilitates the acquisition and deeper assimilation of knowledge and skills. Thus, the medical lecturer should have all the components of pedagogical skill: constructive, organizational, communicative, and also high professionalism.

The abovementioned requires a high mobilization of forces, correct distribution of the lecturer's personal time [1, 3, 4]. Nowadays, there is a very modern management system and self-management is one of its integral elements [5].

The art of managing oneself, one's time, one's life activity, developing and improving oneself is an incomplete list of tasks which self-management considers. The main goal of self-management is to make maximum use of personal opportunities, consciously manage the course of one's life (self-determination) and overcome external circumstances both at work and in personal life. That is,

be able to turn the situation into a certain number of goal-oriented tasks and at a certain time.

The constant lack of time in the work of the teaching doctor, the great emotional tension (sick children, their parents), methodical, "paper" work, communication with colleagues, the pedagogical process, family and life issues lead to chronic fatigue, emotional burnout, which can negatively affect the successful performance of official duties.

In order to manage others (interns, doctor-listeners, colleagues), it is needed first to learn to control oneself. Who does not learn to control oneself, will not be able to control others – says the ancient wisdom. How can you understand others well if you do not understand yourself? Therefore, first of all, one has to know oneself. Self-management is not only the optimal use of time, but also work on oneself.

The process of self-management includes 6 phases [5]:

- 1) setting goals – analysis and the formation of personal goals;
- 2) planning – development of plans, schedules and alternative options for their activities; drawing up a plan for the day using the "Alps" method;
- 3) decision-making on specific cases;
- 4) organization and implementation – compiling a daily routine and organizing a personal labor process, taking into account your own biorhythms with the aim of realizing the assigned tasks;
- 5) control, self-check and monitoring of the results (if necessary, adjustment of goals);
- 6) information and communication – a phase that is characteristic to a certain extent of all functions, since both communication and information exchange are necessary at all phases of self-management.

Mastering the art of self-management gives the following advantages: doing work at a lower cost; best organization of work without haste and stress; more pleasure from work, active motivation of work, advanced training; reduction of workload; reduction of errors during the performance of the function; achievement of professional and life goals in a short way. The main methods of self-management (the "Alps" method) [2] are as follows:

- 1) compiling the tasks of the day;
- 2) an estimation of duration of each kind of work;
- 3) reservation of time "in reserve";
- 4) making decisions on priority;
- 5) follow-up control, transfer of the work that was not done.

\* To cite this English version: Makarenko V.D. Self-management as an important component for the successful work of a teaching doctor // *Problemy ekologii ta medytsyny*. - 2017. - Vol 21, № 1-2. - P. 36–37.

Effective implementation of the goals and objectives of self-management requires constant high individual development, increasing creative potential [4, 6].

Self-development is motivated by incentives such as achieving a career, more efficient performance of current work, more life enjoyment. The effectiveness of the process of self-improvement is viewed from the point of view of thinking (our ideas, beliefs, concepts, and theories), a sense of readiness for action (ability or inability to act depending on the situation). If we take into account not only personal views, but also the views of others, if we are ready to listen to them, treat them with respect, even if we do not share their beliefs, then we have healthy thinking. For a person with common sense is characterized by the ability to see the details and simultaneously have an idea of the situation as a whole.

The influence of our ideas and actions on other people leads to the formation of a system of personal standards and moral values (philosophical, religious, and spiritual) and our sensations. The presence of healthy feelings in a person indicates a balance of personality, mental and physical activity, material and spiritual interests. Self-improvement involves analyzing these aspects in people's lives and avoiding any imbalances. To bring into balance the lecturer's personality, the equilibrium of the four aspects of personality development is important: this is the balance between time and effort spent on improving our health, skills, actions and empirical ego.

The first aspect of personality development is the physical health of a person.

The second aspect is skills, the need to develop a number of mental and conceptual abilities: memory, logical thinking, knowledge, creativity, intuition.

The third aspect of personality development is the "ability to act" in real life, which involves the development of physical, technical and professional skills.

While having mental and physical health, a person can develop their skills, and in the face of determination and the ability to motivate these skills, transform them into action. As a result, there is an awareness of oneself as a person: "It is good that I am what I am" – this is the fourth stage of human development.

Thus, the concept of "self-improvement" provides the strengthening of physical and mental health, development of skills, motivation, determination, awareness of the empirical ego and goals in life, decision-making on specific cases.

On the example of employees of the Department of Children's Infectious Diseases at Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, it is possible to trace the effectiveness of using elements of self-management. A small team of five lecturers copes with the pedagogical load, despite the different group of listeners (pediatric infectiologists, pediatricians, family doctors, interns, etc.) skillfully applies modern techniques (problem lectures, seminars on the application of a smart system, etc.). Great importance is given to practical studies at the bedside of the patient. It contributes to the profound assimilation of the material, for, as Confucius wrote: "What I hear, I forget, what I see, I remember, and what I understand." Thanks to this, doctors again and again come to the Department to improve their skills, which allows to fulfill the plan one hundred percent per year. In addition, the doc-

tor always successfully passes computer and oral examinations.

The processes of planning working hours, making decisions on specific cases, monitoring the results contribute to maximum self-fulfillment of employees:

1) career growth (after finishing post-graduate studies, doctoral studies at the department and after defending the thesis, four specialists work as heads of the department, laboratory and chair);

2) active scientific activity (four employees planned doctoral dissertations, two – defended);

3) self-improvement (two employees of the department received the second higher education in pedagogy and management in health);

4) professional growth (higher medical category for all employees);

5) active implementation of professional potential (carry out large-scale advisory activities not only at the clinical base of the department, but also outside it (more than a thousand complex patients annually);

6) fruitful publishing activity (in recent years, two monographs, a national textbook, seven manuals, five methodological recommendations have been published);

7) intensive scientific research work (three patents for inventions and four applications for obtaining patents for a utility model);

8) physical activity of teachers (participation in sports competitions, organized by trade unions of medical workers);

9) anti-aging effect (visiting the pool and the gyms helps to look younger than your physical age is).

The development of conceptual abilities is facilitated by the study of foreign languages. Positive emotional background thanks to visiting theaters, concerts, and sightseeing trips increases creative inspiration and desire to work better.

## Conclusions

1. Knowledge of the fundamentals of self-management promotes the rational use of working time with less effort.

2. Applying them in practice, increases the creative potential, physical activity and, as a result, the teaching skills of a teaching doctor.

## References

1. Hupalov VK. Management a working time. 2nd ed., Rev. and add. M.: Finance and Statistics, 1998: 143.
2. Zayvert L. Your time in your hands (take business people how to effectively use the time). M: Interekspert, 1995: 202.
3. A. Kasyanov, Nazarenko GI, Y. and Andreiko. al. Factors increasing the efficiency of educational activities of post-graduate teacher education // problems of continuing medical education and research. 2013. №3 (11): P. 23-75.
4. Komarov AG and others. Modern Management, Theory and Practice St. Petersburg: Peter, 2004: 173.
5. Orlykovskyy MO, Osovskaya GV, Tkachuk VI Self. Kyiv: Condor, 2012: 359.
6. Hvyshuk MI, I. Parfenov, Minako VA, Serdyuk AI Technology in Health Care Management. Kharkiv, 2002: 536.

*Матеріал надійшов до редакції 28.05.2017*

© Марічереда В.Г., Рогачевський О.П., Каштальян М.М., Москаленко Т.Я., Каштальян Н.М.  
УДК 378.147:044.77:378.046-021.68:616.1/4

## ЯК ОЦІНИТИ КОМПЕТЕНТНІСТЬ СТУДЕНТА-МЕДИКА? ЩО ОЦІНЮВАТИ?\*

Марічереда В.Г., Рогачевський О.П., Каштальян М.М., Москаленко Т.Я., Каштальян Н.М.

Одеський національний медичний університет, Одеса

*Тенденции в высшей школе требуют от преподавателей пересмотра способов оценки компетенций, приобретенных студентом. Международные тренды в образовании сместились от традиционного способа оценивания (то есть, подход с преподавателем в центре внимания) к современному образу оценки (то есть, студентоцентрический подход). Студентоцентрический метод оценки фокусируется больше на том, что ожидается от студентов в плане умений по окончании курса, а сам процесс преподавания жестко не регламентируется. Таким образом, сегодня мы сталкиваемся с переходным периодом в высшем образовании, когда возникает проблема совмещения пассивных методик преподавания с попыткой оценивать результаты активного обучения. Для решения проблемы и скорейшего преодоления переходного периода необходимо четко определиться с понятием «образовательная цель». Понятие компетентности включает не только когнитивную и операционально-технологическую составляющую, но и мотивационную, этическую, социальную и поведенческую. Оно включает также результаты обучения (например, способность решать клинические задачи), систему ценностной ориентации, навыки. «Оценка» - это широкий термин, включающий количественную оценку, качественную оценку и тестирование. Понимание связей между этими концепциями важно для педагогов, чтобы уметь отличать их и правильно использовать в планировании и преподавании своих курсов. Оценивание имеет решающее значение для эффективного преподавания. Важно, чтобы оценивание выполнялось постоянно и непрерывно в ходе преподавания и усвоения знаний, и таким образом, давало информацию об уровне понимания студентов. Также, важно планировать оценивание, чтобы студенты могли контролировать свою стратегию обучения и на практике применять приобретенные знания, умения и навыки.*

**Ключевые слова:** оценка, компетенции, мотивация студентов, студентоцентрический подход, образовательные цели.

### Вступ

Сьогоднішні тенденції в вищій школі потребують від викладачів перегляду способів оцінювання знань та умінь студентів. Тестування тепер застосовується не тільки для підсумкового контролю знань, але і для оцінювання студента під час практичного заняття або контролю за ходом його самостійної роботи. Ведуться активні дискусії про найбільш ефективні методи оцінювання компетенцій, придбаних студентом. Дуже багато уваги приділяється обговоренню причин низької мотивації студентів до отримання знань і придбання професії. При цьому методики викладання, та і сама суть навчання значно не змінюються.

### Основна частина

Традиційний метод оцінювання завжди був сфокусований на суб'єктивній думці викладача і оцінюванні засвоєння студентами того матеріалу, який їм викладався. Такий підхід до оцінювання ставить в центр уваги самого викладача. При цьому, опис курсу головним чином відноситься до матеріалу, що засвоюється на занятті. Таким чином, планування та розробка курсу починається з його змісту. Тобто, те що потрібно засвоїти студентам, вирішує викладач. Викладач планує заняття, методику його проведення, спосіб засвоєння знань і в кінці курсу оцінює те, що викладалось.

Такий підхід було розкритиковано Гослінгом і Мунном в 2001 р. [4], в зв'язку з тим, що точне визначення умінь, якими повинні оволодіти студенти, щоби курс міг вважатися пройденим, значно ускладнено. Після публікації цієї роботи міжнародні тренди в освіті зміс-

тилися від традиційного способу оцінювання (тобто, підхід з викладачем в центрі уваги) до сучасного способу оцінювання (тобто, студентоцентричний підхід).

Студентоцентричний метод оцінювання фокусується більше на тому, що очікується від студентів в плані умінь по закінченню курсу, а сам процес викладання жорстко не регламентується. Тому такий підхід звичайно розглядається як підхід, заснований на підсумках. В такому випадку плановані освітні цілі використовуються для відзначення того, що студенти повинні уміти робити по закінченню періоду навчання.

Ті студенти, які усвідомлено намагаються оволодіти професією, прекрасно розуміють, якими теоретичними знаннями і практичними навичками вони хочуть оволодіти протягом свого навчання. Ми ж нав'язуємо їм багато того, що вони ніколи не використовують в своєму професійному житті. Студентам пропонується вивчити до заняття певний обсяг заздалегідь підготовленого викладачем теоретичного матеріалу. В результаті вони не отримують бажаної глибини знань і умінь там, де їм це необхідно.

Таким чином, на сьогодні ми натрапляємо на перехідний період в вищій освіті, коли виникає проблема суміщення пасивних методик викладання із спробою оцінювати результати активного навчання. Результатом звичайно є достатньо низький бал, що додатково знижує самооцінку студента і ще більше понижує його вмотивованість до навчання.

Для вирішення проблеми і найскорішого подолання перехідного періоду необхідно чітко визначитися з поняттям «освітня мета». Огляд літератури надає безліч

\* Цитування при атестації кадрів: Марічереда В.Г., Рогачевський О.П., Каштальян М.М., Москаленко Т.Я., Каштальян Н.М. Як оцінити компетентність студента-медика? Що оцінювати? // Проблеми екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 1-2. – С. 38–40.

схожих визначень, ні одне з яких суттєво не відрізняється одне від одного. З цих визначень ясно, що:

- Освітні цілі фокусуються на тому, що повинен уміти успішний студент по закінченню курсу;
- Освітні цілі фокусуються на тому, що точно студенти повинні набути в плані знань, навичок та/або поглядів, коли вони успішно закінчують навчання;
- Освітні цілі більше стосуються досягнень студента, а не намірів викладача.

Наприклад, викладач може заявити, що після закінчення його курсу студенти зможуть:

- Використовувати алгоритми діагностики невідкладних станів;
- Спираючись на теоретичні знання, організовувати роботу медичної бригади, надавати невідкладну допомогу пацієнту, самостійно оптимізувати або розробити алгоритм допомоги при невідкладному стані.

Освітні цілі часто являють собою окремі розділи викладання в курсі, але кожний може мати декілька підзадач. Освітні цілі не повинні досягатися якимось особливим викладанням на одному занятті; навпаки, вони проходять як головні через весь курс. Наприклад, викладач може попросити своїх студентів застосувати креативні навички і результативно попрацювати командами для розбору складного клінічного випадку і проведення учбового консилиуму. Кожний з учасників команди повинен проявити свої соціальні і особистісні компетенції (уміння ставати лідером і брати на себе відповідальність в складній ситуації, уміння працювати в команді, уміння дослухатися до думки інших, уміння відстоювати свою думку). В цьому суть компетентнісного підходу до навчання.

Однак, компетентнісний підхід не слід протиставляти традиційному, заснованому на знаннях, уміннях і навичках. Поняття компетентності ширше поняття знання, або уміння, або навички, тому що воно з однієї сторони, включає їх, але в той же час до них не зводиться, тобто не є простою сумою оцінок. Поняття компетентності включає не тільки когнітивну і операціонально-технологічну складову, але і мотиваційну, етичну, соціальну і поведінкову. Воно включає також результати навчання (наприклад, здібність вирішувати клінічні завдання), систему ціннісної орієнтації, навички.

Таким чином, терміни «оцінювання», «кількісна оцінка», «якісна оцінка» і «тестування» мають зовсім різні значення, хоча їх часто використовують як синоніми (мал. 1).



Мал. 1. Зв'язок між оцінюванням, якісною оцінкою, кількісною оцінкою і тестуванням.

Як стверджується в роботі Pellegrino, Chudowsky, & Glaser [7], одна з найбільш важливих ролей оцінювання полягає в забезпеченні інформаційного зворотного зв'язку студентам в процесі викладання і засвоєння знань.

«Оцінювання» – це широкий термін, що включає кількісну оцінку, якісну оцінку і тестування. Він визначається як процес збору інформації для прийняття рішень з метою сприяння процесу викладання та засвоєння знань. Приклади практичного здійснення оцінювання включають тести, опитування, оцінку практичних умінь і інтерв'ювання. Оцінювання відбувається на різних рівнях за допомогою різних методик. Наприклад, в кінці кожної теми викладач оцінює розуміння студентами пройденого матеріалу шляхом усного опитування або письмової контрольної роботи без попередньої підготовки. Можна оцінювати уміння студента виконати попередньо видане завдання на 12-ому тижні семестру. Викладач може оцінити рівень засвоєння знань студентами за допомогою запису в кінці семестру.

Методики оцінювання також відрізняються за ступенями складності. Оцінка теоретичного «зазубрювання» класифікації або клінічних симптомів захворювання надто проста в порівнянні з оцінкою розуміння патогенезу і здібності розібратися в клінічній ситуації. Останнє потребує більш ретельного підходу до оцінювання для отримання достовірної інформації.

«Кількісною оцінкою» іменується процес присвоєння чисел. Таке число звичайно називається балом, який показує ступінь засвоєння розділу студентом. Щоб забезпечити точність кількісної оцінки, якість проведеного тесту повинна бути на прийнятному рівні, який звичайно визначається за допомогою відповідних інструментів обґрунтованості і надійності. Незалежно від того, простий кількісний аналіз чи ні, важливим моментом є те, що бал, отриманий в результаті добре проведеного кількісного аналізу повинен відображати досягнення і вміння студента. Наприклад, якщо студент 1 сильніше студента 2 з біології, то Студент 1 повинен отримувати кращу оцінку на екзамені з біології.

В процесі якісного аналізу зазвичай виноситься ціннісне судження про навчання студента. Воно є основою для плану наступних дій. Наприклад, коли група студентів отримує оцінку більше 90% з нормальної анатомії, такі студенти вважаються виключно сильними в анатомії. Відповідно, їм може бути запропоновано прийняти участь в загальнонаціональному конкурсі з анатомії. Їм також може бути доручено допомогти своїм друзям в покращенні знань з анатомії.

Найбільш часто до якісного аналізу вдаються декани факультетів. Щоб провести хороший якісний аналіз, декану потрібно визначити дійсний рівень успішності студентів. Йому потрібно зібрати оцінки з багатьох предметів і різноманітну інформацію, щоб винести висновок про стан навчання студентів. Це важливо, тому що ціннісна думка суб'єктивна. Хтось вважає, що оцінка в 90% достатня, щоб студент прийняв участь в загальнонаціональному змаганні, в той час як інші можуть вимагати вищого балу.

Якісна оцінка не обов'язково ґрунтується на балах. Викладачі часто оцінюють успішність студентів шляхом систематичних спостережень. Наприклад, викладачі зазвичай оцінюють студентські роботи на конференції без присвоєння балів за якими-небудь критеріями. В такому разі викладачам необхідно поєднати

свої знання та досвід, щоб прийняти рішення про якість роботи і згодом виставити оцінку. По суті, суб'єктивізм і протиріччя впливають на процес якісного аналізу.

Крім успішності студентів, викладачам потрібно давати якісну оцінку іншим речам, таким як учбовий план, рецензування, навчальні матеріали і стратегічне планування. В той час, коли бали за тести можуть зменшити суб'єктивізм и непослідовність, знання и досвід викладачів, як і раніше, переважають як важливі аспекти якісного аналізу.

Тест – це просто інструмент або засіб, що використовується для описання і розуміння розділу, в той час як тестування можна визначити як процеси, методи або практики застосування тестів. Наприклад, опитування – це тест, який описує розділ з точки зору групи (або зразка). Анкета для визначення рівня мотивації студентів – це ще один різновид тесту. Систематична процедура, така як анкетування, також вважається тестом. Під час тестування загальна оцінка студента зазвичай виходить з підсумовування балів, зароблених студентом по кожному пункту.

Малюнок 1 відображає зв'язки між основними концепціями оцінювання, які коротко розглянуті вище. Розуміння зв'язків між цими концепціями важливо для педагогів, щоб уміти відрізнити їх і належним чином використовувати в плануванні і викладанні своїх курсів.

### Висновки

Оцінювання має вирішальне значення для ефективного викладання. Зворотний зв'язок дозволяє студентам постійно оцінювати якість свого навчання,

особливо свій рівень розуміння. Тому важливо, щоб оцінювання виконувалось постійно і безперервно в ході викладання та засвоєння знань, і таким чином давало інформацію про рівень розуміння студентів. Також важливо планувати оцінювання, щоб студенти могли контролювати свою стратегію навчання і на практиці застосовувати придбані знання, уміння та навички.

### Література

1. Медична освіта у світі та в Україні / [І. Є. Булах, О. П. Волосовець, В.С.Москаленко та ін.]. – К.: Книга плюс, 2005. – 384 с.
2. Рулине Л. Н. Управление знаниями в информационном обществе // Педагогика. – М. : Вестник БГУ, 2010. – С. 30–35. (Вестн. БГУ; вып. 1).
3. Лобатенко К.Д., Савченко М.В. Модель адаптивного контролю знань (Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я: Тези доповідей XXII міжнародної науково-практичної конференції, Ч. III (15-17 жовтня 2014 р., Харків) / за ред. проф. Товажнянського Л.Л.– Харків НТУ «ХПІ». – С. 71.
4. How to Use Learning Outcomes and Assessment Criteria? D. Gosling, J. Moon. Third edition 2002 London SEEC
5. James W. Pellegrino. The Challenge of Knowing What Students Know // Measurement Interdisciplinary Research and Perspectives 1(2), 2005.
6. Knowing what Students Know/ The Science and Design of Educational Assessment. <https://www.nap.edu/read/10019/chapter/1>.
7. Assessment as a Positive Influence on 21st Century Teaching and Learning: A Systems Approach to Progress. James W. Pellegrino// International Association for Educational Assessment.



## ENGLISH VERSION: HOW TO ASSESS THE COMPETENCE OF MEDICAL STUDENTS? WHAT TO ASSESS?\*

Marichereda V.G., Rogachevsky A.P., Kashtalian M.M., Moskalenko T.Ya., Kashtalian N.M.

Odesa State Medical University, Odesa

*Trends in higher education will require from lecturers to take a new look at the ways of assessing the competencies acquired by the student. International trends in education have shifted from the traditional method of assessment (that is, the approach with the lecturer in the spotlight) to the modern one (that is, the student-centered approach). The student-centered method of assessment focuses more on what is expected from students in terms of skills at the end of the course, and the teaching process itself is not strictly regulated. Thus, today we face a transition period in higher education, when there is a problem of combining passive teaching methods with an attempt to assess the results of active learning. To solve the problem and to overcome the transition period as soon as possible, it is necessary to clearly define the notion of an "educational goal". The concept of competence includes not only the cognitive and operational-technological component, but also the motivational, ethical, social and behavioral. It also includes the results of learning (for example, the ability to solve clinical problems), a value orientation system and skills. "Assessment" is a broad term that includes quantitative assessment, qualitative assessment and testing. Understanding the links between these concepts is important for lecturers in order to be able to distinguish them and to use them correctly in planning and teaching their courses. Assessment is critical to effective teaching. It is important that assessment is carried out permanently and continuously during the knowledge teaching and learning. Thus, it would provide information about the level of students' understanding. It is also important to plan assessments so that students can monitor their learning strategy and apply the acquired knowledge and skills in practice.*

**Keywords:** assessment, competence, motivation of students, student-centered approach, educational goals

### Introduction

Today's trends in higher education will require lecturers to take a new look at the ways of assessing the competencies acquired by the student. Testing is now used not only for the final control of knowledge, but also for assessing the student during a practical lesson or for monitoring the progress of their self-directed work. Discussions are held about the most effective methods for assessing the competencies acquired by the student. Much attention is paid to discussing the reasons for the low motivation of students to acquiring knowledge and profession. However, the teaching methods, and the very essence of teaching, do not change significantly.

### Main part

The traditional method of assessment has always been focused on the subjective opinion of the lecturer and the assessment of the students' mastering the material that they were given. This approach to assessment places the lecturer in the center of attention. In this case, the description of the course mainly refers to the material that is learnt in the class. Thus, planning and development of the course begins with its content. That is, the lecturer decides what needs to be learnt by students. The lecturer plans classes, the method of teaching, the way of mastering knowledge. At the end of the course, the lecturer assesses what was taught.

This approach was criticized by Gosling and Moon in 2001. [4], due to the fact that the precise definition of the skills that students must master in order for the course to be considered as "passed" is considerably complicated. After the publication of this work, international trends in education have shifted from the traditional method of assessment (that is, the teacher-centered approach) to the modern assessment (that is, the student-centered approach).

The student-centered method of assessment focuses more on what is expected of students in terms of skills at

the end of the course, and the teaching process itself is not strictly regulated. Therefore, this approach is usually considered as a results-based approach. In this case, the planned educational goals are used to point out what students should be able to do at the end of the training period.

Those students, who are consciously trying to master the profession, perfectly understand what theoretical knowledge and practical skills they want to master during their education. We impose on them a lot of things that they never use in their professional lives. Students are offered to study a certain amount of theoretical material prepared in advance by the lecturer. As a result, they do not get the desired depth of knowledge and skills where they need it.

Thus, today we face a transition period in higher education, when there is a problem of combining passive teaching methods with an attempt to assess the results of active learning. The result is usually quite a low score, which further reduces the student's self-esteem and their motivation for learning.

To solve the problem and to overcome the transition period as soon as possible, it is necessary to clearly define the notion of an "educational goal". The literature review provides a lot of similar definitions, which are not significantly different from each other. According to these definitions it is clear that:

- Educational goals focus on what a successful student should be able to do at the end of the course;
- Educational goals focus on what exactly students should acquire in terms of knowledge, skills and / or views when they successfully complete their studies;
- Educational goals are more about the achievements of the student, not the intentions of the lecturer.

For example, a lecturer can state that at the end of the course students will be able to:

- Use algorithms for diagnosing emergency conditions;

\* To cite this English version: Marichereda V.G., Rogachevsky A.P., Kashtalian M.M., Moskalenko T.Ya., Kashtalian N.M. How to assess the competence of medical students? What to assess? // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2017. - Vol 21, № 1-2. - P. 41–43.

- Organize the work of the medical team, provide immediate assistance to the patient, independently optimize or develop an algorithm for emergency care, based on theoretical knowledge.

Educational goals often represent separate sections of teaching during the course, but everyone can have several subtasks. Educational goals should not be achieved by any special teaching in one lesson; on the contrary, they pass as the main ones through the entire course. For example, a lecturer can ask the students to apply creative skills and effectively work with teams to analyze a complex clinical case and conduct a training consultation. Each of the team members should demonstrate their social and personal competences (the ability to become a leader and take responsibility in a difficult situation, the ability to work in a team, the ability to listen to the opinions of others, the ability to defend one's opinion). This is the essence of the competence approach to learning.

However, the competence approach should not be opposed to the traditional one, based on the skills and knowledge. The concept of competence is broader than the concept of knowledge, or skill, since it includes them on the one hand, but at the same time it is not reducible to them, so it is not a simple sum of estimates. The concept of competence includes not only the cognitive and operational-technological component, but also the motivational, ethical, social and behavioral. It also includes learning outcomes (for example, the ability to solve clinical problems), value orientation system, skills.

Thus, the terms "assessment", "quantitative assessment", "qualitative assessment" and "testing" have completely different meanings, although they are often used as synonyms (Fig. 1).

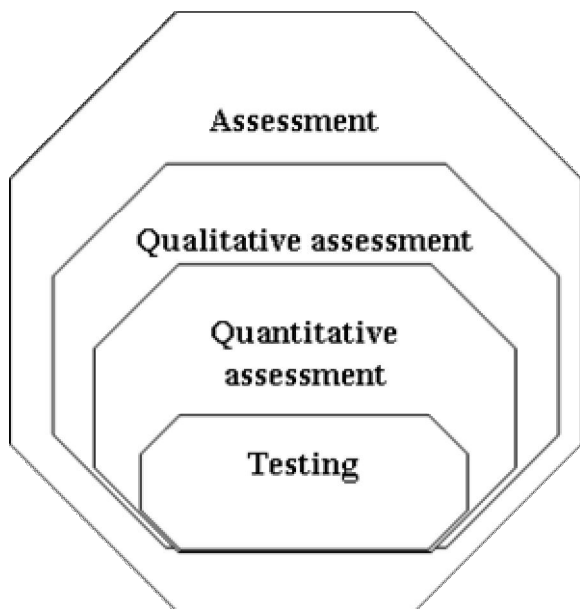


Fig. 1. The link between assessment, qualitative assessment, quantitative assessment and testing.

As stated in the work of Pellegrino, Chudowsky, & Glaser [7], one of the most important roles of assessment is to provide information feedback to students in the process of teaching and learning.

"Assessment" is a broad term that includes qualitative assessment, quantitative assessment and testing. The term is defined as the process of gathering information for decision-making in order to facilitate the process of

teaching and learning. Examples of practical implementation of the assessment include tests, interviews, assessment of practical skills and interviewing. Assessment takes place at different levels using various techniques. For example, at the end of each topic, the lecturer assesses students' understanding of the material they have covered through oral interviews or written test work without prior preparation. One can assess the ability of a student to perform a pre-issued task on the twelfth week of the term. The lecturer can assess the level of knowledge mastered by students with the help of the test at the end of the term.

Assessment methods also differ in complexity. Assessment of the theoretical "memorizing" of classifications or clinical symptoms of the disease is too simple compared to an assessment of the understanding of pathogenesis and the ability to understand the clinical situation. The latter requires a more careful approach to assessment in order to obtain reliable information.

A "quantitative assessment" is the process of assigning numbers. This number is usually called a score, which indicates the degree of mastering the section by the student. To ensure the accuracy of the quantitative assessment, the quality of the test should be at an acceptable level, which is usually determined by the appropriate tools of validity and reliability. Whether quantitative analysis is simple or not, the important point is that the score obtained from a well-conducted quantitative analysis should reflect the student's achievements and abilities. For example, if student 1 is stronger than student 2 in biology, then student 1 should receive a better grade in the biology exam.

In the process of analysis, a value judgment is usually made about the student's learning. It is the basis for the plan of the following actions. For example, when a group of students receives a score of more than 90% in normal anatomy, such students are considered to be exceptionally strong in anatomy. Accordingly, they may be invited to participate in the national anatomy competitions. They can also be instructed to help their friends in improving their knowledge of anatomy.

The deans of faculties often use qualitative analysis. To conduct a good qualitative analysis, the dean needs to determine the actual level of students' achievement. He needs to get assessments in many subjects and a variety of information to make a conclusion about the state of the students' education. This is important, because the value view is subjective. Someone thinks that a score of 90% is enough for a student to take part in a nationwide competition, while others may require a higher score.

Qualitative assessment is not necessarily based on marks. Lecturers often assess the progress of students through systematic observation. For example, lecturers usually assess students' works at a conference without assigning points on any criteria. In this case, lecturers need to combine their knowledge and experience in order to decide on the quality of the work and subsequently make an assessment. In fact, subjectivism and contradictions influence the process of analysis.

In addition to the progress of students, lecturers should give a qualitative assessment of other things, such as curriculum, reviewing, teaching materials and strategic planning. At a time when scores for tests can reduce subjectivism and inconsistency, the knowledge and experience of lecturers still prevail as important aspects of analysis.

A test is simply a tool used for description and understanding a section, while testing can be defined as the processes, methodologies, or practices of applying tests. For example, a poll is a test that describes a section in terms of a group (or sample). Questionnaire for determining the level of students' motivation is another kind of test. A systematic procedure, such as a questionnaire, is also considered a test. During testing, the student's overall score usually comes out of summing up the points earned by the student for each item.

Figure 1 reflects the links between the basic concepts of assessment, which are briefly discussed above. Understanding the links between these concepts is important for lecturers in order to be able to distinguish them and use them correctly in planning and teaching their courses.

### Conclusions

Assessment is critical to effective teaching. Feedback allows students to constantly assess the quality of their learning, especially their level of understanding. Therefore, it is important that assessment is carried out permanently and continuously during the learning process, and thus it would provide information about the level of students' understanding. It is also important to plan assessments so that students can monitor their learning strategy and apply the acquired knowledge and skills in practice.

### References

1. Bulakh I.E., Volosovets AP, Moskalenko V.S. et al. *Medichnosvita u sviti ta v Ukraini [Medical Education in the world and in Ukraine]*. Kyiv: KnigaPlus, 2005. 384 p.
2. Rulyene LN Knowledge Management is information in society. *Pedagogika [Pedagogy]*. Minsk. *Vestnik BSU*. No.1. 2010: P. 30-35.
3. Lobatenko KD, Savchenko MV *Model adaptive control of knowledge* Information Technology: science, engineering, technology, education, health: Abstracts of XXII International Scientific Conference, Part III (15-17 October 2014, Kharkov) / Ed. Prof. Tovazhnyansky L.L. Kharkov NTU "KPI": 330 p.
4. *How to Use Learning Outcomes and Assessment Criteria?* D. Gosling, J. Moon. Third edition: 2002. London SEEC.
5. James W. Pellegrino. The Challenge of Knowing What Students Know // *Measurement Interdisciplinary Research and Perspectives*. 1(2): 2005.
6. *Knowing what Students Know!* The Science and Design of Educational Assessment. Retrieved from <https://www.nap.edu/read/10019/chapter/1>.
7. *Assessment as a Positive Influence on 21st Century Teaching and Learning: A Systems Approach to Progress*. James W. Pellegrino// International Association for Educational Assessment.

Матеріал надійшов до редакції 15.22.2017

## ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Мельник К.С.

УДК 613.2-053.36.392.69

### ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ФАКТИЧНОГО СПОЖИВАННЯ МІКРОНУТРИЄНТІВ ІНОЗЕМНИМИ СТУДЕНТАМИ З ІНДІЇ\*

Мельник К.С.

Одеський Національний медичний університет, Одеса, Україна

*Здоровое питание студенческой молодежи является важным фактором, обеспечивающим условия для высокой работоспособности и качества жизни. Изучение этнических особенностей фактического питания иностранных студентов является актуальным для формирования научно обоснованных путей профилактики и коррекции алиментарных нарушений и алиментарно-зависимой патологии, улучшения процессов адаптации и работоспособности данной социальной группы. Целью данной работы была гигиеническая оценка фактического потребления микронутриентов иностранными студентами. Объектом исследования были 119 иностранных студентов, страной происхождения которых является Индия, здоровые или практически здоровые по результатам медосмотра, 70 (59%) юношей и 49 (41%) девушек, которые постоянно проживают в Украине от 3 до 4 лет, средним возрастом  $20,8 \pm 1,1$  лет, распределенные к I группе трудоспособного населения. Предметом исследования были среднесуточные рационы питания, полученные анкетно-опросным методом. Проводился расчет витаминной и минеральной ценности рационов за исследуемый период и анализ полученных данных. Исследование микронутриентной составляющей рациона питания студентов выявило неадекватность потребления по ряду компонентов: дефицит потребления витаминов  $B_2$  23%,  $B_6$  9%, PP 15%,  $B_{12}$  11%, избыточное потребление витамина А 27%, недостаточное потребление фосфора 27%, цинка 16%, йода 7% и селена 9% в питании мужской группы; дефицитное содержание витаминов  $B_2$  9%, PP 11%,  $B_{12}$  12%, фолиевой кислоты 18%, избыток витамина А 13%, недостаток фосфора 21%, железа 11%, цинка 9%, йода 7% и селена 8% в рационе женской группы. Соотношение кальция и фосфора у юношей составило 1,4: 1, у девушек составило 1,2: 1. Рацион данной этнической группы нуждается в комплексной коррекции по этим показателям путем разнообразия рациона за счет местных сезонных продуктов питания, просветительской работы среди иностранных студентов с целью повышения осведомленности в вопросах рационального питания и состава местных продуктов, а также разработка рационов, адаптированных к кулинарным, культурным и этно-религиозным традициям этого слоя студенчества, так как селективное, монотонное питание, увеличение потребностей в микронутриентах вследствие изменения климатического и часового поясов, этно-религиозные ограничения в питании создают условия для формирования алиментарно-зависимой патологии в данной социальной группе.*

**Ключевые слова:** питание, витамины, микронутриенты, этнические особенности, профилактика.

Аліментарно-обумовлені розлади, спричинені недостатнім, надмірним або незбалансованим харчуванням у різноманітних формах наявні в різних національних та соціальних групах [1,2]. Студентство – це особлива верства населення, що належить до однієї вікової категорії та має подібні умови побуту та професійної діяльності. Здорове харчування студентської молоді є важливим чинником, що забезпечує передумови для високої працездатності та якості життя [3,6,12]. До особливої групи слід віднести студентів, що приїхали на навчання до України з інших держав. За роки незалежності українська освіта увійшла у світовий освітній простір. Щороку збільшується кількість

іноземців, які здобувають освіту в Україні. Зокрема, за даними Українського державного центру міжнародної освіти, у 2013/2014 навчальному році кількість студентів-громадян інших держав у вищих навчальних закладах України становила близько 70 тисяч студентів із 145 країн світу. Ця група молоді знаходиться під мультифакторіальним впливом навколишнього середовища країни навчання. Зміна характеру харчування, значні зміни продуктового набору, режиму харчування та технології приготування їжі є чинниками, що впливають на стан здоров'я та адаптивність до нових кліматичних, соціальних, хронобіологічних умов. Слід зазначити, що значна частина іноземних студентів у

\* Цитування при атестації кадрів: Мельник К.С. Гігієнічна оцінка фактичного споживання микронутриєнтів іноземними студентами з Індії // Проблеми екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 1-2. – С. 44–48.

харчуванні додержуються традицій своєї релігійної або етнічної групи [2,6,7,8,12]. Дослідження часів СРСР показали, що до прибуття на навчання 8-32% іноземних студентів з країн Середнього та Близького Сходу вживали виключно їжу рослинного походження, у 55% студентів їжа була переважно рослинною, 80% щоденно вживали овочі та фрукти, зокрема, цитрусові, 90% користувалися послугами підприємств громадського харчування [12]. Проте, у сучасній Україні питання етнічних особливостей харчування іноземних студентів є вивченим і висвітленим недостатньо. Вибіркове харчування в умовах зміни регіону проживання та асортименту споживання харчових продуктів є передумовами для формування аліментарних порушень та аліментарно-обумовленої патології [1,2,4], що загострює проблему раціоналізації харчування контингенту, який прибуває на територію України з різних географічних зон на навчання. Вивчення етнічних особливостей фактичного харчування іноземних студентів в нових умовах перебування має багатоцільовий напрямок та профілактичне значення і є актуальним для формування науково обґрунтованих шляхів профілактики та корекції аліментарних порушень, поліпшення процесів адаптації, покращення працездатності цієї соціальної групи.

У попередніх роботах були досліджені особливості споживання макронутрієнтів ( білків, жирів та вуглеводів) студентами з Індії та індекс маси тіла як соматометричний показник харчового статусу даної групи [18,19]. Метою даної роботи була гігієнічна оцінка фактичного споживання мікронутрієнтів ( вітамінів та мінералів) цією групою студентів. Об'єктом дослідження були 119 іноземних студентів, країною походження яких є Індія, здорові чи практично здорові за резуль-

татами медогляду, 70 (59%) юнаків та 49 (41%) дівчат, що постійно проживають в Україні від 3 до 4 років. Під час опитування 22 особи (19%) зазначили, що додержуються мусульманських традицій у харчуванні (вживають халяльну їжу), 80 осіб (67%) повідомили, що сповідають індуїзм та дотримуються лактовегетаріанства (молочно-рослинної дієти), 17 осіб (14%) зазначили, що споживають рослинні, молочні продукти, яйця та птицю, але взагалі не вживають м'яса. Середній вік обстежених склав  $20,8 \pm 1,1$  років. Всі респонденти були розподілені в залежності від фізичної активності до I групи працездатного населення. Предметом дослідження були тижневі раціони харчування, отримані анкетно-опитувальним методом. Проводився розрахунок середньодобової вітамінної та мінеральної цінності раціонів за досліджуваний період та аналіз отриманих даних. Дані про хімічний склад харчових продуктів отримували як з українських джерел [1,2,13], так і з іноземних баз даних FAO, USDA, EuroFIR [20,21,22]. При розрахунку харчової цінності раціонів враховувалися втрати нутрієнтів у процесі кулінарної обробки[2]. Зіставлення отриманих даних проводилося з «Нормами фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії» ( Наказ МОЗ України № 272 від 18.11.1999) [1]. Дослідження мікронутрієнтних складових раціону харчування студентів виявило неадекватність споживання по низці компонентів. Звертає на себе увагу дефіцит споживання вітамінів B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, PP, B<sub>12</sub> та надмірне споживання вітаміну A у чоловічій групі. Аналіз анкет жіночої групи виявив дефіцитний вміст вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, субадекватний рівень вітаміну B<sub>6</sub> та суттєвий дефіцит фолієвої кислоти і вітаміну B<sub>12</sub> у раціоні студенток індійського походження (див.таб.1)

Таблиця 1  
Середньодобове споживання вітамінів іноземними студентами з Індії (M±m)

Вітаміни	Юнаки		Дівчата	
	Фактичне споживання на добу	Добова потреба	Фактичне споживання на добу	Добова потреба
Е, мг	19±1,13	15	17±1,57	15
А, мкг	987±38,22	1000	980±45,38	1000
B <sub>1</sub> , мг	1,56±0,17	1,6	1,26±0,13	1,3
B <sub>2</sub> , мг	1,54±0,09	2,0	1,46±0,06	1,6
B <sub>6</sub> ,мг	1,82±0,07	2,0	1,71±0,04	1,8
PP, мг	18,64±1,12	22	14,25±0,92	16
Фолат, мкг	241±10,2	250	164±9,8	200
B <sub>12</sub> , мкг	2,67±0,21	3	2,64±0,19	3
С, мг	79,68±4,81	80	68,64±4,40	70

На рис.1 відображено відносні відхилення вмісту вітамінів в добовому раціоні студентів даної етнічної групи. Профіцит вітаміну А 27% і 13%, дефіцит вітаміну B<sub>2</sub> 23% і 9%, дефіцит вітаміну PP 15% і 11 %, дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> 11% і 12% у чоловічому та жіночому

раціоні відповідно перевищують допустимий рівень відхилень ±5%. Водночас, відзначено 9% нестачі вітаміну B<sub>6</sub> у добовому раціоні юнаків та 18% нестачі фолієвої кислоти у добовому раціоні дівчат.

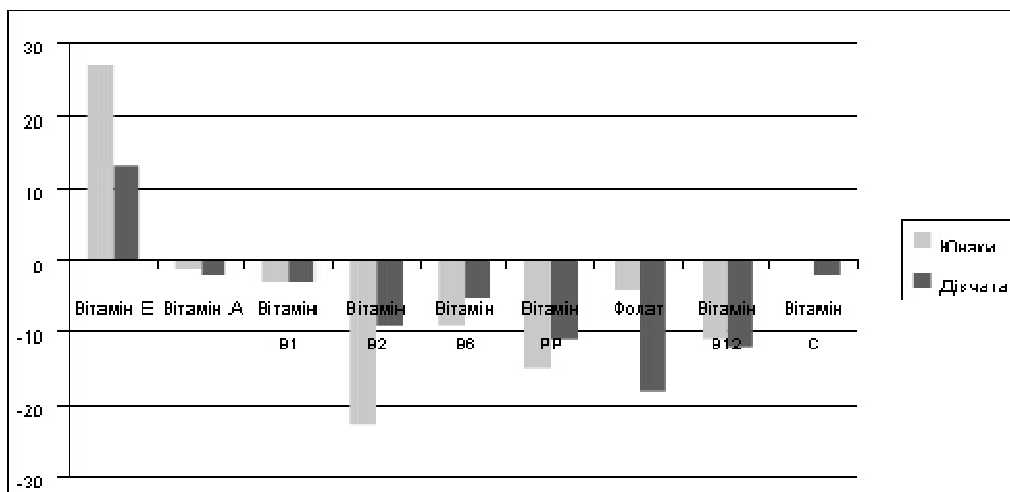


Рис.1 Відносне відхилення середньодобового споживання вітамінів іноземними студентами з Індії, % від добової норми.

Фактичне споживання макро- і мікроелементів також має певні особливості. Звертає на себе увагу дефіцит споживання фосфору, цинку, йоду та селену у

чоловічій групі. Аналіз раціону жіночої групи виявив дефіцитний вміст фосфору, заліза, цинку, йоду та селену (див.таб.2).

Таблиця 2  
Середньодобове споживання мінеральних речовин іноземними студентами з Індії (M±m)

Мінеральні речовини	Юнаки		Дівчата	
	Фактичне споживання на добу	Добова потреба	Фактичне споживання на добу	Добова потреба
Ca, мг	1206±62,7	1200	1114±56,8	1100
P, мг	879±75,1	1200	944±69,8	1200
Mg, мг	407±9,2	400	365±7,1	350
Fe, мг	14,2±1,1	15	15,1±1,1	17
F, мг	0,74±0,02	0,75	0,73±0,03	0,75
Zn, мг	12,6±0,2	15	10,9±0,6	12
I, мг	0,14±0,02	0,15	0,14±0,03	0,15
Se, мкг	63,7±2,7	70	42,4±1,9	50

Дисбаланс вмісту даних мінералів як у чоловічому, так і у жіночому раціоні перевищують допустимий рівень відхилень ±5%. (див.рис.2) %, а саме : недостатнє споживання фосфору 27%, цинку 16%, йоду 7% та селену 9% у харчуванні чоловічої групи, нестача фо-

сфору 21%, заліза 11%, цинку 9%, йоду 7% та селену 8% у раціоні жіночої групи. Співвідношення кальцію та фосфору склало у юнаків 1,4:1, у дівчат 1,2:1 при рекомендованому 1:1.

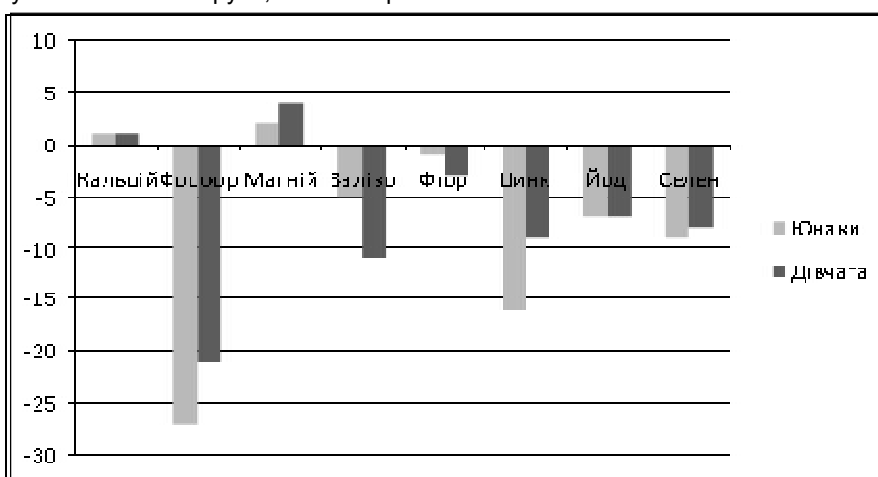


Рис.2 Відносне відхилення середньодобового споживання мінеральних речовин іноземними студентами з Індії, % від добової норми

Дефіцитний вміст багатьох мікронутрієнтів пов'язаний, в першу чергу, зі зниженою відносно ре-

комендованих МОЗ України норм енергетичною цінністю раціону, порушеним співвідношенням між макро-

нутрієнтами (білками, жирами та вуглеводами), вибірково харчуванням з недостатнім вживанням складних вуглеводів та нутрієнтів тваринного походження у чоловічій та жіночій групах, що було виявлено попередніми дослідженнями [18]. Також, 20% (24/119) студентів з них 11% (8/70) юнаків та 31% (15/49) дівчат мають індекс маси тіла у межах гіпотрофії I ступеню [19]. Щодо вмісту мікронутрієнтів, то, як свідчить рис.1, обстежені студенти обох статей забезпечені вітамінами А, В<sub>1</sub> та С у межах фізіологічних потреб. Також відповідає рекомендованим нормам вміст фолієвої кислоти у чоловічому раціоні та відзначається підпорогове значення вмісту вітаміну В<sub>6</sub> у жіночому раціоні. Проте насторожує полігіповітаміноз по низці вітамінів. Сукупна нестача фолієвої кислоти, вітамінів В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> у харчуванні респондентів є фактором ризику атрофії лімфоїдної тканини, значного зниження кількості Т-хелперів, зменшення вироблення цитокінів, особливо важливої ланки протипухлинного імунітету – інтерлейкіну-2. Також, полідефіцит вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти (жіноча група) що беруть участь у синтезі нуклеопротейнів, дозріванні та діленні ядер клітин, синтезі амінокислот, нуклеїнових кислот, пуринів та піримідинів, найбільше впливає на тканину, що найінтенсивніше ділиться – еритроїдну, у якій найраніше виникають порушення, що проявляються у розвитку анемії. Вітамін РР є складовою пірідіннуклеотидів та ферментів кодегідраз, які захищають гемоглобін та мембрани еритроцитів від окислення. Його дефіцит також є фактором ризику дисметаболізму кровотворної тканини [2,4,11]. Надмірне споживання юнаками вітаміну А, який є жиророзчинним і здатен до кумуляції, за умови тривалого збільшену виробідності виникнення гіпервітамінозу А, що гальмує процеси протеосинтезу, остео- та хондрогенезу [2,4]. Споживання деяких мікроелементів, а саме, кальцію, магнію та фтору, відповідало рекомендаціям МОЗ України в обох групах. Споживання заліза у чоловічій групі мало субадекватний рівень. Стосовно диселементозу, найбільшу увагу привертає значний дефіцит фосфору в обох групах, тому що сполуки фосфору утворюють складні біологічно активні сполуки з білками, жирними кислотами, до яких належать нуклеопротейни клітинних ядер, фосфоліпіди ( лецитин) тощо; входить до складу аденозинтрифосфорної кислоти та креатин фосфату-накопичувачів енергії, входить до складу кісткової тканини. Тривала нестача фосфору є фактором ризику порушення даних процесів[2,4]. Дефіцит цинку в раціоні обох статей збільшує ймовірність виникнення лейкопенії [4,11] та порушень діяльності залоз внутрішньої секреції [2,4]. Нестача селену, що захищає мембрану еритроциту від пошкодження вільними радикалами, є ще фактором негативного впливу на кровотворення як для чоловічої, так і для жіночої групи [11]. Нестача йоду, що не є ендемічною для Одеської області, є наслідком селективного харчування, притаманного іноземним студентам, що неохоче споживають місцеві продукти харчування нової країни перебування, якою для них є Україна [6]. Дефіцит заліза, яке є істинним кровотворним елементом, у жіночій групі є конче важливим, враховуючи щомісячні менструальні крововтрати. Крім того, що 57% заліза в організмі входить до складу гемоглобіну, цей мікроелемент входить до складу пероксидази, цитохрому, цитохромоксидази, тому його нестача порушує окисні процеси [2,4,11].

Отримані дані дозволяють охарактеризувати харчування респондентів, як незбалансоване та неповноцінне за вмістом вітамінів (полігіповітаміноз). Дефіцит вітамінів у раціоні харчування неминуче призводить до порушень метаболізму, що створює метаболічну основу для аліментарно-залежної патології. Нестачу вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub> можна компенсувати, частково замінивши рис, який є для даної етнічної групи злаком вибору, на дріжджовий хліб та вівсяні пластівці. Це одночасно дозволить підвищити вміст складних вуглеводів в раціоні. Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> оптимально корегується у цьому віці введенням в раціон метінки та страв з неї [4,13]. Але студенти даної етнічної групи по-перше, мають культурно-релігійні обмеження щодо її вживання, по-друге, печінка має найвищий вміст вітаміну А, надходження якого є надлишковим. Тому доцільною є корекція гіповітамінозу В<sub>12</sub> за рахунок збільшення вживання яловичини у раціоні студентів, що додержуються ісламських традицій у харчуванні, курячих субпродуктів у раціоні студентів, що традиційно не споживають м'ясо, але споживають птицю, заміна м'якого сиру та частини молока на тверді сири зі зменшенням споживання моркви і червоного карі у харчуванні осіб, що додержуються традицій лактовегетаріанства. Необхідна умова реалізації специфічних функцій вітамінів у метаболічних процесах - нормальний перебіг їхнього власного обміну: всмоктування у кишковоки, транспортування в тканини, перетворення в активні форми. Всмоктування та транспортування вітамінів найчастіше здійснюється за допомогою транспортних білків, що є повноцінними білками [2,11]. Переважне вживання респондентами продуктів харчування рослинного походження створює умови для порушення всмоктування вітамінів [4]. Недостатнє споживання повноцінних тваринних білків гальмує синтез власних білків, в тому числі, транспортних. Отже, насамперед треба збільшити споживання білків тваринного походження до нормативної квоти. Надлишковий вміст харчових волокон прискорює перистальтику, що перешкоджає ефективному всмоктуванню вітамінів [2,4]. Раціон іноземних студентів з Індії потребує комплексної корекції за вмістом нерозчинної клітковини, тваринних білків та вітамінів.

У споживанні мінеральних речовин даною групою студентів проглядаються ознаки диселементозу. Харчування респондентів за вмістом мікро- та макроелементів є незбалансованим та неповноцінним. Дефіцит мінеральних елементів проявляється через значний проміжок часу, що ускладнює діагностику та робить доцільною пильну увагу до профілактики даного типу аліментарних порушень [2]. Корекція диселементозу доцільна за допомогою введення в раціон риби та морепродуктів як рослинного (водорості), так і тваринного (мідії, креветки, рапани) походження, в залежності від етно-релігійних обмежень та особистих уподобань. Викликає стурбованість комбінований полідефіцит мікронутрієнтів (вітамінів та мінеральних речовин), що впливають на кровотворення. Для нормального метаболізму кровотворна тканина потребує надходження у кістковий мозок набору мікронутрієнтів, дефіцит яких пригнічує всі ланки гемопоезу у[11]. Тому раціон даної етнічної групи потребує комплексної корекції за цими показниками шляхом урізноманітнення раціону за рахунок місцевих сезонних продуктів харчування.

Таким чином, фактичне харчування даної групи студентів з Індії є незбалансованим за вмістом вітамі-

нів, мікро- та макроелементів, що створює метаболічний базис для патологічних станів або хвороб. Для статистичного підтвердження і подальшого вивчення виявлених закономірностей необхідно збільшити сукупний обсяг вибірки. Доцільне додаткове обмеження студентів з вивченням біохімічних показників харчового статусу, а саме, вмісту вітамінів, мікроелементів, загального білку, гемоглобіну та показників ліпідного обміну у плазмі крові. Селективне, монотонне харчування, нераціональна кулінарна обробка, збільшення потреб у мікронутрієнтах внаслідок зміни кліматичного та часового поясів, відсутність сталого режиму харчування, етно-релігійні обмеження у харчуванні створюють умови для формування аліментарно-залежної патології у даній соціальної групі. Загальними рекомендаціями з корекції раціону є дотримання режиму харчування, урізноманітнення та раціоналізація раціону за рахунок місцевих сезонних продуктів, приведення мікро- і макронутрієнтного складу та загальної калорійності страв у межі рекомендованих значень, зниження споживання фаст-фуду, просвітницька робота серед іноземних студентів з метою підвищення обізнаності у питаннях раціонального харчування, у питаннях складу місцевих продуктів харчування та раціональних способів кулінарної обробки, а також розробка раціонів харчування, адаптованих до кулінарних, культурних та етно-релігійних традицій цієї верстви студентства з метою профілактики аліментарно-залежної патології серед іноземних студентів, країною походження яких є Індія.

#### Література

1. Гигиена и экология : учеб. для студ. высш. мед. учеб. заведений IV уровня аккредитации / В. Г. Бардов, В. Ф. Москаленко, С. Т. Омельчук [и др.] ; под ред. В. Г. Бардова ; Нац. мед. ун-т им. А. А. Богомольца. - Винница : Н. Кн., 2008. - 719 с.
2. Гігієна харчування з основами нутриціології, за ред. Ципріяна В.І., Київ, «Медицина», 2007.-т.І с.7-324, т.ІІ с.10-412
3. Горобей М.П. Проблеми збалансованого харчування студентів. Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту.- 2011.- №10 - 5 с.
4. Здоровое питание. Основы общей нутрициологии. /Надворный Н.Н., Кресюн В.И., Годован В.В., Мельник К.С. [и др.] ; под ред. Н.Н.Надворного, В.И. Кресюна; ОНМедУ.-Одесса: Пресс-курьер.,2015.-350 с.
5. Королев, А. А. Гигиена питания: учебник для студентов вузов / А. А. Королев. М.: Академия, 2006. - с.12-501
6. Мельник К.С. Актуальні проблеми регіональних особливостей харчування населення Одещини / Ковальчук Л.Й., Мельник К.С., Михайленко В.Л., Бадюк Н.С.//Poland, Journal of Education, Health and Sport. - 2016.- №6(11).-С. 731-740.
7. Мельник К.С. Ковальчук Л.Й.: Гігієнічна оцінка харчового статусу іноземних студентів із Сирії / за матеріалами II Міжнародної конференції «Зимові наукові читання».- Київ, 2017.-Ч.І.-С.73-79.
8. Мельник К.С. Гігієнічна оцінка фактичного харчування іноземних студентів з Ізраїлю / «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» : збірн. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф.-Львів, 2017.-С.75-80.
9. Е. С. Мельник, В. Л. Михайленко, Ю. С. Барская /Гигиеническая оценка фактического химического состава и структуры потребления жиров в рационе питания студентов /: VI Congress Southeast Eurohean Medical Forum. - Одеса, 2015. - С. 136.
10. Мельник К.С. Аналіз адекватності фактичного раціону харчування дітей підліткового віку, що мешкають у Одеському регіоні/ Мельник К.С.: Матеріали XIV конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. – Донецьк-Київ-Чикаго, 2012. - С. 377.
11. Основы физиологии человека : учеб. для студ. высш. мед. учеб. заведений / В.Б.Брин, И.А.Вартанян, С.Б.Данияров, Ю.М.Захаров [и др.] ; под ред.Б.И.Ткаченко;– Санкт-Петербург : Международный фонд истории науки, 1994. – 204-209 с.
12. Смоляр В.И.-Рациональное питание.- Киев : Наукова думка, 1991. – 140-142 с.
13. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 2 Справочные таблицы содержания аминокислот, жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот и углеводов/Под ред. И.М. Скурихина, М.Н. Волгарева. - М. Агропромиздат, 1987. - 360 с.
14. International Institute of Population Sciences (IIPS) National Family Health Survey (NFHS-3), Fact sheets for 29 States. Mumbai: International Institute for Population Sciences India, Mumbai. 2007
15. Huppert H.E., Sparks R.S. Extreme natural hazards: population growth, globalization and environmental change. // Philos. Transact. A Math. Phys. Eng. Sci. - 2006 - Vol. 364, № 1845. - P. 1875-1888.
16. Katz DL (2008). Dietary recommendations for health promotion and disease prevention. In Nutrition in Clinical Practice, 2nd ed., pp. 434-447. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
17. Labadarios D, Swart R, Maunder EMW, Kruger HS, Gericke GJ, Kuzwayo PMM, Ntsie PR, Steyn NP, Schloss I, Dhansay MA, Jooste PL, Dannhauser A, Nel JH, Molefe D, Kotze YJVV: Executive summary of the national food consumption survey fortification baseline (NFCS-FB-1) South Africa, 2005. S Afr J Clin Nutr. 2008, 21 (Suppl 2): 245-300
18. Melnyk K.S., Kovalchuk L.Y., Mykhaylenko V.L. Definite features of dietary intake of international students from India/ Актуальні проблеми транспортної медицини : навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія.- 2016.-№4 (46).- С. 29-33.
19. Melnyk K.S. Estimation of body mass index (BMI) in international students from India/ « Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики»: збірн. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф.-Дніпро, 2017.-С.86-89.  
Електронні бази даних:
20. <http://www.fao.org/countryprofiles/index/ru/?iso3=ISR>
21. <http://www.eurofir.org/food-information/food-composition-databases-2/>
22. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>



## ENGLISH VERSION: HYGIENIC ASSESSMENT OF THE ACTUAL CONSUMPTION OF MICRONUTRIENTS BY INTERNATIONAL STUDENTS FROM INDIA\*

Melnyk K.S.

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

*The healthy nutrition of students' youth is an important factor providing conditions for high efficiency and quality of life. The study of ethnic features of actual nutrition of international students is relevant for the formation of science-based ways to prevent and correct nutritional deficiencies and nutritional-related pathologies, improve the adaptation processes and working capacity of this social group. The aim of this study is the hygienic assessment of the actual intake of micronutrients by this group of students. The object of the study was 119 international students from India, healthy or almost healthy according to the results of medical examination, 70 (59%) young men and 49 (41%) young women who live in Ukraine for 3 to 4 years, average age of the individuals was  $20.8 \pm 1.1$  years, they were attributed according to physical activity to group I of the working population. The subject of the study was the weekly diet, obtained by food frequency questionnaire. Calculation of the vitamin and mineral value of diets and analysis of the data was made during the study period. The study of the micronutrient component of the students' diet revealed inadequate intake for a number of components: vitamin deficiency of B<sub>2</sub> 23%, B<sub>6</sub> 9%, PP 15%, B<sub>12</sub> 11%, excess intake of vitamin A 27%, insufficient intake of phosphorus 27%, zinc 16%, iodine 7%, selenium 9% in the diet of the male group; deficient content of vitamin B<sub>2</sub> 9%, PP 11%, B<sub>12</sub> 12%, folic acid 18%, excess consumption of vitamin A 13%, deficiency of phosphorus 21%, iron 11%, zinc 9%, iodine 7% and selenium 8% in the diet of the female group. Ratio of calcium and phosphorus was 1.4:1 for young men, 1.2:1 for women. The diet of this ethnic group needs a complex correction by these indicators of diet diversity using local, seasonal food, educational work among international students in order to increase awareness of healthy eating and the composition of local products, development of diets adapted to the culinary, cultural and ethno-religious traditions this layer student, because selective, monotonous nutrition, increased requirements for micronutrients due to changes in climatic and time zones, ethno-religious restrictions in nutrition create conditions for the formation of nutrition-related diseases in this social group.*

**Key words:** nutrition, vitamins, micronutrients, ethnic differences, prevention.

Nutrition-related disorders caused by insufficient, excessive or imbalanced nutrition are found in multiple forms in different national and social groups [1,2]. Students constitute a special segment of population. They belong to the same age category and have similar conditions of life and professional activity. A healthy diet of students' youth is an important factor that provides the prerequisites for high working capacity and quality of life [3,6,12]. A special group consists of individuals who came to study to Ukraine from other countries. During the years of independence, Ukrainian education has entered the world educational space. Every year, the number of foreigners who receive education in Ukraine increases. In particular, according to the Ukrainian State Center of International Education, in 2013/2014 academic year the number of studying citizens from other countries in the universities of Ukraine was about 70.000 students from 145 countries. This group of young people is under multifactorial sources of the environment in the country where they study. Other types of food, other meals, change of eating patterns and cooking are factors that affect health and adaptation to new climatic, social and chronobiological conditions. It should be noted that a significant part of foreign students has the traditions of their religious or ethnic group in the diet [2,6,7,8,12]. A study of the USSR times showed that 8-32% of foreign students from the countries of the Middle and Near East used exclusively vegetarian food, 55% of students had food predominantly vegetable, 80% daily consumed vegetables and fruits, particularly citrus fruits, 90 % used the services of public catering before the arrival for study [12]. However, in modern Ukraine the issue of ethnic features of foreign students' nutrition is not fully understood and discussed. Selective feeding in conditions of changing the region of residence and the choice of meals are a prerequisite for

the formation of alimentary disorders and alimentary-related pathology [1,2,4]. It exacerbates the problem of rationalizing the supply of the contingent, which arrives to the territory of Ukraine from different geographical areas to study. Studying the ethnic characteristics of the actual nutrition of foreign students in the new conditions of life has a multi-purpose direction and preventive value. It is relevant for the formation of scientifically substantiated ways of preventing and correcting the nutritional deficiencies, improving the adaptation processes, the working capacity of this social group.

Previous works show the characteristics of the consumption of macronutrients (proteins, fats and carbohydrates) by students from India and the body mass index as a somatometric indicator of the nutritional status of this group [18,19]. The aim of this study is the hygienic assessment of the actual intake of micronutrients (vitamins and minerals) by this group of students. The object of the study was 119 international students from India, healthy or almost healthy according to the results of medical examination, 70 (59%) young men and 49 (41%) young women who live in Ukraine for 3 to 4 years. During the interview 22 people (19%) noted that they observe Muslim traditions in nutrition (they consume halal food), 80 people (67%) reported that they confess Hinduism and adhere to lactovegetarianism (milk and vegetable diet), 17 people (14%) noted that they consume vegetable, dairy products, eggs and chicken, but do not eat meat at all. The average age of the individuals was  $20.8 \pm 1.1$  years. All respondents were attributed according to physical activity to group I of the working population. The subject of the study was the weekly diet, obtained by food frequency questionnaire. The calculation of the average daily vitamin and mineral value of diet for this period and analysis of the data were made. Data on the

\* To cite this English version: Melnyk K.S. Hygienic assessment of the actual consumption of micronutrients by international students from India // Problemy ekologiyi ta medytsyny. - 2017. - Vol 21, № 1-2. - P. 49-53.

chemical composition of food were obtained from both Ukrainian sources [1,2,13] and from international databases FAO, USDA, EuroFIR [20,21,22]. The loss of nutrients in the process of cooking in the analysis was taken into account [2]. Comparison of the data with the "Norms of the Physiological Needs of the Population of Ukraine in Essential Food Substances and Energy" (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 272 of 18.11.1999) was carried out [1]. The study of the micronutrient compo-

nents of the diet of students revealed inadequate consumption for a number of components. Attention is drawn to the deficiency of vitamins B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, PP, B<sub>12</sub> and excessive intake of vitamin A in the male group. The analysis of the questionnaire of the women's group revealed the deficient content of vitamins B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, sub-adequate level of vitamin B<sub>6</sub> and a significant deficiency of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in the diet of female students from India (See Table 1)

Table 1  
Average daily intake of vitamins by international students from India (M ± m)

Vitamin	Male		Female	
	Actual daily consumption	Daily requirement	Actual daily consumption	Daily requirement
E, mg	19±1,13	15	17±1,57	15
A, mcg	987±38.22	1000	980±45.38	1000
B <sub>1</sub> , mg	1.56±0.17	1.6	1.26±0.13	1.3
B <sub>2</sub> , mg	1.54±0.09	2.0	1.46±0.06	1.6
B <sub>6</sub> , mg	1.82±0.07	2.0	1.71±0.04	1.8
PP, mg	18.64±1.12	22	14.25±0.92	16
Folic acid, mcg	241±10.2	250	164±9.8	200
B <sub>12</sub> , mcg	2.67±0.21	3	2.64±0.19	3
C, mg	79.68±4.81	80	68.64±4.40	70

Figure 1 shows the relative deviation of the vitamin content in the daily diet of students in this ethnic group. Vitamin A surplus is 27% and 13%, vitamin B<sub>2</sub> deficiency is 23% and 9%, vitamin PP deficiency is 15% and 11%, vitamin B<sub>12</sub> deficiency is 11% and 12% in male and fe-

male diets respectively exceed the tolerance level of ± 5%. At the same time, 9% of the lack of vitamin B<sub>6</sub> in the daily diet of young men and 18% of the lack of folic acid in the daily diet of girls was noted.

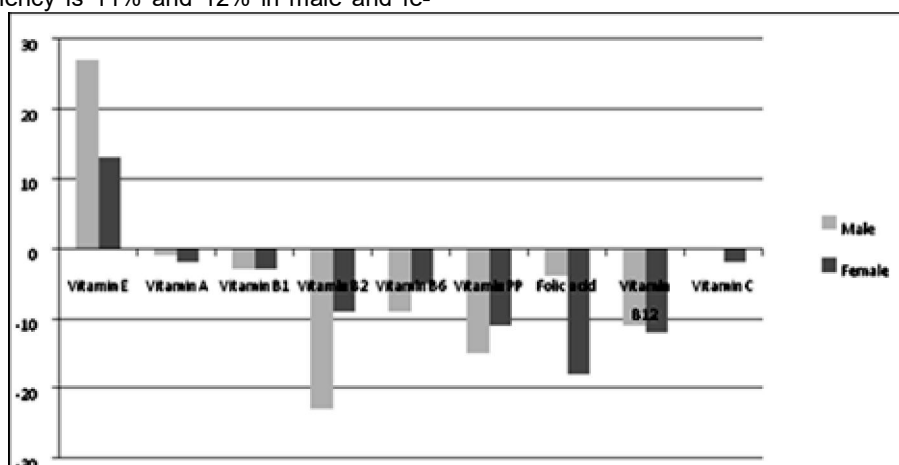


Fig.1 Relative deviation of the average daily intake of vitamins by international students from India, % of daily requirement.

The actual consumption of macro- and microelements also has certain characteristics. Noteworthy is the deficiency of phosphorus, zinc, iodine and selenium intake in

the men's group. The analysis of the diet of a female group found a deficient content of phosphorus, iron, zinc, iodine and selenium (See tab.2)

Table 2  
Average daily intake of minerals by international students from India (M ± m)

Minerals	Male		Female	
	Actual daily consumption	Daily requirement	Actual daily consumption	Daily requirement
Ca, mg	1206±62.7	1200	1114±56.8	1100
P, mg	879±75.1	1200	944±69.8	1200
Mg, mg	407±9.2	400	365±7.1	350
Fe, mg	14.2±1.1	15	15.1±1.1	17
F, mg	0.74±0.02	0.75	0.73±0.03	0.75
Zn, mg	12.6±0.2	15	10.9±0.6	12
I, mg	0.14±0.02	0.15	0.14±0.03	0.15
Se, mcg	63.7±2.7	70	42.4±1.9	50

The imbalance of these minerals' content exceeds the permissible level of variation  $\pm 5\%$  both in men's and in women's diets (see Fig.). There is the inadequate intake of phosphorus 27%, 16% zinc, iodine, selenium 7% and 9% in men's group diet, 21% lack of phosphorus, iron,

11%, 9% zinc, iodine, selenium 7% and 8% in the women's group diet. Ratio of calcium and phosphorus was 1.4: 1 for young men, 1.2: 1 for girls at the recommended 1: 1.

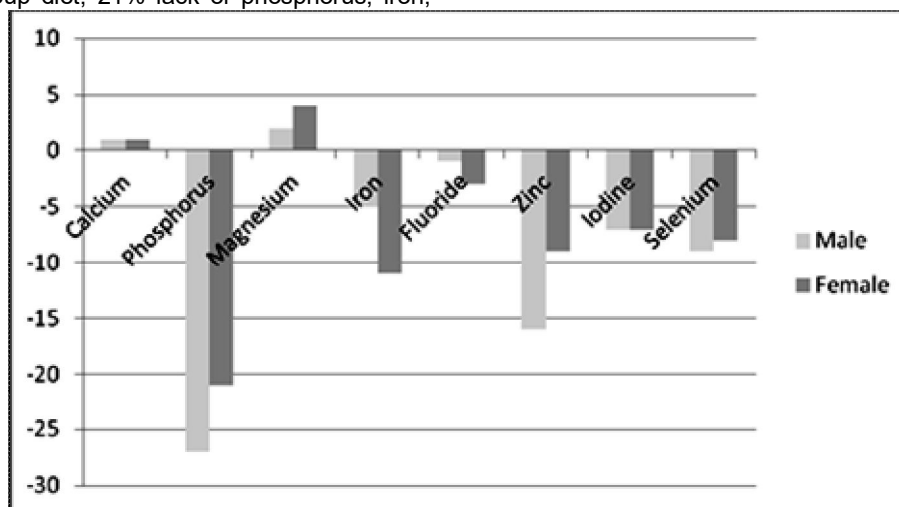


Fig.2 Relative deviation of the average daily intake of minerals by international students from India, % of daily requirement.

Many micronutrients deficiencies are associated primarily with low (according to MHU recommendations) energy value of the diet, the ratio between the impaired macronutrients (proteins, fats and carbohydrates), selective diet with insufficient consumption of complex carbohydrates and animal nutrients in male and female groups that was detected in earlier studies [18]. Also, 20% (24/119) of students, 11% (8/70) of boys and 31% (15/49) of girls, have a body mass index within the 1st stage of malnutrition [19]. As for the content of micronutrients, as Figure 1 shows, the students of both sexes are provided with vitamins A, B<sub>1</sub> and C within physiological needs. The content of folic acid in the male diet meets the recommended standards and subnormal value of vitamin B<sub>6</sub> is marked in women diet. However, vitamin deficiencies were quite alarming in terms of certain vitamins. The combined lack of folic acid, vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> in the respondents' diet is a risk factor for atrophy of lymphoid tissue, significantly reducing the number of T-helper cells, reducing the production of cytokines, particularly important link of antitumor immunity - interleukin-2. Also, polydeficiency of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid (female group) participating in the synthesis of nucleoprotein, maturation and nuclear division of cells, synthesis of amino acids, nucleic acids, purines and pyrimidines strongly impact on tissue that is intensively divided: erythroid, in which there are the earliest disorders that are manifested in anemia. Vitamin PP is part of pyridine nucleotides and co-dehydrogenase enzymes that protect the hemoglobin and membranes of red blood cells from oxidation. Its deficiency is also a risk factor of dysmetabolism of hematopoietic tissue [2,4,11]. Excessive men's consumption of vitamin A, which is fat-soluble and is capable of cumulation, provided probability of increasing occurrence of hypervitaminosis A, which inhibits processes of proteosynthesis, osteo- and chondrogenesis [2,4].

Consumption of certain minerals such as calcium, magnesium and fluoride, is consistent with recommendations of the Ministry of Health of Ukraine in both groups.

Consumption of iron in the men's group has a subadequate level. Regarding dyselementosis, the greatest attention is attracted to the significant lack of phosphorus in both groups. Phosphorus compounds form complex compounds of biologically active proteins, fatty acids, which include nucleoproteins of cell nuclei, phospholipids (lecithin) etc. Phosphorus is part of adenosine triphosphate and creatine phosphate which are energy storages. Also, phosphorus is part of the bone. Prolonged lack of phosphorus is a risk factor for violation of these processes [2,4]. Prolonged lack of phosphorus is a risk factor for violation of these processes [2,4]. Zinc deficiency in the diet of both sexes increases the probability of leucopenia [4.11] and disorders of the endocrine glands [2,4]. Lack of selenium, which protects the erythrocyte membranes from free radical damage is another factor in the adverse effect on blood formation for men and for women's groups [11]. Lack of iodine is not endemic to the Odessa area. It is the result of selective nutrition inherent to foreign students who are reluctant to consume local foods of the new host country, which for them is Ukraine [6]. Iron deficiency, which is the true blood-forming element, is certainly important in the women's group, given the monthly menstrual blood loss. In addition, 57% of body iron is part of hemoglobin, the part of the trace element peroxidase, cytochrome, cytochrome oxidase, because it gives the lack of oxidation processes [2,4,11]. These data characterize nutrition of respondents as unbalanced and inadequate of vitamins (polyhypovitaminosis). Deficiency of vitamins in the diet inevitably leads to metabolic disorders, creating metabolic basis for alimentary-dependent diseases. Lack of vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, B<sub>6</sub> can be compensated in part by replacing rice, which is the cereal of choice for this ethnic group, to yeast bread and oatmeal. It also will help to improve the content of complex carbohydrates in the diet. Deficiency of vitamin B<sub>12</sub> is optimally adjusted in this age with introduction to the diet of liver and dishes from it [4.13]. But students of this ethnic groups at first, have cultural and religious restrictions on its use, and secondly,

the liver has the highest content of vitamin A, obtaining of which is excessive. Therefore, reasonable correction of B<sub>12</sub> vitamin deficiencies due to increasing consumption of beef in the diet of students who follow the Islamic traditions in food, chicken products in the diet of students traditionally do not eat meat but consume poultry, replacement of soft cheese and milk on a solid cheese with decreasing consumption of brown and red carrots in the diet of people that follow the traditions of lactovegetarians. A necessary condition for the realization of specific functions of vitamins in metabolic processes is the normal course of their own metabolism: absorption in the intestine, transport to tissue, conversion to the active form. The absorption and transport of vitamins often carried by transport proteins are complete proteins [2,11]. Preferential respondents use the vegetable food. It creates conditions for malabsorption of vitamins [4]. Insufficient intake of valuable animal protein inhibits the synthesis of body proteins, including transport proteins. First, it should be increased with the intake of animal protein according to the regulatory quota. Excess dietary fiber content accelerates peristalsis, which prevents effective absorption of vitamins [2,4]. The diet of foreign students from India needs a complex correction for the content of insoluble fiber, animal protein and vitamins. In the consumption of minerals, this group of students has visible signs of dyselementosis. Nutrition of respondents in terms of the content of micro and macroelements is unbalanced and inferior. Deficiency of mineral elements is manifested through a significant period of time, making it difficult to diagnose and therefore it is reasonable to pay due attention to prevention of this type of nutritional disorders [2]. Correction of dyselementosis is advisable through the introduction of fish and seafood of vegetable (algae) and animal (mussels, shrimp, brine) origin in a diet, depending on the ethnic and religious restrictions and personal preference. A further concern is combined polydeficiency of micronutrients (vitamins and minerals), which affect the blood. For normal hematopoietic tissue metabolism the administering of a set of micronutrients to the bone marrow is needed. Their deficiency inhibits all parts of hematopoiesis [11]. Therefore, the diet of this ethnic group needs a comprehensive correction of these indicators through diet diversification from local seasonal food.

Thus, the actual nutrition of this group of students from India is unbalanced in terms of vitamins, micro- and macroelements, which creates a metabolic basis for pathological conditions or diseases. For statistical evidence and further examination of revealed laws is necessary to increase the total volume of the sampling. Additional tests of students to study biochemical indicators of nutritional status are expedient, namely the content of vitamins, minerals, total protein, hemoglobin and lipid abnormalities in blood plasma. Selective, monotonous meals, improper cooking, increase micronutrient needs due to changes in climate and time zone, the lack of a sustainable diet, ethnic and religious restrictions in the diet create conditions for the formation of alimentary-dependent diseases in a given social group. General recommendations for correcting the diet are compliance with the regime of nutrition, diet diversification and rationalization by local seasonal products, bringing micro- and macronutrient composition and total caloric meals at the limit of recommended values, decrease consumption of fast food; educational work among foreign students to raise awareness of nutrition issues, in terms of the local food and sustainable ways of cooking, developing diets

that are adapted to the culinary, cultural and ethno-religious traditions of this segment of students to prevent alimentary-dependent pathologies among foreign students whose country of origin is India.

## References

1. Gigiyena i ekologiya: ucheb. dlya stud. vyssh. med. ucheb. zavedeniy IV urovnya akkreditacii/ V. G. Bardov, V. F. Moskalenko, S. T. Omelchuk [i dr.]; pod red. V. G. Bardova ; Nac.med.un-t im. A. A. Bogomoltsa. Vinnitsa: N. Kn., 2008: 719 s.
2. Gigiyena harchuvannya z osnovamy nutriciologiyi za red. Cypriyana V.I., Kiev, «Medicina»,2007. T.I: 7-324, T.II: 10-412
3. Gorobey M.P. Problemy zbalansovanogo harchuvannya studentiv. Pedagogika, psihologiya ta medico-biologichni problemy fizychnogo viovannya i sportu. 2011. №10: 5.
4. Zdorovoye pitaniye. Osnovy obstchey nutriciologiyi. /Nadvorniy N.N., Kresun V.I., Godovan V.V., Melnyk K.S. [i dr.] ; pod red. N.N.Nadvornogo, V.I.Kresuna; ONMedU. Odessa: Press-kur'er., 2015: 350.
5. Korolyov, A. A. Gigiyena pitaniya: uchebnik dlya studentov vuzov / A. A. Korolyov. M.: Akademiya, 2006: 12-501
6. Melnyk K.S. Aktualni problem regional'nyh osoblyvostey harchuvannya naselennya Odestchiny / Kovalchuk L.Y., Melnyk K.S., Mihaylenko V.L., Baduk N.S.//Poland, Journal of Education, Health and Sport. 2016. №6(11): 731-740.
7. Melnyk K.S., Kovalchuk L.Y.: Gigienichna ocinka harchovogo statusu inozemnyh studentiv iz Siryi / za materialy II Mizhnarodnoyi konferenciyi «Zymovi naukovy chytannya». Kiyiv, 2017. Ch.I.: 73-79.
8. Melnyk K.S. Gigienichna ocinka faktychnogo harchuvannya inozemnyh studentiv z Izrayilu / « Nov eta tradyciynе u doslidzhennyah suchasnyh predstavnykiv medychnoyi nauky» : zbirn. materialiv mizhnar. nauk.-prakt. konf. L'viv, 2017: 75-80.
9. Ye.S. Melnyk, V.L.Mihaylenko, Yu. S. Barskaya / Gigienicheskaya ocinka faktycheskogo himicheskogo sostava I struktury potrebleniya zhirov v racione pitaniya studentov /: VI Congress Southeast Eurohean Medical Forum. Odessa, 2015: 136.
10. Melnyk K.S. Analiz adekvatnosti faktychnogo racionu harchuvannya ditey pidlitkovogo viku, stch meshkayut' v Odes'komu regionu / Melnyk K.S.: Materialy XIV kongresu Svitovoyi federaciyi Ukrayinc'kyh likars'kyh tovarystv. Donetsk-Kiyiv-Chikago, 2012: 377.
11. Osnovy fiziologiyi cheloveka: ucheb. dlya stud. vyssh. med. ucheb. zavedeniy / V.B.Brin., I.A.Vartanyan, S.B.Daniyarov, Yu.M.Zaharov [i dr.] ; pod red. B.I.Tkachenko;– Sankt-Peterburg : Mezhdunarodniy fond istorii nauki, 1994: 204-209.
12. Smolyar V.I. B.I. Racional'noye pitaniye.- Kiyev : Naukova dumka, 1991: 140-142.
13. Himicheskii sostav pistchevyh produktov. Kn.2. Spravochniye tablicy soderzhaniya aminokislot, zhirnyh kislot, vitaminov, makro- s mikroelementov, organicheskikh kislot i uglevodov /Pod red. I.M.Skurihina,M.N.Volgaryova. M. Agropromizdat, 1987: 360 s.
14. International Institute of Population Sciences (IIPS) National Family Health Survey (NFHS-3), Fact sheets for 29 States. Mumbai: International Institute for Population Sciences India, Mumbai. 2007.
15. Huppert H.E., Sparks R.S. Extreme natural hazards: population growth, globalization and environmental change. // Philos. Transact. A Math. Phys. Eng. Sci. 2006. Vol. 364. № 1845: 1875-1888.
16. Katz DL (2008). Dietary recommendations for health promotion and disease prevention. In Nutrition in Clinical Practice, 2nd ed., pp. 434-447. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
17. Labadarios D, Swart R, Maunder EMW, Kruger HS, Gericke GJ, Kuzwayo PMM, Ntsie PR, Steyn NP, Schloss I, Dhansay MA, Jooste PL, Dannhauser A, Nel JH, Molefe D, Kotze YJVW: Executive summary of the national food consumption survey fortification baseline (NFCS-FB-1)

- South Africa, 2005. S Afr J Clin Nutr. 2008, 21 (Suppl 2): 245-300
18. Melnyk K.S., Kovalchuk L.Y., Mykhaylenko V.L. Definite features of dietary intake of international students from India/ Aktual'ni problem transportnoyi medycyny: navkolyshne seredovystche; profesiynne zdorov'ya; patologiya. 2016. №4 (46): 29-33.
19. Melnyk K.S. Estimation of body mass index (BMI) in international students from India/ «Dosyagnennya meduchnoyi nauky yak chynnyk stabil'nosti rozvitku medychnoyi praktyky»: zbirn. materialiv mizhnar. nauk.-prakt. konf. Dnipro, 2017: 86-89.
- On-line databases:
20. <http://www.fao.org/countryprofiles/index/ru/?iso3=ISR>
21. <http://www.eurofir.org/food-information/food-composition-databases-2/>
22. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>

*Матеріал надійшов до редакції 26.04.2017*

## ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів" на [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

У якості невід'ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов'язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком дослідження пацієнт повинен заповнити і розписатися у формі Заяви про Інформовану Згоду. До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською, російською та англійською мовами (орієнтовно 250 слів), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через два інтервали, на аркушах формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диск, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальнозжиті скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях СІ, однак допустимими є й інші загальнозжиті позначення та одиниці вимірювання (l, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Одночасно, автори надають повний переклад тексту, підписаних підписів і табличних матеріалів англійською мовою. У переліку використаної літератури посилання, наведені кирилицею, транслітеруються із застосуванням програми "Trans 1.02" або подібних програм.

Усі рукописи журналів рецензовані незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції". При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов'язані відзвітуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах". Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в дослідках. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та догляду тварин (Європейська конвенція про захист хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набуття тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. інформацію про Права Людини і Тварини).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.

---

**INFORMATION FOR AUTHORS**

---

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following Conflict of Interest Statement Form. The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the Standard Statement of Informed Consent Form. The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in *The Medical and Ecological Problems*. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paper in Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (l, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tables should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and the short title of the article. The list of cited literature is provided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

At the same time the authors provide full translation of the article's text, picture captions and table materials into English. In the list of references, the Cyrillic positions must be transliterated with the use of "Trans 1.02" or similar programs.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See Statement of Human and Animal Rights).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.