



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ



ЗБІРНИК МАТЕРІАЛІВ

науково-практичної конференції
з міжнародною участю,
присвяченої пам'яті видатних вчених
доктора медичних наук Генріха Мосінга
та професора Леона Попельського

**СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ГІГІЄНИ,
ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, МІКРОБІОЛОГІЇ
ТА ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

1256 1233
1996
LIHA-PRES

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

**СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ГІГІЄНИ, ЕПІДЕМІОЛОГІЇ,
МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

**ЗБІРНИК МАТЕРІАЛІВ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ,
присвяченої пам'яті
видатних вчених доктора медичних наук Генріха Мосінга
та професора Леона Попельського**

31 січня 2024 року

УДК 614+616-036.22+579+616-002.5(062.552)
С91

Редакційна колегія:

д.м.н., професор **Кузьмінов Б.П.** – головний редактор;

д.б.н., с.н.с. **Зазуляк Т.С.** – заступник головного редактора.

Члени редколегії:

к.м.н., с.н.с. **Геник І.Д.**, к.мед.н., с.н.с. **Ткач О.А.**, к.б.н., с.н.с. **Мажак К.Д.**

Адреса редколегії:

79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Тел. (032) 260–09–06

e-mail: zbirka.profmed@gmail.com

*Рекомендовано рішенням Вченої ради
Науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
(протокол № 4 від 29 листопада 2023 року)*

С91 **Сучасні проблеми гігієни, епідеміології, мікробіології та туберкульозу** : збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті видатних вчених доктора медичних наук Генріха Мосінга та професора Леона Попельського, 31 січня 2024 року / Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Львів – Торунь : Liha-Pres, 2024. – 172 с.

ISBN 978-966-397-371-5

УДК 614+616-036.22+579+616-002.5(062.552)

ISBN 978-966-397-371-5

© Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, 2024

ЗМІСТ

“WEIGLOWCY”: HISTORIA ZAWSZE NA CZASIE Kuzminov B.P., Smolnytska V.L.....	5
ІНФЕКЦІЇ, ПОВ’ЯЗАНІ З НАДАННЯМ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ: ПРИЧИНИ ТА ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) Бек Н.Г.....	12
СТВОРЕННЯ ТВАРИННОЇ МОДЕЛІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19 Біла Г.І., Козловський М.М., Утка В.О., Васерук А.Я., Гричко Р.Ю., Білий Р.О.....	21
ВПЛИВ ПРОДУКТІВ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ <i>SACCHAROMYCES</i> <i>BOULARDII</i> НА УМОВНО-ПАТОГЕННІ ГРИБИ Бончужна М.В., Мажак К.Д., Платонова І.І.....	29
ВПЛИВ ШТАМІВ ВІРУСУ КЛІЩОВОГО ЕНЦЕФАЛІТУ – ПОТЕНЦІЙНИХ КАНДИДАТІВ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА Т-ЗАЛЕЖНИЙ ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ Козловський М.М., Бек Н.Г., Генік І.Д., Чіпак Н.І.....	38
ПОКАЗНИКИ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ФТОРИДНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ Коник У.В., Козак Л.П.....	52
ВЕРИФІКАЦІЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ПОЄДНАНОГО З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ У СУЧАСНИХ УМОВАХ Костик О.П., Піскур З.І., Рудницька Н.Д., Вольницька Х.І., Боржівська О.Є.....	59
ХІМІЧНЕ ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРИ ЯК ПРОБЛЕМА НЕПРИЙНЯТНОГО РИЗИКУ ДЛЯ ЗДОРОВ’Я НАСЕЛЕННЯ Крупка Н.О.....	66
РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОЇ СИТУАЦІЇ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ В УКРАЇНІ – ПРОБЛЕМА СЬОГОДЕННЯ Кузьмінов Б.П., Ткач О.А., Недоспасова О.П., Мажак К.Д., Зарічна О.З.....	77
ПРОБЛЕМИ ОЦІНКИ ХІМІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ҐРУНТІВ, ПОВ’ЯЗАНОГО З ВЕДЕННЯМ БОЙОВИХ ДІЙ В УКРАЇНІ, ТА ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ ДЛЯ ЗДОРОВ’Я ЛЮДЕЙ Лабойко В.В.....	86

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ Мажак К.Д., Ткач О.А.....	92
ОЦІНКА ВПЛИВУ ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА РОСІЙСЬКОЇ ВІЙСЬКОВОЇ АГРЕСІЇ НА РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В СУСПІЛЬСТВІ НА ПРИКЛАДІ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ Махота Л.С., Біличенко Н.П., Сухорукова А.Б., Літовченко О.Л., Завгородня Л.В.....	101
ДИСБІОЗ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЧОЛОВІКІВ ТА ПОРУШЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) Мельник О.В., Коваленко І.В., Немченко О.О., Павляк У.В., Шикула Р.Г.....	106
ГІГІЄНИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ УМОВ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ШКОЛЯРІВ ПІД ЧАС ДІЇ ВОЄННОГО СТАНУ Мізіук М.І., Павликівська Б.М., Суслик З.Б., Тимошук О.В., Токар І.Т.....	128
АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ВОДОЕМУЛЬСІЙНОГО ПОКРИТТЯ «СНЄЖКА ПЛАТІНІУМ КІТЧЕН-БАС» ДО ГРАМПОЗИТИВНИХ ТА ГРАМНЕГАТИВНИХ БАКТЕРІЙ Платонова І.Л., Сирота Г.І., Патько І.М.....	135
ІНФІКУВАННЯ РАН В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ ПРИ ВІДКРИТИХ ТА МАЛОІНВАЗИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ Тимчук І.В., Бутова Л.М., Панас М.А., Король Я.А., Корнійчук О.П.....	142
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИПЕДИКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ Чіпак Н.І., Генік І.Д., Ключенко М.М.....	150
АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ ЛІКАРНЯНОГО СЕРЕДОВИЩА В УМОВАХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ Яворовський О.П., Скалецький Ю.М., Брухно Р.П., Зінченко Т.О., Брухно О.М., Петровська О.С.....	160
АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК.....	169

“WEIGLOWCY”: HISTORIA ZAWSZE NA CZASIE

Kuzminov B.P., Smolnytska V.L.

*Narodowy Uniwersytet Medyczny imienia Daniela Halickiego we Lwowie,
Lwów, Ukraina*

Streszczenie. *W artykule przedstawiono informacje o pracownikach laboratorium tyfusu plamistego, która została utworzona przez profesora Rudolfa Weigla na Wydziale Biologii Ogólnej Uniwersytetu Jana Kazimierza we Lwowie. W środowisku uniwersyteckim i akademickim nazywano ich “Weiglowcy”.*

Słowa kluczowe: *tyfus plamisty, Rudolf Weigl, “Weiglowcy”.*

Wprowadzenie. Tyfus plamisty jest klasyczną chorobą zakaźną spowodowaną przez *Rickettsia prowazekii*. Źródłem zakażenia jest zazwyczaj człowiek, nosicielem są wszy domowe. Za ustalenie tego faktu francuski bakteriolog Charles Nicole otrzymał w 1928 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny [1]. Choroba ta szalała w całej Europie w latach 1914–1922. Pierwsza wojna światowa stała się podatnym „gruntem” dla tej plagi, na którą w tym okresie zachorowało około 35 milionów ludzi, z czego 6 milionów zmarło.

W czasie II wojny światowej w obozach koncentracyjnych na terenach okupowanych, zwłaszcza na Ukrainie, obserwowano masowe epidemie tyfusu plamistego. W ciągu trzech lat okupacji zapadalność na tyfus na Ukrainie wzrosła 42-krotnie [2].

Jedną z pierwszych skutecznych szczepionek przeciwko tej chorobie, która zabiła ponad 100 milionów ludzi, opracował profesor Rudolf Weigl.

Prace nad stworzeniem szczepionki, określeniem jej skuteczności i bezpieczeństwa, schematu podawania, warunków przechowywania trwały 10 lat w laboratorium tyfusu plamistego na Wydziale Biologii Ogólnej Uniwersytetu Jana Kazimierza we Lwowie.

Jednostka główna, stanowiąca trzon laboratorium, została zmontowana w latach 1926–1927 ze studentów Wydziału Lekarskiego i Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego.

Był to wyjątkowy zespół ludzi o podobnych poglądach, “Weiglowców”, jak ich nazywano w środowisku uniwersyteckim i akademickim, charakteryzujących się wysokimi standardami poświęcenia [3].

Cel badania. Analiza i przedstawienie faktów pracy zespołu laboratoryjnego nad stworzeniem szczepionki na tyfus plamisty i jej wytwarzaniem.

Materiały i metody badań. Analityczne, systemowe i historyczne aspekty metody podejścia systemowego.

Wyniki oraz ich omówienie. Impulsem do powstania laboratorium była szczepionka. Technologia produkcji szczepionek była dość pracochłonna i wymagała dużej ilości czasu. Kolonię laboratoryjną wszy, na której przeprowadzano eksperymenty, założył Weigl w 1918 roku. Owady zostały przez niego zabrane z obozów wojskowych, znajdujących się wówczas na południu Polski.

Szczepionką była emulsja z jelit wszy tyfusu płamistego w komórkach śródnabłonkowych których gromadzi się *R.prowazekii* przez kilka dni (4–5) po podaniu doodbytniczym. W celu zneutralizowania patogenu do wskazanej emulsji dodawano minimalną ilość (0,5 %) fenolu [4].

Procedura obejmowała:

- karmienie zdrowych wszy, umieszczanych w specjalnych klatkach, które przyczepiano do skóry dawców krwi;
- infekcja wszy i rozmnażanie się *R.prowazekii* w jelitach wszy;
- przygotowanie wszy i usunięcie jelit;
- końcowe przygotowanie szczepionki fenolizowanej.

Ze względu na charakter pracy, dawców krwi w laboratorium Weigla nazywano „karmnikami” (hodowca wszy), a pracowników zarażających wszy – „strykawkami” (strykaczami) [5].

Podczas karmienia wszy klatki z owadami (7–11) umieszczano siatką w dół na nodze „karmnika” (uda u kobiet, gołenie u mężczyzn). Ściany siatki klatki dociskano do skóry i trzymane pod szeroką gumką. Wtykając głowę przez siatkę, wszy mogły przebić skórę i wysysać krew przez około 45 minut raz dziennie przez około 12 dni. Czerwone plamy o wymiarach $2,5 \times 5$ cm, które pojawiły się na skórze, zmyto 60 % alkoholem.

Po karmieniu jelity wszy, a także całe ciało puchły jak balon, ponieważ każda wesz połknęła ilość krwi równą masie całego ciała.

Zakażenie wszy *R.prowazekii* przeprowadzono ręcznie za pomocą specjalnie przeszkolonych „iniekatorów” przy użyciu szklanej mikrokapilary o średnicy 0,05–0,1 mm. Cały cykl wtrysku trwał około jednej sekundy. Po wstrzyknięciu każdą partię, liczącą około 500 wszy, karmiono przez kolejne 5 dni „wstrzykiwaczami”, którzy zostali wcześniej zaszczepieni.

Sekcję wszy i usunięcie jelit przeprowadzono za pomocą „dysektora” (preparatora) pod mikroskopem binokularowym 16x, przy użyciu cienkiego skalpela. Normą dla dysektora było sekcja około 300 wszy na godzinę. Usunięte jelita przeniesiono następnie do słoików zawierających 0,5 % roztwór fenolu i następnie rozdrobniono w móżdżerku Weigla na drobną zawiesinę. Pozostałości usunięto przy 1000 obr/min, zawiesinę wytrącono przy 6000 obr/min i na koniec ponownie zawieszono w 0,5 % buforze fenolowym.

Do szklanych ampulek wprowadzono emulsję odpowiadającą 15, 30 i 45 jelitom wszy. Szczepienie przeprowadzono w trzech dawkach w odstępach tygodniowych.

Aparatura i urządzenia do produkcji szczepionek oraz bakteriologiczne prace były ucieleśnieniem idei profesora R. Weigla. Prototypy były przez niego wielokrotnie wykonywane. Niektóre z tych urządzeń weszły do praktyki laboratoryjnej badań bakteriologicznych [6].

W laboratorium panowała niepowtarzalna atmosfera wzajemnego koleżeństwa i szacunku, przyjaźni i zaufania, wolności i powagi, która przyczyniła się do rozpoczęcia karier naukowych lub zawodowych pracowników.

Większość obowiązków była długoterminowa i pracochłonna, wymagała długich godzin w laboratorium, dlatego "Weiglowców" można było spotkać na uczelni zarówno o świcie, jak i o późnej nocy.

W razie potrzeby ten, który miał mniej czasu bez zbędnych słów i wypożyczenia, pracował dla kolegi, aby zlecone mu zadanie zostało wykonane na czas.

Cechą charakterystyczną wszystkich prac miała być dokładność, rzetelność i rzeczowość, a także uzasadnienie postawionej hipotezy lub odkrycie zjawiska poprzez szereg dobrze udokumentowanych badań. To, czego nie dało się zobaczyć, sfotografować czy udowodnić dokładnymi badaniami, nie mogło zostać wzięte pod uwagę.

Przy całej obsesji na punkcie pracy naukowej, dyscypliny i całkowitego poświęcenia pracownicy laboratorium nadal mieli czas na wypoczynek i świętowanie. Żarty, piosenki, wiersze i humor wypełniały każdą wolną chwilę pracowników laboratorium. Panujące wśród nich bezpieczeństwo było efektem młodości i niepohamowanego optymizmu. Wszyscy byli narażeni na duże stężenie zarasków, tysiące wszy zakażonych tyfusem były o krok od niebezpiecznej choroby, która mogła doprowadzić do śmierci.

W skład zespołu profesora Rudolfa Weigla wchodzili:

Jan Starzyk, student Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego. Był jednym z pierwszych uczniów profesora Weigla. Odpowiadał za produkcję szczepionek, ich ilość i jakość. Pełnił odpowiedzialne i trudne stanowisko. Oprócz spraw związanych z produkcją musiał utrzymywać porządek w laboratorium. Odbiły się na nim wszystkie niepowodzenia związane z produkcją szczepionek. Kiedy coś poszło nie tak, winę ponosił Starzyk. Przyjął to jednak spokojnie, bo wszystko, co od niego zależało, zostało zrobione dobrze.

Jan Starzyk zaoferował Weiglowi swój model klawiatury do szybkiego zakażania wszy oraz model budowy mikropompy pompującej zakaźną zawiesinę.

Weigl zatwierdził urządzenie klawiaturowe, zmienił konstrukcję mikropompy i wyposażył ją w napęd elektryczny zamiast opracowanego mechanicznego.

Później uzyskał stopień doktora na Wydziale Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Był Ministrem Zdrowia i Ochrony Socjalnej Ludności, kierownikiem zorganizowanej przez niego nowo utworzonej Katedry Mikrobiologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Krakowie.

Zbigniew Stuhly, student Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego. Od 1927 roku pracował jako wolontariusz w Instytucie Badań nad Tyfusem prof. Rudolfa Weigla. Studiował medycynę, ale ukończył Wydział Biologii Uniwersytetu Jana Kazimierza we Lwowie. Weigl cenił go za podejście do nauki, moralności i zasad życia. Weigl cenił go za podejście do nauki, moralności i zasad życia. Z szacunkiem rozważał jego opinię.

Skonstruował małe urządzenie do seryjnej inwazji wszy. Był to szereg drutów połączonych ze sobą i zagiętych do metalowej podstawy, które można było podnosić i opuszczać za pomocą nacisku palców. Pod każdym klawiszem, na połowie ciała, umieszczano po jednej wшы. Później, podczas masowej produkcji szczepionki, okazało się, że w praktyce szybkie „ładowanie” tych maszyn, jak się je nazywa, nie nastręcza żadnych szczególnych trudności. W czasie okupacji do 1944 roku kierował wydziałem produkcji szczepionek przeciw tyfusu plamistego Instytutu Rudolfa Weigla we Lwowie. Uzyskał stopień naukowy, był organizatorem i wieloletnim kierownikiem Katedry Biologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Sofia Kulikowska – Sofia Weigl, współpraca z Rudolfem Weiglem rozpoczęła się w 1921 roku. Podobnie jak inni członkowie rodziny Weigle, stała się jedną z pierwszych hodowcą wszy Oprócz pracy naukowej zajmowała się sprawami administracyjnymi laboratorium. Uzyskała stopień naukowy kandydata nauk biologicznych oraz tytuł naukowy profesora nadzwyczajnego.

Władysław Kuzia, przyszedł do laboratorium jako student medycyny. Był głównym mechanikiem i kierowcą, a przede wszystkim uwielbiał robić zdjęcia, prowadził całą dokumentację laboratoryjną i fotograficzną, znał wiele „żartów” – był bardzo dowcipny i zabawny w towarzystwie. Był niezbędny do polowań i rybołówstwa.

Później dyrektor stacji sanitarno-epidemiologicznej w Olsztynie.

Edward Zubyk, miał swoje idee, swoje przemyślenia, których potrafił energicznie bronić. Nie mogąc pogodzić się z pewnymi problemami w fabryce i będąc bezkompromisowym, śmiało rzucił pracę.

Karolina Reiss, jest profesorem nadzwyczajnym, żoną słynnego profesora okulistyki Viktora Reissa. Znała tajniki przygotowywania preparatów histologicznych pod mikroskopem i posługiwania się mikrotomem. K. Reiss zajmowała się przeszczepianiem płazów i czasami wykonywała przekroje histologiczne jelit wszy dotkniętych tyfusem.

Jej hobby była fotografia artystyczna.

Anna Gertzig, rozpoczęła pracę na stanowisku kreślarza w katedrze, ale wkrótce dzięki swojej pracowitości zaczęła uczestniczyć w pracach naukowych laboratorium. Ukończyła studia na Wydziale Biologii, uzyskując stopień kandydata nauk filozoficznych (Ph.D), a następnie tytuł profesora nadzwyczajnego.

Bronisław Chrzanowski był studentem medycyny, później dyrektorem Zakładu Higieny w Częstochowie.

Teklya Żaluska, asystentka laboratoryjna, która hodowała wszy, infekowała je riketsjami i przygotowywała zawiesiny do badań diagnostycznych, przeprowadzała szereg działań technicznych.

Władysław Wolf rozpoczął pracę w laboratorium jeszcze jako student Katedry Matematyczno-Przyrodniczej Wydziału Medycznego. Później uzyskał stopień naukowy i tytuł profesora nadzwyczajnego Akademii Medycznej w Zabrze-Rokitnicy. Pracował jako Dyrektor Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Kaliszu.

Karlic Grzegorz, kierownik wiwarium i pełniący obowiązki woźnego. Opiekował się zwierzętami, kupował nowe, dostarczał im żywność i wodę. Oprócz tego zajmował się szeregiem innych spraw związanych z zaopatrzeniem zakładu.

Michał Martynowicz, mistrz rozległej wiedzy i techniki laboratoryjnej, współpracował z profesorem i jego żoną Rozalią Martynowicz najdłużej, bo od czasów I wojny światowej. Był specjalistą od wszystkiego. Technik laboratoryjny, mechanik, kurator. Rozwiązywał problemy urzędowe i poufne. Był człowiekiem o wielkich zdolnościach technicznych, kochał pracę laboratoryjną i naukową.

Henryk Mosing dołączył do zespołu profesora Weigla w 1930 roku jako wolontariusz. Był wówczas studentem drugiego roku wydziału lekarskiego Uniwersytetu Jana Kazimierza we Lwowie i jak większość jego kolegów interesował się mikrobiologią.

Henryk Mosing – osobna karta w historii zakładu. Nikt nie był w stanie zrozumieć tego człowieka. Utalentowany naukowiec, o szerokich, niezależnych poglądach, humanista – prowadził ascetyczny tryb życia, który jedni podziwiali, a inni nie rozumieli. Interesował się filozofią hinduską. Marzył o wyjeździe do Indii. Miał niezwykle dar nawiązywania kontaktów z ludźmi, zwłaszcza z młodzieżą.

Był niezastąpiony przy organizacji wypraw epidemiologicznych ze względu na niezwykłą umiejętność nawiązywania kontaktów z nieufnymi, zacofanymi „chłopcami i lematami” z odległych wsi huculskiej.

Miał swoje naukowe koncepcje. W czasie wojny prowadził szeroko zakrojoną działalność humanitarną na rzecz ludności lwowskiej. Pozostał we Lwowie, kierował produkcją szczepionek w Związku Radzieckim, prowadził badania epidemiologiczne i udzielał pomocy medycznej osobom starszym, które pozostały we Lwowie.

23 września 1938 r. Prezydent RP Ignacy *Mościcki* odznaczył H. Mozinga Złotym Krzyżem Zasługi. Nagroda za wysokie osiągnięcia w nauce i medycynie.

Petro Radlo, epidemiolog, który nie pracował bezpośrednio w laboratorium Weigla, ale był ściśle związany z jego pracą.

Przeprowadzał szczepienia i brał udział w badaniach terenowych, był autorem wielu filmów o pracy wyprawy, z których kilka przetrwało do dziś, a nawet zostało wykorzystanych w dokumentach w Polsce i na Ukrainie.

Tak wyglądała główna część zespołu w chwili narodzin i wprowadzenia szczepionki na tyfus plamisty na skalę półprzemysłową [7].

Wnioski i perspektywy. Do walki z najniebezpieczniejszą chorobą, na jaką ludzkość cierpi od wieków, profesor Rudolf Weigl stworzył grupę podobnie myślących ludzi, których łączy wyjątkowa dla instytucji naukowych, bezinteresowna miłość do nauki, absolutna uczciwość w pracy, powszechna i szczerza przyjaźń. Mimo śmiertelnego ryzyka osiągnęli swój cel i choć nie należą już do tego świata, muszą pozostać w naszej pamięci.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Charles Nicolle – Facts. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1928. *The Nobel Prize*. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1928/nicolle/facts/>

2. Епідемічний висипний тиф. *Вікіпедія: Вільна енциклопедія*. URL: https://uk.wikipedia.org/wiki/Епідемічний_висипний_тиф

3. Wolf W. O profesorze Weiglu i „Weiglowskich”. *Copyright Kazimierz Wolff*. 2003. URL: <http://www.lwow.home.pl/wolff/Wolff.html>

4. Kryński S., Becla E., Machel M. Weigl's method of intrarectal inoculation of lice in production of typhus vaccine and experimental works with Rickettsia procyonae. *Annales Academiae Medicae Gedanensis*. 1974. № 4. P. 19–51. URL: <https://www.lwow.home.pl/Weigl/krynski/teoria.html>

5. Alphabetical list of 507 persons employed in prof. Rudolf Stefan Weigl Institute (1939–1944) and professions of some of them after WWII (according to the document. Professor Rudolf Stefan Weigl and his Institute for Epidemic Typhus in Lwów in the years 1939–1944. *Published by Muzeum Arsenal. Wrocław*. URL: <https://www.lwow.home.pl/weigl/weiglowsky.html>

6. Weigl W. Wspomnienia O moim ojcu. Zwyciężył tyfus – Instytut Rudolfa Weigla we Lwowie. Dokumenty i wspomnienia / Red. Zbigniew Stuchly. Wrocław : Sudety, 2001. URL: <https://www.lwow.home.pl/weigl/turek.html>

7. Kuzminow B.P., Smolnycka W.L. Mosing – spojrzenie przez pryzmat czasu. (Z okazji stulecia założenia przez Rudolfa Weigla laboratorium epidemicznego tyfusu plamistego we Lwowie). Lwów – Drohobycz : Koło, 2023. 104 s.

REFERENCES:

1. Charles Nicolle – Facts. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1928. *The Nobel Prize*. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1928/nicolle/facts/>
2. Epidemic typhus. Wikipedia. The Free Encyclopedia. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Epidemic_typhus
3. Wolf W. About Professor Weigl and “Weiglowcy”. *Copyright Kazimierz Wolff*. 2003. URL: <https://www.lwow.home.pl/wolff/Wolff.html>
4. Kryński S., Becla E., Machel M. Weigl’s method of intrarectal inoculation of lice in production of typhus vaccine and experimental works with Rickettsia prowazekii. *Annales Academiae Medicae Gedanensis*. 1974; 4: 19–51. URL: <https://www.lwow.home.pl/Weigl/krynski/teoria.html>
5. Alphabetical list of 507 persons employed in prof. Rudolf Stefan Weigl Institute (1939–1944) and professions of some of them after WWII (according to the document. Professor Rudolf Stefan Weigl and his Institute for Epidemic Typhus in Lwów in the years 1939–1944. *Published by Muzeum Arsenal. Wrocław*. URL: <https://www.lwow.home.pl/weigl/weiglowcy.html>
6. Weigl W. Wspomnienia O moim ojcu. Zwyciężyć tyfus – Instytut Rudolfa Weigla we Lwowie. Dokumenty i wspomnienia / Red. Zbigniew Stuchly. Wrocław : Sudety; 2001. URL: <https://www.lwow.home.pl/weigl/turek.html>
7. Kuzminov BP, Smolnycka WL. Mosing – a look through the prism of time. (On the occasion of the centenary of the establishment of the epidemic typhus laboratory in Lviv by Rudolf Weigl). Lviv – Drohobych : Kolo; 2023. 104 p.

«ВЕЙГЛЬОВЦІ»: ІСТОРІЯ ЗАВЖДИ НА ЧАСІ

Кузьмінов Б.П., Смольницька В.Л.

Анотація. В статті наведено інформацію про співробітників лабораторії висипного епідемічного тифу, яка була створена професором Рудольфом Вайглем на кафедрі загальної біології Львівського університету імені Яна Казимира. В університетській та академічній спільноті, їх називали «Вейгльовці».

Ключові слова: висипний епідемічний тиф, Рудольф Вайгель, «Вейгльовці».

Кузьмінов Б.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Смольницька В.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4356>,
+38(097)241-89-19, valentinas2002@ukr.net.

ІНФЕКЦІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З НАДАННЯМ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ: ПРИЧИНИ ТА ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Бек Н.Г.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

Анотація. В статті проаналізовано джерела збудників, фактори передачі та прояви епідемічного процесу внутрішньолікарняних інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Зниженню виникнення випадків інфікування пацієнтів сприяє впровадження програми інфекційного контролю.

Ключові слова: внутрішньолікарняні інфекції, медична допомога, епідеміологічний процес.

Вступ. Інфекції пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД) є актуальною проблемою у закладах охорони здоров'я. Щороку ІПНМД реєструються в багатьох розвинутих країнах світу. За визначенням ВООЗ ІПНМД – це інфекції, які вперше з'являються через 48 годин або після 30 днів після виписки пацієнта або операції [1]. Переважно у пацієнта ІПНМД виникають протягом трьох діб після знаходження у стаціонарі та продовжують терміни перебування пацієнтів у стаціонарі та створюють додаткові витрати на його лікування [2].

Згідно з даними Agency for Healthcare Research and Quality (США, 2017) найбільше серед ІПНМД складають катетер-асоційовані інфекції кровотоку (КАІК). Підраховано, що витрати на лікування у США в середньому становлять 48 108 доларів на один випадок [3].

Поширенню ІПНМД у стаціонарах сприяють різні причини. Серед основних факторів передачі є забруднені руки медичного персоналу, повітря, брудна білизна та погано простерилізований медичний інструментарій.

До найпоширеніших ІПНМД відносять: катетер-асоційовані інфекції кровотоку (КАІК), інфекції сечовивідних шляхів (КАІСВШ), інфекції пов'язані з центральним венозним катетером, інфекції в області хірургічного втручання (ІОХВ), вентилятор-асоційовану пневмонію (ВАП), госпітальну пневмонію та коліт, викликаний *Clostridium difficile*.

Основними збудниками ІПНМД є мікроорганізми, які становлять загрозу для здоров'я людини. За даними експертів ВОЗ найбільш значущими збудниками є *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* або *Enterococcus faecium*.

За даними літератури частота інфекцій, пов'язаних з медичною допомогою у відділеннях інтенсивної терапії після хірургічних втручань становить від у 2–36 %. Причому найбільш високий ризик розвитку цього ускладнення виявлено у пацієнтів, які знаходились на лікуванні у хірургічних відділеннях [4].

Мета дослідження. Метою роботи було провести аналіз причин виникнення інфекцій, пов'язаних з медичною допомогою в медичних закладах у світі та в Україні.

Матеріали та методи досліджень: Матеріалами для аналізу слугували вітчизняні та закордонні джерела з інтернет ресурсів *PubMed* та *Google* щодо причин виникнення інфекцій, пов'язаних з медичною допомогою за останні десять років.

Результати та їх обговорення. В сучасній медичній літературі відображено широке розповсюдження ІПНМД у країнах Європи та у Сполучених штатах Америки. У розвинутих країнах захворювання пов'язні з ІПНМД становлять 7 % та у країнах, що розвиваються – 10 %. За даними Khan H.A. та співавт., найвищий рівень інфекцій був виявлений у відділеннях інтенсивної терапії 36 % (інфекції сечовивідних шляхів), 90 000 летальних випадків, пов'язані з пневмонією (6 %), інфекції кровотоку (4 %), інфекції сечовивідних шляхів (2 %) та шлунково-кишковими інфекціями, викликані *Clostridium difficile* [5].

Центр контролю та профілактики захворювань (CDC) у США інформує, що майже 1,7 млн госпіталізованих пацієнтів щорічно отримують ІПНМД під час лікування та понад 98 000 цих пацієнтів (один із 17) помирає через це ускладнення [6]. Згідно з останніми даними ВООЗ щороку в Європі реєструється 2,5 мільйонів нових випадків інфекцій та до 91 тисяч смертей пов'язаних через ІПНМД [7]. За даними авторів Kritsotakis EI та співавт., у Греції рівень поширеності ІПНМД становить 9,1 %. Найчастіше реєструються інфекції нижніх дихальних шляхів (ІДШ) та інфекції кровотоку [8].

Перше місце серед інших ІПНМД за рівнем летальності займає ВАП. Вона з'являється через 48 годин після госпіталізації та пов'язана з інтубацією хворого. У пацієнта виникають клінічні ознаки інфікування: лихоманка (температура > 38 °C, лейкопенія або лейкоз) Рівень захворюваності на ВАП залежить від віку та наявності супутніх

захворювань. Захворюваність серед госпіталізованих пацієнтів старше 65 років складає 1,5 % і більше. Летальність при цьому коливається від 10 %–30 %. В етіології ВАП найбільш частіше зустрічаються такі мікроорганізми як *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* та *Staphylococcus aureus* [9].

Проведений аналіз за 2011–2012 роки щодо інфікуванням ІПНМД у країнах Європи показав, що ВАП найчастіше виявлялась у відділеннях інтенсивної терапії (8,1 %) та серед пацієнтів, яким робили інтубацію (15 %). Серед виділених мікроорганізмів домінували *Pseudomonas aeruginosa* (17 % з 1403 ізолятів), *Staphylococcus aureus* (12 %) та *Klebsiella spp.* (12 %) [10].

За даними закордонних публікацій у стаціонарах у хірургічних відділень (17 %) та відділень інтенсивної терапії (45–79 %) широко використовують сечові катетери. У Сполучених Штатах до 80 % ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів пов'язані з постійним використанням сечового катетера. Для запобігання інфікуванням пацієнтів інфекціями сечовивідних шляхів у стаціонарі рекомендовано впроваджувати програми з інфекційного контролю. Медичні працівники повинні щоденно проводити нагляд за використанням сечового катетера у пацієнтів. У пацієнтів які перебували у відділеннях інтенсивної терапії та було зареєстровано КАІСВШ виділялись мікроорганізми *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* і *Enterococcus*, *Providencia stuartii* і *Pseudomonas aeruginosa*. Особливе занепокоєння викликає те, що більшість мікроорганізмів проявляли мультирезистентність до антибіотиків [11].

У Польщі проведені дослідження у медичній університетській навчальній лікарні впродовж 2015–2017 років показали, що у відділенні інтенсивної терапії, інфікування пацієнтів відбувалось після перебування на лікуванні понад 48 годин. Основними мікроорганізмами, які найчастіше виділялися були *Acinetobacter baumannii* (31 %), та метицилінрезистентний *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) у (45 %). Мультирезистентні грамнегативні бактерії були причиною 63,09 % ІПНМД [12].

В багатьох оглядах повідомлялось, що причинами виникнення ІПНМД у стаціонарах є:

- нерациональне використання антибактеріальних препаратів, що призводить до розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів;
- порушення правил асептики та антисептики;
- безсимптомне носійство та/або недиагностовані інфекційні захворювання у медичного персоналу;
- несвоєчасне розпізнання та ізоляція інфекційних хворих у медичних стаціонарах;
- довготривале перебування пацієнта у стаціонарі;

- катетеризація внутрішньої яремної вени;
- похилий вік хворого;
- супутні захворювання хворого;

Впродовж 2014 – 2016 років в Україні був проведений аналіз щодо розповсюдженості ППНМД у лікарнях. Він показав, що найбільш часто реєструвалися інфекції дихальних шляхів (пневмонія 19,4%), інфекції нижніх дихальних шляхів (4,1%), інфекції області хірургічного втручання (19,6%), інфекції сечовивідних шляхів (17,5%) та інфекції кровотоку (10,6%). Всього було обстежено 53 884 пацієнтів у яких спостерігалось 3753 (7%) ППНМД. Смерть під час госпіталізації була зареєстрована в 7,2% випадків. Серед мікроорганізмів, які найчастіше виділялися при ППНМД, були *Escherichia coli* (15,9%), *Staphylococcus aureus* (14,8%), *Enterococcus spp.* (10,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,9%) і *Klebsiella spp.* (8,9%) [13].

Серед грампозитивних бактерій *S. aureus* залишається одним із найважливіших проблемних збудників ППНМД. Складність лікування інфекцій, викликаних *S. aureus*, полягає у його резистентності до пеніциліну та метициліну. Метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA) є основною категорією мікроорганізмів у всьому світі. Згідно статистики Європейського центру контролю за інфекціями, налічується понад 170 000 MRSA інфекцій на рік, з яких близько 5000 закінчуються летальним результатом [14]. Встановлено велику відмінність поширеності MRSA у 29 країнах Європи. Найнижче було 0,9% у Норвегії, а найбільше 56,0% – у Румунії. Відсоток MRSA, як правило, був нижче в північній Європі та вище у південній та південно-східній частинах. Пацієнти з які були інфіковані *S. aureus* MRSA перебували у стаціонарах більше часу та отримували антимікробні препарати. Це пов'язано із збільшенням використання антибіотиків, таких як цефтазидим, цефсулодин, фторхінолони та ко-амоксиклав [15].

У 2014 році CDC опублікувало інформацію, про ППНМД які пов'язані з інфекціями в області хірургічного втручання. Причиною інфікування пацієнтів були мікроорганізми *S. aureus* та MRSA [16].

В Україні ППНМД найбільш часто реєструються у відділеннях інтенсивної терапії та у відділеннях хірургічного профілю. Серед 37 968 хворих спостерігалось 6218 (16,4%) ІАІ. З усіх випадків ІХІ 14,8% були виявлені після виписки з лікарні. Найбільш часто зареєстрованими типами ППНМД були: пневмонія (24,4%), інфекції сечовивідних шляхів (19,8%), інфекції місця хірургічного втручання (15,3%) та інфекції кровотоку (11,2%). З усіх ППНМД 11,9% були визначені як частина спалаху. Смерть під час госпіталізації була зареєстрована в 12,6% випадків ППНМД. Загалом було виявлено, що 85,1% виділених мікроорганізмів від пацієнтів були

мультирезистентними до антибіотиків. Резистентність до метициліну була виявлена у 41,2 % мікроорганізмів *S. aureus*, а резистентність до ванкоміцину – у 11,8 % ентерококів. Антимікробну резистентність до цефалоспоринів третього покоління виявлено у 48,4 % усіх *Enterobacterales*. Антимікробну стійкість до карбапенемів виявлено у 71,3 % усіх неферментативних грамнегативних бактерій. З усіх досліджених ізолятів 25,1 % виявилися стійкими до множинних лікарських засобів. Авторами підкреслено, що ІПНМД мають місце у стаціонарах та викликані мультирезистентними мікроорганізмами, що і стало причиною летальності пацієнтів [17].

Для зниження ІПНМД у стаціонарах необхідно дотримуватись певних правил. Медичний персонал повинен проводити гігієну рук не тільки перед проведенням маніпуляцій, а й після. Всі інвазійні процедури проводити в стерильних рукавичках та бути одягненим у спеціальний одяг. Пацієнти, з інфекцією, викликану метицилін резистентним золотистим стафілококом та ванкоміцин резистентним ентерококом повинні знаходитись в окремій палаті. Дотримання заходів інфекційного контролю має бути головним пріоритетом у сфері охорони здоров'я [18].

Висновки та перспективи. Таким чином, для профілактики ІПНМД у стаціонарах необхідно впроваджувати комплексний підхід, який включає:

- дотримання правил гігієни рук медичного персоналу;
- дотримання вимог дезінфекції та стерилізації поверхонь, обладнання та матеріалів в закладах охорони здоров'я;
- використання засобів індивідуального захисту;
- раціональне призначення та застосування антибактеріальних препаратів;
- своєчасне виявлення та ізоляція хворих, що знаходяться у стаціонарі з ознаками інфекційного захворювання;
- проведення мікробіологічних досліджень для визначення мікроорганізмів та їх чутливість до антимікробних препаратів.

Необхідною умовою для профілактики ІПНМД у стаціонарах є впровадження системи епідеміологічного нагляду за КАІК, КАІСВШ, ВАП та ІОХВ. Впровадження програми інфекційного контролю та постійний моніторинг фахівців відділу інфекційного контролю за ІПНМД буде сприяти зниженню виникнення випадків інфікування пацієнтів у стаціонарах. При виникненні випадків інфекцій, які пов'язані з медичною допомогою в стаціонарі необхідно провести епідеміологічне розслідування в ході якого з'ясувати причини виникнення, шляхи, фактори передачі та провести заходи для подальшого не розповсюдження інфекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. IFIC Basic Concepts of Infection Control (Previously published as Infection Control: Basic Concepts and Training) ed.: C. Friedman, W. Newsom. 2nd edition. Northern Ireland, UK: *International Federation of Infection Control*. 2011. P. 392.
2. Victor D. Rosenthal. *Health-care-associated infections in developing countries*. 2011. Vol. 377. N.9761. P.–188.
3. Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. URL: <https://www.ahrq.gov/hai/pfp/haccost2017–results.html#16>
4. Health care-associated infections – an overview. M. Haque, M. Sartelli, J. McKimm, M. Abu Bakar. *Infection and Drug Resistance*. 2018. № 11. P. 2321–2333.
5. Khan, H.A., Baig, F.K. and Mehboob, R. Nosocomial Infection: Epidemiology, Prevention, Control and Surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017. Vol. 7. P. 478–482.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors-United States, 2005–2013 / N.B. Johnson, L.D. Hayes, K. Brown et al. 2014. *MMWR Suppl*. Vol. 63. № 4. P. 3–27.
7. Cassini A., Plachouras D., Eckmanns T., Abu Sin M., Blank H.P., Ducomble T., Haller S., Harder T., Klingeberg A., Sixtensson M., Velasco E., Weiß B., Kramarz P., Monnet D.L., Kretzschmar M.E., Suetens C. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med*. 2016. Vol. 18. № 13 (10). P. 1002150.
8. Kritsotakis E.I., Kontopidou F., Astrinaki E., Roumbelaki M, Ioannidou E, Gikas A. Prevalence, incidence burden, and clinical impact of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance: a national prevalent cohort study in acute care hospitals in Greece. *Infect Drug Resist*. 2017. Vol. 10. № 10. P. 317–328.
9. Фещенко Ю., Голубовська О., Гончаров К., Дзюблик О., Дзюблик Я. та інші. Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 2. С. 57–66.
10. Walter J., Haller S., Quinten C., et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill*. 2018. Vol. 23. № 32. P. 1700843.

11. Lo E., Nicolle L.E., Coffin S.E. et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Cont Hosp Epidemiol*. 2014. Vol. 35. № 5. P. 464–479.

12. Köck R., Becker K., Cookson B. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill*. 2010. Vol. 15. № 41. P. 196–201.

13. Salmanov A.G., Vdovychenko S.Y., Litus O.I., Litus V.I., Bisjuk Y.A., Bondarenko T.M., Davtian L.L., Olifirova T.F., Leleka M.V., Kovalchuk O.I., Dzevulska I.V., Moroz V.V., Kaminsky R.F., Zhegulovych Z.E., Kerechany I.V. Prevalence of health care-associated infections and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: Results of a multicenter study (2014–2016). *Am J Infect Control*. 2019. Vol. 47. № 6. P. 15–20.

14. Duszynska W., Rosenthal V.D., Szczesny A., Zajackowska K., Fulek M., Tomaszewski J. Device associated -health care associated infections monitoring, prevention and cost assessment at intensive care unit of University Hospital in Poland (2015–2017). *BMC Infect Dis*. 2020. Vol. 16. № 20 (1). P. 761.

15. Köck R., Becker K., Cookson B. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill*. 2010. Vol. 15 (41). P. 196–201.

16. Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Hospital-Acquired Infections [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441857/>

17. Salmanov A, Vozianov S, Kryzhevsky V, Litus O, Drozdova A, Vlasenko I. Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance in acute care hospitals in Kyiv, Ukraine. *J Hosp Infect*. 2019 Aug. 102 (4). P. 431–437. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.03.008. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30910424.

18. Романенко І.І. Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій у відділеннях хірургічного профілю. *Медсестринство*. 2017. № 4. С. 68–70.

REFERENCES:

1. IFIC Basic Concepts of Infection Control (Previously published as Infection Control: Basic Concepts and Training) / ed.: C. Friedman, W. Newsom 2nd edition. Northern Ireland, UK: International Federation of Infection Control. 2011. 392.

2. Victor D Rosenthal. Health-care-associated infections in developing countries. 2011;377(9761):0–188. DOI:10.1016/s0140-6736(10)62005-3.

3. Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. Ahrq.gov. 2017 [cited 01 Dec 2023]. URL: <https://www.ahrq.gov/hai/pfp/haccost2017-results.html>16].
4. M. Haque, M. Sartelli, J. McKimm, M. Abu Bakar (2018). Health care-associated infections – an overview. *Infection and Drug Resistance*. 11. 2321–2333. DOI: 10.2147/IDR.S177247
5. Khan, H.A., Baig, F.K. and Mehboob, R. (2017). Nosocomial Infection: Epidemiology, Prevention, Control and Surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7, 478–482. doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.01.019.
6. N.B. Johnson, L.D. Hayes, K. Brown [et al.]. (2014). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors-United States, 2005–2013. *MMWR Suppl*. Vol. 63 (4). P. 3–27.
7. Cassini A., Plachouras D., Eckmanns T., Abu Sin M., Blank H.P., Ducomble T., Haller S., Harder T., Klingeberg A., Sixtensson M., Velasco E., Weiß B., Kramarz P., Monnet D.L., Kretzschmar M.E., Suetens C. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med*. 2016 Oct 18;13(10):e1002150. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002150.
8. Kritsotakis E.I., Kontopidou F., Astrinaki E., Roumbelaki M., Ioannidou E., Gikas A. (2017). Prevalence, incidence burden, and clinical impact of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance: a national prevalent cohort study in acute care hospitals in Greece. *Infect Drug Resist*. 10;10:317–328. DOI: 10.2147/IDR.S147459.
9. Фещенко Ю., Голубовська О., Гончаров К., Дзюблик О., Дзюблик Я. та інші. Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 2. С. 57–66
10. Walter J., Haller S., Quinten C. et al. (2018). Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill*. 23 (32):1700843. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843.
11. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. (2014). Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Cont Hosp Epidemiol*. 35 (5):464–479. DOI: 10.1086/675718.
12. Köck R., Becker K., Cookson B. et al. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill*. 15(41):196–201.

13. Salmanov A., Vozianov S., Kryzhevsky V., Litus O., Drozdova A., Vlasenko I. (2019). Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance in acute care hospitals in Kyiv, Ukraine. *J Hosp Infect.* 102(4):431–437. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.03.008.

14. Duszynska W., Rosenthal V.D., Szczesny A., Zajackowska K., Fulek M., Tomaszewski J. Device associated-health care associated infections monitoring, prevention and cost assessment at intensive care unit of University Hospital in Poland (2015–2017). *BMC Infect Dis.* 2020;16;20(1):761. DOI: 10.1186/s12879-020-05482-w.

15. Salmanov A., Vozianov S., Kryzhevsky V., Litus O., Drozdova A., Vlasenko I. Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance in acute care hospitals in Kyiv, Ukraine. *J Hosp Infect.* 2019;102(4):431–437. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.03.008.

16. Claudia Thomas, Mark Stevenson, D. James Williamson, Thomas V. Riley, *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: Epidemiological Data from Western Australia Associated with a Modified Antibiotic Policy, *Clinical Infectious Diseases*, 35, 12, 15 2002:1457–1462. DOI: <https://doi.org/10.1086/342691>

17. Monegro A.F., Muppidi V., Regunath H. Hospital-Acquired Infections [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722887/>

18. Salmanov A., Vozianov S., Kryzhevsky V., Litus O., Drozdova A., Vlasenko I. Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance in acute care hospitals in Kyiv, Ukraine. *J Hosp Infect.* 2019;102.4:431–437. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.03.008

19. Romanenko I.I. Profilaktyka vnutrishnolikhniakh infektsii u viddilenniakh khirurhichnohoprofiliiu. *Medsestrynstvo.* 2017;4:68–70. file:///C:/Users/Dell/Downloads/admin,+8556-31739-1-CE.pdf

HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS: CAUSES AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

Bek N.G.

Abstract. The article analyzes the sources of pathogens, transmission factors and manifestations of the epidemic process of nosocomial infections associated with the provision of medical care. The implementation of the infection control program contributes to the reduction of cases of patient infection.

Key words: nosocomial infections, medical care, epidemiological process.

Бек Н.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3828-9554>,
+38(097)2675326, becnata@ukr.net

СТВОРЕННЯ ТВАРИННОЇ МОДЕЛІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19

Біла Г.І., Козловський М.М., Утка В.О., Васерук А.Я.,
Грицько Р.Ю., Білий Р.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Анотація. Наведено перші результати досліджень по створенню експериментальної моделі коронавірусної інфекції COVID-19 на лабораторних хом'яках лінії *P. Roborovski*. Тварин інфікували інтраназально біоматеріалом, взятим з епітелію носоглотки від хворих на COVID-19 з підтвердженням у них діагнозом шляхом експрес тестування з використанням *Antigen Detection Kit (NEWGENE Bioengineering)*. Виявлено зростання температури тіла у піддослідних тварин. Гістологічне дослідження тканин легень інфікованих хом'яків на 5-ту добу спостереження виявив у них наявність набряку, крововиливів, лейкоцитарної інфільтрації, зменшення просвіту альвеол та інших ознак, які притаманні коронавірусній інфекції на її ранній стадії розвитку. Імуногістохімічний аналіз цих взірців легень з використанням моноклональних антитіл до нуклеокапсиду коронавірусу (X-223) та аналіз конфокальною мікроскопією субклітинних компонентів показав локалізацію вірусних антигенів у складі вакуоляризованих клітин інтерстицію легеневої тканини, що є молекулярним підтвердженням наявності коронавірусних антигенів в легенях хом'яків. Створена експериментальна модель може бути використана для вивчення патогенезу COVID-19 та доклінічних випробовувань імунобіологічних та лікувально-профілактичних препаратів при цій інфекції.

Ключові слова: коронавірусна інфекція COVID-19, лабораторні хом'яки, імуногістохімія, конфокальна мікроскопія.

Вступ. Глобальна криза спричинена пандемією COVID-19 до сих пір остаточно ще не вирішена. Розробка ефективної етіотропної терапії та вакцинації головним чином є єдиною можливістю контролювати розвиток цієї глобальної інфекції. У цьому контексті експериментальні моделі тварин є незамінним інструментом для фундаментальних і прикладних досліджень та боротьби з даним захворюванням. Вірус SARS-CoV-2 спричиняючи хворобу COVID-19 вражає одночасно кілька систем і органів людини, проте залишається нечутливим для багатьох широко використовуваних лабораторних тварин. Згідно літературних даних єдиний вид тварин, в якого вдалось відтворити легеневий фенотип COVID-19, були хом'яки лінії *Phodopus roborovskii* [1, 2].

Мета дослідження. Створити експериментальну модель *in vivo* інфекції COVID-19 придатну для вивчення патогенезу захворювання та доклінічних випробовувань імунобіологічних та лікувально-профілактичних препаратів при цій інфекції [3–5].

Матеріали та методи дослідження. Дослідження *in vivo* і усі необхідні для цього маніпуляції проводили на лабораторних хом'яках лінії *Phodopus roborovskii* відповідно до рішення біоетичної комісії ЛНМУ ім. Данила Галицького (протоколи 20170223/5, 20191216/10, 20210626/6), дотримуючись біоетичних принципів, законодавчих норм і вимог згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» [6]. Схематично процес проведеного дослідження зображено на рис. 1.

Збір інфекційного матеріалу для інфікування тварин (епітелію з носоглотки) здійснювали за допомогою назофарингіальних зондів від трьох хворих з клінічною симптоматикою COVID-19 і підтвердженим діагнозом експрес тестами COVID-19 Antigen Detection Kit (NEWGENE Bioengineering) та ПЛР. Отримані зрізці одразу заморожували при температурі -35°C . В усіх хворих була підписана відповідна інформаційна згода.

Через 2 місяці після останнього забору вказаного клінічного матеріалу весь зібраний матеріал було розморожено з додаванням 1,5 мл розчину Рінгера у пробірку із зондом з епітелієм від першого хворого. Після ретельного струшування клітин із зонду у розчин Рінгера отриману суспензію клітин переносили у наступну пробірку від другого хворого, а відтак у останню пробірку від третього хворого, провівши аналогічну процедуру по отриманню клітинної суспензії. Таким чином було здійснено концентрування вірусвмісного матеріалу в 3 рази.

Далі була проведена очистка даного інфекційного матеріалу від епітеліальних клітин і їх дериватів, шляхом центрифугування пробірки



Рис. 1. Схеми створення моделі коронавірусної інфекції COVID-19 у хом'яків *Phodopus roborovskii*

із суспензією при 1200 об/хв впродовж 15 хв, в результаті чого отримано 1,4 мл вихідного матеріалу, до якого з метою знезараження від бактеріальної мікрофлори додали антибіотик гентаміцин до його кінцевої концентрації 50 мкг/мл.

Через 20 хвилин після обробки вірусмісного матеріалу антибіотиком було здійснено інфікування цим матеріалом п'яти хом'яків Р. Roborovskii, шляхом введення дозатором 100 мкл у носові шляхи кожній тварині. Контрольним тваринам аналогічним чином вводили розчин Рінгера.

Інфікування тварин проводили в умовах режимної лабораторії в НДІ епідеміології та гігієни ЛНМУ ім. Данила Галицького з дотриманням правил роботи із інфекційними збудниками 2-ї групи патогенності. Спостереження за піддослідними хом'яками здійснювали впродовж 5 днів. Щоденно 1 раз на добу у визначений час у тварин вимірювали температуру тіла за допомогою термографа Caterpillar S61. На п'яту добу досліду здійснювали евтаназію хом'яків шляхом передозування анестетика (відповідно до Закону України № 3446-IV від 21.02.2006 р., «Про захист тварин від жорстокого поводження») і проводили у них забір легень, проби яких ділили на 2 рівні частини: одну – для отримання в розчині Рінгера відповідної суспензії для подальшого ПЛР дослідження з метою виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2, другу – поміщали у фіксуєний розчин для подальшого гістологічного та імуногістохімічного дослідження.

Гістологічний та імуногістохімічний аналіз проб легень від інфікованих та контрольних тварин здійснювали з використанням методів флуоресцентної та конфокальної мікроскопії як описано у даних літературних джерелах [7, 8].

Результати дослідження та їх обговорення. Візуальне спостереження за інфікованими тваринами не виявило у них суттєвих клінічних симптомів коронавірусної інфекції, поведінка яких по суті не відрізнялась від поведінки контрольних тварин. Натомість в результаті щоденного визначення у хом'яків температури тіла за допомогою термографа (у ділянці ока) встановлено достовірне її зростання на 24, 72–120 години після їх інфікування (рис. 2).

Проведений порівняльний гістологічний аналіз легеневої тканини інфікованих та контрольних тварин виявив у перших наявність набряку, крововиливів, лейкоцитарної інфільтрації, зменшення просвіту альвеол та інших ознак, які притаманні коронавірусній інфекції на ранній стадії її розвитку (забір легень здійснено на 5-й день після інфікування) (рис. 3).

Імуногістохімічне дослідження проб легень з використанням моноклональних антитіл до нуклеокапсиду коронавірусу (X-223, люб'язно наданих нам компанією Хема Медіка, www.xema.fi) [9] та аналіз конфокальною мікроскопією субклітинних компонентів [10] показав локалізацію

Температура тіла (FLIR камера)

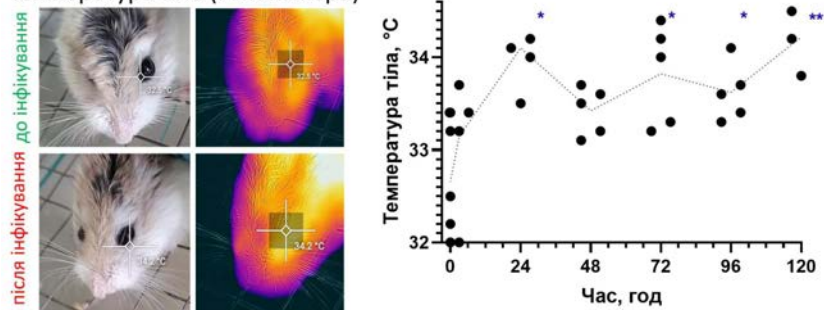
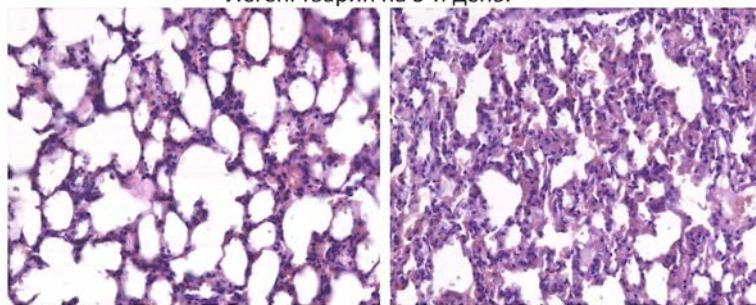


Рис. 2. Температура тіла у хом'яків *Phodopus roborovskii* в ділянці ока на вказаний час після інфікування біоматеріалом, ПЛР-позитивним на вірус SARS-CoV-2

Легені тварин на 5-й день:



Неінфікованих

Інфікованих

Рис. 3. Гістологічний аналіз легень хом'яків *Phodopus roborovskii* на п'яту добу після інфікування біоматеріалом, ПЛР-позитивним на вірус SARS-CoV-2

вірусних антигенів у складі вакуоляризованих клітин інтерстицію легеневої тканини. Багато з цих клітин виявляли ознаки руйнування ядра, як видно при фарбуванні барвником PI (рис. 4).

В такий спосіб встановлено молекулярне підтвердження наявності коронавірусних антигенів в тканині легень інфікованих хом'яків, що стане важливим інструментом для тестування здатності сироваток, утворених в ході імунізації попередньо створеною нами імунотропною сумішшю, розпізнавати вірусні антигени та потенційно забезпечувати нейтралізуючий вплив на вірус SARS-CoV-2.

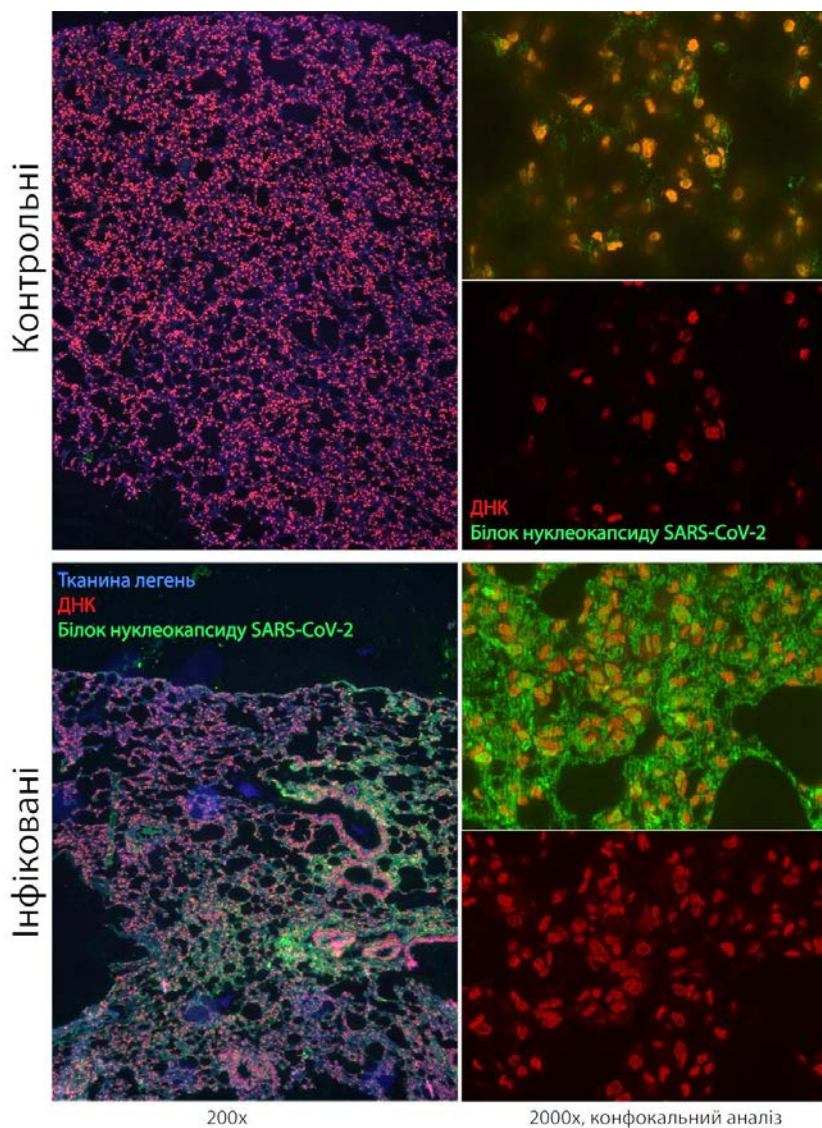


Рис. 4. Імуногістохімічний аналіз легень хом'яків *Phodopus roborovskii* на п'яту добу після інфікування біоматеріалом, ПЛР-позитивним на вірус SARS-CoV-2 з використанням моноклональних антитіл до нуклеокапсиду вірусу

Висновки. В результаті проведених термометрії хом'яків лінії *P. Roborovski*, інфікованих клінічним матеріалом від ПЛР-позитивних хворих на COVID-19, гістологічного та імуногістохімічного досліджень легеневих тканин цих тварин виявлено характерні ознаки коронавірусної інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2, що дають підставу заключити про створення експериментальної тваринної моделі COVID-19. Надалі плануються продовжити розпочаті дослідження, здійснюючи поглиблені молекулярно-генетичні дослідження інфекційного матеріалу від хворих на COVID-19 та від інфікованих ним лабораторних хом'яків. Планується також подача відповідної заявки на видачу патенту України на винахід.

Подяка. Дослідження виконано за підтримки проекту МОЗ України «Імуногенність та специфічність суміші білкових антигенів і наноадювантів *ex vivo*» (№ держреєстрації 0122U000974).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Trimpert J., Vladimirova D., Dietert K., Abdelgawad A., Kunec D., Dökel S. et al. The Roborovski Dwarf Hamster Is A Highly Susceptible Model for a Rapid and Fatal Course of SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep.* 2020;33 (10).
2. Gruber A.D., Firsching T.C., Trimpert J., Dietert K. Hamster models of COVID-19 pneumonia reviewed: How human can they be? *Vet Pathol.* 2022; 59 (4): 528–45.
3. Bertzbach L.D., Vladimirova D., Dietert K. et al. SARS-CoV-2 infection of Chinese hamsters (*Cricetulus griseus*) reproduces COVID-19 pneumonia in a well-established small animal model. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021; 68: 1075–1079. <https://doi.org/10.1111/tbed.13837>.
4. Magen Ellen Francis, UnaGoncinID, AndreaKrocker, et al. Research article SARS-CoV-2 infection in the Syrian hamster model causes inflammation as well as type I interferon dysregulation in both respiratory and non-respiratory tissues including the heart and kidney 2021 May; 68 (3): 1075–1079. DOI: 10.1111/tbed.13837. Epub 2020 Sep 25. *Pathogens.* <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009705> July15,2021.
5. Bilyy R., Pagneux Q., François N., Bila G., Grytsko R., Lebedin Y., Barras A., Dubuisson J., Belouzard S., Séron K. et al. Rapid Generation of Coronavirus Immunity Using Recombinant Peptide Modified Nanodiamonds. *Pathogens.* 2021; 10: 861. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10070861>.
6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.03.1986. *European Treaty Series № 123*.
7. Zlatar L., Mahajan A., Muñoz-Becerra M., Weidner D., Bila G., Bilyy R. et al. Suppression of neutrophils by sodium exacerbates oxidative stress and arthritis. *Front Immunol.* 2023; 14(August): 1–13.

8. Bila G., Schneider M., Peshkova S., Krajnik B., Besh L., Lutsyk A. et al. Novel approach for discrimination of eosinophilic granulocytes and evaluation of their surface receptors in a multicolor fluorescent histological assessment. *Ukr Biochem J.* 2020; 92 (2): 99–106.

9. Vaseruk A., Bila G., Vovk V., Lebedin Y., Bilyy R. Detection of SARS-CoV-2 Antigens in Human Lung Samples with Novel Monoclonal Antibody Recognizing Viral Nucleocapside. In Proceedings of the 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference; Vari, S.G., Ed.; RECOOP HST Association: Budapest, 2023; p. 47.

10. Vaseruk A., Bila G., Bilyy R. IHC Analysis of Human Neutrophil Elastase during NETosis. *Eur J Immunol.* 2022; 52: 123, DOI: 10.1002/eji.202270200.

REFERENCES:

1. Trimpert J., Vladimirova D., Dietert K., Abdelgawad A., Kunec D., Dökel S. et al. The Roborovski Dwarf Hamster Is A Highly Susceptible Model for a Rapid and Fatal Course of SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep.* 2020; 33 (10).

2. Gruber A.D., Firsching T.C., Trimpert J., Dietert K. Hamster models of COVID-19 pneumonia reviewed: How human can they be? *Vet Pathol.* 2022; 59 (4): 528–45.

3. Bertzbach L.D., Vladimirova D., Dietert K. et al. SARS-CoV-2 infection of Chinese hamsters (*Cricetulus griseus*) reproduces COVID-19 pneumonia in a well-established small animal model. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021; 68: 1075–1079. <https://doi.org/10.1111/tbed.13837>;

4. Magen Ellen Francis, UnaGoncinID, AndreaKroeker, et al. Research article SARS-CoV-2 infection in the Syrian hamster model causes inflammation as well as type I interferon dysregulation in both respiratory and non-respiratory tissues including the heart and kidney 2021 May; 68(3): 1075–1079. DOI: 10.1111/tbed.13837. Epub 2020 Sep 25. *Pathogens.* <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009705> July15, 2021.

5. Bilyy R., Pagneux Q., François N., Bila G., Grytsko R., Lebedin Y., Barras A., Dubuisson J., Belouzard S., Séron K. et al. Rapid Generation of Coronaviral Immunity Using Recombinant Peptide Modified Nanodiamonds. *Pathogens.* 2021; 10: 861. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10070861>.

6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.03.1986. European Treaty Series № 123.

7. Zlatař L., Mahajan A., Muñoz-Becerra M., Weidner D., Bila G., Bilyy R. et al. Suppression of neutrophils by sodium exacerbates oxidative stress and arthritis. *Front Immunol.* 2023; 14(August): 1–13.

8. Bila G., Schneider M., Peshkova S., Krajnik B., Besh L., Lutsyk A. et al. Novel approach for discrimination of eosinophilic granulocytes and evaluation of their surface receptors in a multicolor fluorescent histological assessment. Ukr Biochem J. 2020; 92 (2): 99–106.
9. Vaseruk A., Bila G., Vovk V., Lebedin Y., Bilyy R. Detection of SARS-CoV-2 Antigens in Human Lung Samples with Novel Monoclonal Antibody Recognizing Viral Nucleocapside. In Proceedings of the 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference; Vari, S.G., Ed.; RECOOP HST Assosiation: Budapest, 2023; p. 47.
10. Vaseruk A., Bila G., Bilyy R. IHC Analysis of Human Neutrophil Elastase during NETosis. Eur J Immunol. 2022; 52: 123, DOI: 10.1002/eji.202270200.

**CREATION OF AN ANIMAL MODEL
OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19
Bila G.I., Kozlovskiy M.M., Utka V.O., Vaseruk A.Ya.,
Grytsko R.Yu., Bilyy R.O.**

Abstract. *The first results of research on the creation of an experimental model of the COVID-19 coronavirus infection on laboratory hamsters of the P. Roborovski line are presented. Animals were infected intranasally with biomaterial taken from the nasopharyngeal epithelium of patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 by rapid testing using the Antigen Detection Kit (NEWGENE Bioengineering). An increase in body temperature was detected in experimental animals. Histological examination of lung tissues of infected hamsters on the 5th day of observation revealed the presence of edema, hemorrhages, leukocyte infiltration, reduction of alveolar lumen and other signs that are characteristic of coronavirus infection in its early stage of development. Immunohistochemical analysis of these lung samples using monoclonal antibodies to the nucleocapsid of the coronavirus (X-223) and analysis of subcellular components by confocal microscopy showed the localization of viral antigens in vacuolarized cells of the interstitial lung tissue, which is molecular confirmation of the presence of coronavirus antigens in the lungs of hamster tissues. The created experimental model can be used to study the pathogenesis of COVID-19 and preclinical tests of immunobiological and therapeutic and preventive drugs for this infection.*

Key words: *coronavirus infection COVID-19, laboratory hamsters, immunohistochemistry, confocal microscopy.*

Біла Г.І. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-8268>,
+38(050)4301417, r.bilyy@gmail.com

Козловський М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6440-0335>

Утка В.О. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6147-1280>

Васерук А.Я. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-7578>

Грицко Р.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7086-8399>

Білий Ростислав О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2344-1349>

ВПЛИВ ПРОДУКТІВ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ *SACCHAROMYCES BOULARDII* НА УМОВНО-ПАТОГЕННІ ГРИБИ

Бончужна М.В., Мажак К.Д., Платонова І.Л.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Анотація. Досліджено пробіотичну дію клітин та продуктів життєдіяльності *Saccharomyces boulardii* до умовно-патогенних грибів *Candida albicans*, виділених за дисбактеріозу кишечника. Визначено максимальну пробіотичну активність культурального субстрату *Saccharomyces boulardii* на етапі культивування штаму упродовж 3–5 діб. За результатами досліджень встановлено, що додавання супернатантів, отриманих після трьох діб культивування пробіотичних дріжджів *Saccharomyces boulardii* зменшило здатність клітин *Candida albicans* до адгезії на 22,5 %, після трьох діб культивування на – 75 %, після чотирьох діб та п'яти діб – на 12,5 % у порівнянні з контролем.

Ключові слова: дисбактеріоз кишечника, *Saccharomyces boulardii*, *Candida albicans*, культуральний субстрат, пробіотична дія, адгезія.

Вступ. Широке застосування антибіотиків в останні роки стало причиною зростання кількості захворювань на дисбіоз кишечника [1]. Вони характеризуються порушенням кишкової мікробіоти, зниженням концентрації коротколанцюгових жирних кислот у кишечнику, накопиченням люмінальних вуглеводів і жовчних кислот у товстій кишці та зміною всмоктування води [2]. Наслідки зміни динамічної рівноваги автохтонної мікробіоти кишечника впливають на низку органів та систем, включаючи психоемоційну сферу, серцево-судинну систему, шкіру, ендокринні органи, а також імунітет [1].

Найбільш вивченим профілактичним заходом при кишкових порушеннях, що розвиваються на фоні антибіотикотерапії, є призначення пробіотиків [3]. Відомо, що пробіотичні препарати, на основі дріжджових клітин володіють певною перевагою над бактерійними пробіотиками. Серед яких можна виділити, такі як стійкість до антибіотиків, здатність розвиватися при температурах до 37 °C та витримувати значення pH шлунку (1,5–2,5) [4]. Представники роду *Saccharomyces*, а саме *Saccharomyces boulardii* – єдині пробіотичні дріжджі, які отримали схвалення США

з контролю за продуктами харчування та ліками, як харчова добавка. *Saccharomyces boulardii* ATCC-MYA-796 зазвичай використовується в ліофілізованій формі [5].

За останній час на противагу пробіотиками, в центрі уваги науковців все частіше опиняються нові препарати – постбіотики (побічні продукти пробіотиків, які харчуються пребіотиками). «Постбіотик» був визначений, як «препарат неживих мікроорганізмів та / або їх компонентів, який приносить користь здоров'ю господаря» [6]. Пробиотики утворюють різні сполуки в результаті ферментації пребіотиків, які вважаються постбіотиками. Коротколанцюгові жирні кислоти, функціональні білки та позаклітинні полісахариди включають лише три приклади того, що можна описати як постбіотики. Завдяки функціональним біологічно активним сполукам, які містять постбіотики, здійснюється прямий позитивний вплив на імунну систему. Дослідженнями останніх років підтверджено, що такі захворювання, як atopічний дерматит, діарея та дитячі кольки полегшуються постбіотиками. Також їх можна використовувати здоровим людям для покращення загального самопочуття. Важливим є те, що постбіотики імітують функції та діяльність пробіотиків і не вимагають суворих умов виробництва чи зберігання [7].

Мета дослідження. Визначити антагоністичні та антиадгезивні властивості продуктів життєдіяльності пробіотичного штаму дріжджів *Saccharomyces boulardii* проти ізолятів умовно-патогенних грибів, виділених за дисбактеріозу кишечника.

Матеріали та методи досліджень. Як продуценти метаболітів використовували дріжджі *Saccharomyces boulardii* з пробіотичного препарату «Ентерол». У роботі досліджено тест-штами *Candida albicans* виділених у 5 пацієнтів з дисбактеріозом кишечника. Клітинним субстратом були нативні еритроцити крові 28 донорів різних вікових груп, різної статі, резус-позитивних і резус-негативних за системою АВО крові.

Отримання продуктів життєдіяльності. З добової культури сахароміцетів готували суспензії 10^9 КУО/мл за стандартом мутності та здійснювали інокуляцію в 1% цукровий бульйон у співвідношенні 1:9. Отримані суспензії інкубували упродовж 72, 96 та 120 годин за температури 37 °C [8]. Після інкубації, бульйонні культури центрифугували при 1500 об./хв впродовж 30 хв.

Дослідження антиадгезивних властивостей проводили наступним чином: в експериментальні проби до 1,0 мл суспензії еритроцитів додавали 1,25 мл речовини, яка містила стандартну суспензію грибів (10^9 КУО/мл за стандартом мутності) та супернатант сахароміцетів

у співвідношенні 1:9. Як контроль використовували проби, що містили 1,0 мл суспензії еритроцитів і 1,25 мл стандартної суспензії грибів (10^9 КУО/мл).

Проби інкубували за температури 37 °С упродовж 30 хв з періодичним струшуванням. Після цього еритроцити осаджували шляхом центрифугування за 1000 об./хв упродовж 1 хв [9]. Пізніше з проб відбирали супернатант в об'ємі 100 мкл і розводили в 0,9 % розчині натрій хлориду у співвідношенні 1:99. Отриману суспензію висівали в об'ємі 25 мкл на агаризоване середовище Сабуро.

З осаду клітин готували мазки і фарбували за Романовським-Гімза. Фіксууючу активність еритроцитів у співвідношенні зі штамами оцінювали за формулою:

$$ПА = \frac{Дк - ДДП}{Дк} \times 100 \%,$$

де $ПА$ – показник адгезії;

$ДК$ – концентрація КУО в контрольній пробі;

$ДДП$ – концентрація КУО в дослідній пробі.

На 100 еритроцитах визначали індекс адгезії (ІА) – кількість прикріплених мікроорганізмів на одному еритроциті, який обчислювали за формулою:

$$ІАМ = СПА \times 100 / K,$$

де $СПА$ – середня кількість бактерій, що прикріпилися до одного еритроцита за підрахунок не менше, як 25 еритроцитів;

K – відсоток еритроцитів, що мають на своїй поверхні адгезовані клітини бактерій [9].

Ступінь чутливості умовно-патогенних грибів до продуктів життєдіяльності пробіотичного штаму дріжджів визначали диско-дифузійним методом [10]. Стерильні «пусті» диски обробляли супернатантом (100 мкл/диск), отриманим після культивування дріжджів упродовж 96 годин в 1 % розчині цукрового бульйону. Після цього диски витримували до повного висихання та поміщали по 3 на чашку Петрі.

Дослідження проводили у три етапи. Під час першого етапу досліджено адгезивні властивості умовно-патогенних грибів *Candida albicans*, та їх пригнічення пробіотичними дріжджами *Saccharomyces boulardii*. В ході проведення другого етапу було визначено антиадгезивні властивості продуктів життєдіяльності (супернатанту), пробіотичного штаму дріжджів *Saccharomyces boulardii*, стосовно грибів *Candida albicans*, виділених за дисбактеріозу кишечника. На першому та другому етапах вибірка

налічувала 28 експериментальних та 28 контрольних досліджень. На третьому етапі досліджено антагоністичні властивості продуктів життєдіяльності, отриманих після культивування *Saccharomyces boulardii* упродовж 96-ти годинного культивування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили прямим підрахунком клітин умовно-патогенних грибів.

Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2000) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України за інформованої згоди пацієнтів на використання біологічного матеріалу, відібраного під час проведення замовних тестувань.

Результати та їх обговорення. Результати проведених досліджень на першому етапі підтвердили, що гриби *Candida albicans* є середньоадгезивними – рівень адгезії дорівнював 2,72 (рис. 1).

Пробіотичні дріжджі *Saccharomyces boulardii* зменшують рівень адгезії *Candida albicans* (рис. 2). Найвищі показники адгезії (41–50) спостерігали у контрольних дослідженнях, що дорівнює 15 % від загальної вибірки; найнижчий показник – 0–10 (5 % від загальної кількості). Найчастіше показник адгезії становив 31–40 (у 35 % від загальної кількості).

У експериментальних дослідженнях *Candida albicans* характеризувалась значно нижчими адгезивними властивостями. Так, у експериментальних

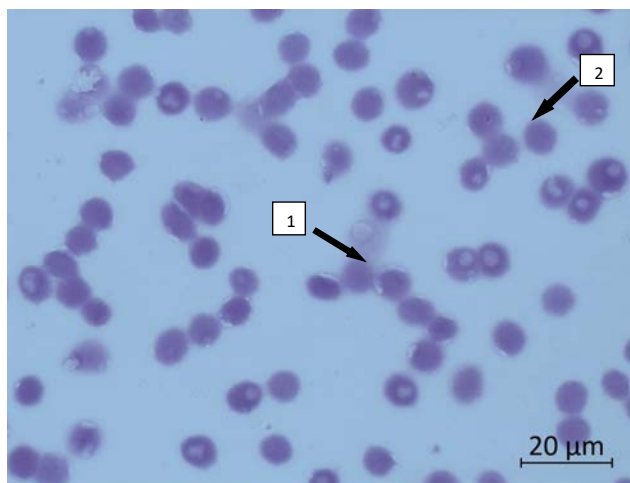


Рис. 1. Адгезивність грибів *Candida albicans* на еритроцитах крові:
1 – клітини *Candida albicans* на еритроцитах людини;
2 – еритроцити людини

дослідженнях найвищий показник адгезії дорівнював 31–40 (10 % від загальної кількості), а найнижчий – 0–10 (25 % від загальної кількості). Під час проведення другого етапу дослідження з'ясовано, що супернатанти, отримані після культивування *Saccharomyces boulardii* упродовж 72-ох, 96-ти та 120-ти годин, по різному впливають на адгезивність *Candida albicans* (рис. 3). Найвищі показники адгезії *Candida albicans* спостерігали після додавання супернатантів, отриманих після культивування *Saccharomyces boulardii* упродовж 120-ти годин, які сягнули позначки 41–50 (25 % від загальної кількості), найнижчий показник спостерігався найчастіше (75 % від загальної кількості) та дорівнював 31–40. Дещо нижчими були показники адгезії після додавання супернатантів, отриманих після культивування *Saccharomyces boulardii* упродовж 72-ох годин: найвищий показник – 41–50 (5 % від загальної кількості); найнижчий – 21–30 (65 % від загальної кількості).

Найнижчими показники адгезії клітин грибів були під час додавання продуктів життєдіяльності *Saccharomyces boulardii* після 96-ти годинного культивування: найчастіше показник адгезії становив 11–20 (30 % від загальної кількості), найвищий дорівнював 41–50 (5 % від загальної кількості), найнижчий 0–10 (25 % від загальної кількості).

Порівнявши показники адгезії *Candida albicans* після додавання суспензії клітин *Saccharomyces boulardii*, отриманих на першому етапі досліджень та після додавання супернатантів після 96-ти годинного культивування *Saccharomyces boulardii* суттєвої різниці не виявлено (рис. 4).

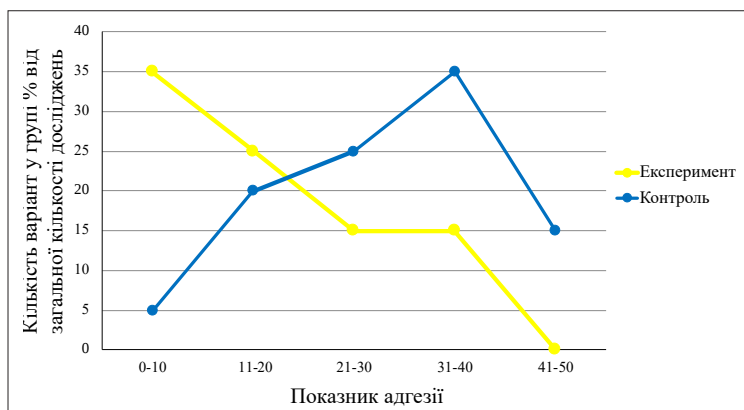


Рис. 2. Адгезивна активність грибів *Candida albicans*, виділених за дисбактеріозу кишечника

Пригнічення адгезивних властивостей тест-культури продуктами життєдіяльності *Saccharomyces boulardii* спостерігали упродовж усього етапу дослідження. Додавання супернатантів, отриманих після культивування *Saccharomyces boulardii* зменшило здатність клітин *Candida albicans* до адгезії на 22,5 % (72 години культивування), 75 % (96 годин) та 12,5 % (120 годин) у порівнянні з контролем. У ході проведення третього етапу дослідження, встановлено, що продукти життєдіяльності, отримані після культивування *Saccharomyces boulardii* упродовж 96-ти годинного культивування, володіють антагоністичними властивостями та гальмують ріст *Candida albicans* (рис. 5). Зони затримки росту становили 9,0+0,34 мм.

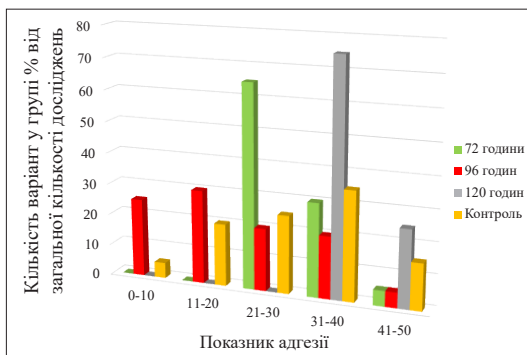


Рис. 3. Адгезивна активність грибів *Candida albicans*, виділених за дисбактеріозу кишечника, після додавання супернатантів, отриманих після культивування *Saccharomyces boulardii* упродовж 72, 96 та 120 годин

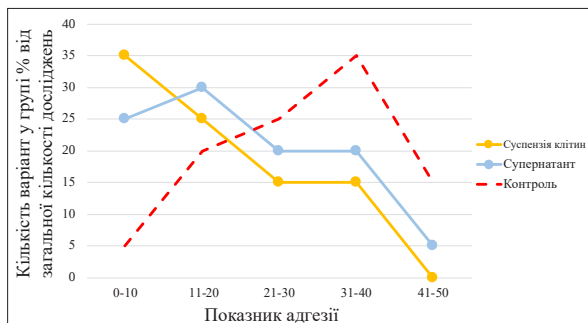


Рис. 4. Адгезивна активність *Candida albicans*, виділених за дисбактеріозу кишечника, після додавання суспензії клітин *Saccharomyces boulardii* та супернатантів, отриманих після культивування *Saccharomyces boulardii* упродовж 96-ти годин

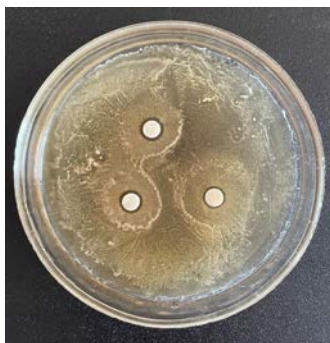


Рис. 5. Антагоністична активність супернатанту, отриманого після культивування *Saccharomyces boulardii* упродовж 96 годин, щодо *Candida albicans*

Висновки та перспективи.

1. Продукти життєдіяльності, отримані після культивування *Saccharomyces boulardii* упродовж 72-ох, 96-ти та 120-ти по різному впливають на адгезивність *Candida albicans*. Найнижчою виявилась адгезивна активність *Candida albicans* після додавання супернатанту, отриманого після 96-ти годинного культивування дріжджів; найвищою – 120-ти годинного.

2. Метаболіти, отримані після 96-ти годинного культивування пробіотичного штаму дріжджів *Saccharomyces boulardii*, володіють вираженими антагоністичними властивостями щодо *Candida albicans*.

Отримані результати, щодо пробіотичних властивостей продуктів життєдіяльності *Saccharomyces boulardii* стосовно *Candida albicans*, можуть слугувати підґрунтям для створення нової лікарської форми пробіотичного засобу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Анохіна Г.А. Антибіотик-асоційована діарея: особливості вибору пробіотика, доза та тривалість лікування. *Український терапевтичний журнал*. 2020. № 1. С. 62–66. DOI: 10.30978/UTJ2020-1-62
2. Mekonnen S.A., Merenstein D., Fraser C.M., Marco M.L. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Current opinion in biotechnology*. 2020. Vol. 61. P. 226–234. DOI: 10.1016/j.copbio.2020.01.005
3. Lukasik J., Dierikx T., Besseling-van der Vaart I., Meij T., Szajewska H. Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Journal of the American Medical Association pediatrics*. 2022. Vol. 176. № 9. P. 860–866. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.1973

4. Puri A.S. The role of yeast probiotics in gastrointestinal conditions: an overview. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2023. Vol. 71. № 4. P. 11–12. DOI: 10.5005/japi-11001-0235
5. Старовойтова С.О., Скроцька О.І., Пенчук Ю.М., Дорошко Ю.М. Технологічні аспекти одержання пробіотиків. *Наукові праці Національного університету харчових технологій*. 2014. Т. 20. № 4. С. 69–77.
6. Vinderola G., Sanders M.E., Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods*. 2022. Vol. 11. № 8. 10 p. DOI: 10.3390/foods11081077
7. Bourebabaa Y., Maryczb K., Mularczyk M., Bourebaba L. Postbiotics as potential new therapeutic agents for metabolic disorders management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022. № 153. 15 p. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113138
8. Ісаєнко О.Ю., Книш О.В., Бабич Є.М., Зачепило С.В., Савінова О.М. та інші. Протимікробна активність продуктів метаболізму *Saccharomyces boulardii* відносно тест-культур стафілококів і коринебактерій. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. Т. 3. № 54. С. 50–55.
9. Гужвинська С.О., Палій А.П. Визначення антагоністичних та адгезивних властивостей лактобактерій та біфідобактерій. *Мікробіол. журн*. 2018. Т. 80. № 1. С. 36–44. DOI: 10.15407/microbiolj80.01.036
10. Наказ МОЗ України від 05.04.2007 № 167 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [Електронний ресурс]. 2007. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/95792__95792.

REFERENCES:

1. Anokhina GA. Antibiotic-associated diarrhea: peculiarities of the probiotic choice, dose and duration of treatment. *Ukr Therap J*. 2020 Jan;1:62–66. DOI: 10.30978/UTJ2020-1-62
2. Mekonnen SA., Merenstein D., Fraser CM., Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020 Feb; 61: 226–234. DOI: 10.1016/j.copbio.2020.01.005
3. Lukasik J., Dierikx T., Besseling-van der Vaart I., Meij T., Szajewska H. Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Journal of the American Medical Association pediatrics*. 2022 Sep; 176 (9): 860–866. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.1973
4. Puri AS. The role of yeast probiotics in gastrointestinal conditions: an overview. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2023 Apr; 71(4): 11–12. DOI: 10.5005/japi-11001-0235
5. Starovoytova S., Skrotskay O., Penchuk Yu., Doroshko Yu. Technological aspects of preparing probiotics. *National University of Food Technologies*. 2014 Aug; 20(4): 69–77.

6. Vinderola G., Sanders ME., Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods*. 2022 Apr 8; 11 (8): 1077. DOI: 10.3390/foods11081077
7. Bourebabaa Y., Maryczb K., Mularczyk M., Bourebaba L. Postbiotics as potential new therapeutic agents for metabolic disorders management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Sep; 153: 113138. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113138
8. Isayenko OYu., Knysh OV., Babych EM., Zachepyllo SV., Savinova SV., Naboychenko OA. Antimicrobial activity of metabolites of *Saccharomyces boulardii* against test cultures of *Staphylococci* and *Corynebacteria*. *Pharmacology and medicinal toxicology*. 2017 May; 3(54): 50–55.
9. Gujvinska SO., Paliy AP. Determination of antagonistic and adhesive properties of lactobacterium and bifidobacterium. *Microbiol. journal*. 2017; 80(1): 36–44. DOI: 10.15407/microbiolj80.01.036
10. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 5, 2007 № 167 “Determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs” [Electronic resource]; 2007 Apr 5. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/95792___95792.

THE INFLUENCE OF *SACCHAROMYCES BOULARDII* PRODUCTS ON CONDITIONAL PATHOGENIC FUNGI

Bonchuzhna M., Mazhak K., Platonova I.

Abstract. *The probiotic effect of cells and waste products of *Saccharomyces boulardii* on opportunistic fungi *Candida albicans* isolated for intestinal dysbacteriosis was studied. The maximum probiotic activity of the *Saccharomyces boulardii* culture substrate at the stage of strain cultivation for 3–5 days was determined. According to the research results, it was established that the addition of supernatants obtained after three days of cultivation of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* reduced the ability of *Candida albicans* cells to adhere by 22,5 %, after three days of cultivation by 75 %, after four days and five days by 12,5 % compared to the control.*

Key words: *intestinal dysbacteriosis, *Saccharomyces boulardii*, culture substrate, probiotic action, *Candida albicans*, adhesion.*

Бончужна М.В. +38(098)5518485, meri_m5@ukr.net

Мажак К.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>

Платонова І.І. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3171-5706>

ВПЛИВ ШТАМІВ ВІРУСУ КЛІЩОВОГО ЕНЦЕФАЛІТУ – ПОТЕНЦІЙНИХ КАНДИДАТІВ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ, НА Т-ЗАЛЕЖНИЙ ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ

Козловський М.М., Бек Н.Г., Генік І.Д., Чіпак Н.І.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

Анотація. Наведено результати досліджень на лабораторних мишах впливу 10 відібраних штамів вірусу кліщового енцефаліту на Т-залежний гуморальний імунітет з метою визначення потенційних кандидатів для виготовлення імунобіологічних препаратів. Встановлено, що досліджувані штами вірусу кліщового енцефаліту в різній мірі володіють певним впливом на Т-залежне антитілоутворення, що характеризувалось пригнічуючим або стимулюючим ефектом в залежності від часових схем імунізації тварин еритроцитами барана, доз вірусів та динаміки антитілогенезу. Найбільш оптимальним кандидатом для виготовлення специфічної вакцини, сироватки чи імуноглобуліну слід вважати штам № 4396, який в порівняльному дослідженні з іншими штамами вірусу кліщового енцефаліту помітно посилював Т-залежну ланку гуморального імунітету з найменшими проявами імунодепресивного ефекту.

Ключові слова: віруси кліщового енцефаліту, Т-залежний гуморальний імунітет, дослідження *in vivo*.

Вступ. За результатами попередніх багаторічних досліджень, які проводились у Львівському НДІ епідеміології та гігієни МОЗУ, в Україні виявлено чисельні природні вогнища кліщового вірусного енцефаліту, що створює постійну загрозу виникнення нових спалахів цієї особливо небезпечної інфекції, які періодично виникають, що може загострювати проблеми для системи охорони здоров'я, особливо тепер у час ведення в країні воєнних дій [1–4]. Відсутність вітчизняних специфічних імунобіологічних препаратів стосовно даного захворювання зумовлює необхідність всебічного вивчення циркулюючих в Україні штамів збудника вказаної інфекції, як потенційних кандидатів для створення на їх основі ефективних вакцин, імуноглобулінів, діагностикумів тощо. В цьому сенсі важливим є визначення впливу штамів вірусу кліщового енцефаліту на Т-залежний

гуморальний імунітет, найбільш активні з яких спроможні будуть давати за рахунок синтезу специфічних антитіл та активації інших імунних реакцій більш високий терапевтичний ефект при застосування відповідних вакцин, сировоток та імуноглобулінів.

Мета дослідження. Визначити в експериментах *in vivo* здатність циркулюючих в Україні відібраних штамів вірусу кліщового енцефаліту (КЕ) (потенційних кандидатів для виготовлення специфічних імунобіологічних препаратів) впливати на Т-залежний антитілогенез.

Матеріали та методи дослідження. Дослідженню підлягали 8 «актуальних» штамів вірусу КЕ, які в різні періоди, починаючи з 1976 р., були ізольовані від польового та клінічного матеріалів і виступали етіологічними чинниками захворювань людей в Україні. Досліджувані взірці депоновані в Колекцію штамів арбовірусів лабораторії природно-вогнищевих трансмісивних інфекцій НДІ епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького за №№ 2288, 2809, 3690, 3863, 3905, 4245, 4396, 4678.

Для проведення вказаних досліджень було попередньо проведено накопичення вірусного матеріалу кожного штаму, посилення їх вірулентної активності шляхом 2–3 пасажувань на білих безпородних мишах, в результаті чого отримано по 5,5–6,5 мл вірусвмісної 10 % мозкової суспензії з інфекційним титром від 5,8 до 7,3 lg 50/0,2 мл для мишей масою 12–14 г при доочеревинному (д/о) введенні.

Вплив вірусів на Т-залежний гуморальний імунітет оцінювали за здатністю впливати на продукцію у мишей лінії СВА масою 18–20 г сироваткових антитіл до Т-залежного антигену еритроцитів барана (ЕБ), що визначали мікрометодом реакції гемаглютинації [5, 6]. Досліджувані штами вводили одноразово д/о в дозах 2,0 і 0,2 ЛД₅₀/0,2 мл за 5 схемами: за 120, 48 і 2 год до імунізації та через 48 і 120 год. після неї. Імунізацію проводили д/о 15 % суспензією свіжоотриманих ЕБ. Забір сироваток крові здійснювали на 7 і 14 добу імунного процесу. Контрольні сироватки отримували від імунізованих неінфікованих тварин. На кожну експериментальну умову використовували по 4 миші. Статистичну обробку результатів визначення антитіл до ЕБ проводили загально прийнятим методом [7].

Дослідження здійснювали в рамках виконання НДР МОЗУ «Вивчити закономірності циркуляції збудників особливо небезпечних природно-вогнищевих інфекцій в Україні» (№ держреєстрації 0102 U 007148) з використанням лабораторних мишей, дотримуючись принципів біоетики, законодавчих норм і вимог згідно з положеннями «Європейської конвенції

про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення впливу вищевказаних штамів вірусу КЕ на гуморальну ланку імунної системи у мишей проводили поетапно в п'яти серіях дослідів по 2–3 штами в кожному дослідженню, з яких відбирали штам з найбільш позитивним впливом на Т-залежне антитілоутворення, котрі сумарно підлягали підсумковому порівняльному дослідженню, в результаті якого визначали найбільш вірогідний кандидат для виготовлення на його основі імунобіологічного препарату.

1. Вивчення впливу штамів вірусу КЕ №№ 2288, 3863, 4678 на Т-залежне антитілоутворення.

На початковій стадії вивчення дії вірусів КЕ на гуморальну ланку імунітету дослідженню підлягали штами №№ 2288, 3863 і 4678, результати якого наведені в табл. 1. Виявлено незначний вплив досліджуваних штамів на антитілоутворення до еритроцитів барана, який в залежності від часових схем імунізації тварин характеризувався пригнічуючим або стиmulюючим ефектом.

Аналізуючи перші результати вказаного дослідження, проведеного за скороченою схемою стосовно штаму № 2288, можна заключити, що останній суттєво не впливає на процес Т-залежного гуморального імунітету у мишей. Так, титри АТ на ранній стадії антитілогенезу (на 7 добу) при використаних схемах введення вірусу практично не відрізнялись від контрольних показників. Лише в одному випадку, при імунізації мишей через 48 год після інфікування рівень АТ зріс у 2 рази (на один порядок розведення), що є, безумовно, позитивним моментом характеристики даного збудника.

На пізній же стадії імунного процесу (на 14 добу) стабільно спостерігається тенденція незначного пригнічення синтезу АТ, яке за всіх умов введення вірусу не перевищувало 2 разів.

При інфікуванні мишей штамом № 3863 основна дія вірусу на гуморальний Т-залежний імунітет стосувалась раннього його прояву. Так, при введенні цього штаму в двох використаних дозах за 2 год до імунізації титри АТ до ЕБ зростали у 2–3 рази порівняно з контролем і в 3 рази знижувались при інфікуванні тварин за 48 год до імунізації та через 120 год після неї відповідно дозами 0,2 і 2,0 ЛД₅₀/0,2 мл.

На пізню стадію антитілоутворення штам № 3863 проявляв незначний вплив, в основному пригнічуючого характеру, і проявлявся зниженням рівня антитіл лише у 2 рази.

Що стосується впливу на досліджувану ланку антитілогенезу штаму № 4678, то слід відмітити його більш виражену дію на пізню стадію

імунного процесу, що проявлялась його гальмуванням при застосуванні обох доз. Характерним є також те, що цей вплив реєструвався у випадках інфікування тварин лише до імунізації і проявлявся зниженням рівня АТ порівняно з контролем у 2–4 рази.

Дія штаму № 4678 на ранню стадію антитілоутворення проявлялась у меншій мірі і характеризувалась як посиленням імунної відповіді (у 2 рази при інфікуванні до імунізації), так і її гальмуванням (у 2–3 рази) при застосуванні обох доз.

Отримані результати свідчать про певний вплив штамів №№ 3863 і 4245 на гуморальний Т-залежний імунітет. Для першого збудника цей вплив характеризувався, приблизно в однаковій мірі, як стимулюючим, так і пригнічуючим ефектом, натомість для другого – більш вираженим гальмуванням антитілогенезу. З огляду на вищевказане для подальшого порівняльного вивчення слід відібрати як потенційного кандидата для створення препаратів імуноглобуліну та вакцини штам № 3863.

Таблиця 1

Вплив штамів вірусу КЕ №№ 2288, 3863 та 4678 на продукцію сироваткових АТ до еритроцитів барана у мишей лінії СВА

Штам	Доза в ЛД ₅₀	Час введення вірусу по відношенню до імунізації*	Титр АТ в обернених величинах після імунізації ЕБ			
			на 7 добу		на 14 добу	
			Вірус + ЕБ	ЕБ**	Вірус + ЕБ	ЕБ**
1	2	3	4	5	6	7
№ 2288	0,2	–24	320	320	320–640 (–)	640–1280
		+2	160–320	320	640 (–)	1280
		+48	640 (+)	320	320–640 9_0	640–1280
		+120	640	640	640 (–)	1280
№ 3863	2,0	–120	320–640	320	1280	640–1280
		–48	160–320 (–)	320–640	1280–2560 (+)	640–1280
		–2	640–1280 (+)	320–640	1280	640–1280
		+48	320–640	320	320–640 (–)	640–1280
		+120	160 (–)	320–640	640–1280	640–1280
	0,2	–120	640 (+)	320	640	640–1280
		–48	160 (–)	320–640	1280	640–1280
		–2	1280 (++)	320–640	1280	640–1280
		+48	640 (+)	320	320–640 (–)	640–1280
		+120	320	320–640	320–640 (–)	640–1280

Закінчення таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7
№ 4678 № 4678 № 4678	2,0	-120	320	160-320	320-640 (--)	1280
		-48	640 (+)	320	320-640 (---)	1280-2560
		-2	320	160-320	640-1280	640-1280
		+48	160 (-)	320	1280	1280-2560
		+120	320	320-640	1280-2560	1280
	0,2	-120	320-640 (+)	160-320	640-1280	1280
		-48	320-640	320	640 (---)	1280-2560
		-2	160-320 (--)	160-320	320-640 (-)	640-1280
		+48	640-1280	320	1280	1280-2560
		+120	640	320-640	1280-2560	1280

Примітки: 1. * – час введення вірусу до (-) і після (+) імунізації поданий в годинах;

2) ** – дані контролю;

3) (+) – збільшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1 порядок розведення (у 2 рази);

4) (-) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1 порядок розведення (у 2 рази);

5) (--) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1-2 порядки розведення (у 3 рази);

6) (---) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 2 порядки розведення (у 4 рази).

2. Вивчення впливу штамів вірусу КЕ №№ 2809, 3690, 4245 на Т-залежне антитілоутворення

В подальшому вивченню впливу на Т-залежне антитілоутворення підлягали штами вірусу КЕ №№ 2809, 3690, 4245, результати якого наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Вплив штамів вірусу КЕ №№ 2809, 3690 та 4245 на продукцію сироваткових АТ до еритроцитів барана у мишей лінії СВА

Штам	Доза в ЛД ₅₀	Час введення ЕБ по відношенню до інфікування*	Титр АТ в обернених величинах після імунізації ЕБ			
			на 7 добу		на 14 добу	
			Вірус +ЕБ	ЕБ	Вірус +ЕБ	ЕБ
1	2	3	4	5	6	7
№ 2809	2,0	-120	160-320	160	640	640-1280
		-48	80-160(-)	160-320	640-1280	1280
		+2	320(++)	80-160	640-1280(---)	2560
		+48	80-160	80-160	320-640(----)	2560
		+120	320(+)	160	1280-2560	1280

Закінчення таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7
№ 2809	0,2	-120	40-80(--)	160	320(--)	640-1280
		-48	80-160(-)	160-320	1280	1280
		+2	160-320(+)	80-160	640(---)	2560
		+48	160-320(+)	80-160	640(---)	2560
		+120	320(+)	160	640(-)	1280
№ 4245	1,0	-120	320	320-640	640-1280	1280
		-48	640	640	640(--)	1280-2560
		-2	160(---)	640	н.д.	1280
		+48	640	640	640(-)	1280
		+120	640	320-640	1280	1280
	0,2	-120	320-640	320-640	640-1280	1280
		-48	320(-)	640	640(--)	1280-2560
		-2	160-320(--)	640	320(---)	1280
		+48	640-1280	640	160(-----)	1280
		+120	640	320-640	640(-)	1280
№ 3690	2,0	-48	160-320	160-320	320-640(--)	1280
		+2	160	160-320	1280-2560	1280-2560
		+48	320-640(+)	160-320	640-1280	640-1280
		+120	320	160-320	640-1280	1280

Примітки: 1) * – час введення ЕБ до (-) і після (+) інфікування поданий в годинах;

2) (+) – збільшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1 порядок розведення (у 2 рази);

3) (-) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1 порядок розведення (у 2 рази);

4) (--) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1-2 порядки розведення (у 3 рази);

5) (---) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 2 порядки розведення (у 4 рази);

6) (----) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 2-3 порядки розведення (у 6 разів);

7) (-----) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 3 порядки розведення (у 8 разів); 8. н.д. – не досліджували.

На даному етапі дослідження виявлено певний вплив штамів вірусу КЕ №№ 2809 і 4245 на вказану імунну реакцію, який в більшій степені стосувався пізньої стадії цього процесу, причому при використаних схемах застосування досліджуваних збудників він у 12 випадках із 20 (при решті нейтральних показниках) характеризувався гальмуванням антитілогенезу.

Так, при введенні ЕБ через 2 і 48 год після інфікування мишей штамом № 2809 в дозі 2,0 ЛД₅₀/0,2 мл титри антитіл до ЕБ на 14 добу імунної відповіді знижувались порівняно з контролем відповідно у 3 і 6 разів. Зниження інтенсивності антитілоутворення у 4 рази спостерігалось також при вказаних часових схемах імунізації у випадку інфікування цим вірусом в 10 разів меншою дозою – 0,2 ЛД₅₀/0,2мл. Використання цієї дози вірусу в комплексі з імунізацією за 120 год до інфікування призводило до гальмування «пізнього» антитілоутворення у 3 рази, причому така ж дія цього штаму реєструвалась і на ранній стадії імунного процесу.

Що стосується впливу на ранню стадію антитілогенезу (7 доба спостереження), то штам № 2809 суттєво відрізняється від інших досліджуваних штамів вірусу КЕ. Так, із всіх використаних схем введення цього збудника у 50 % випадків реєструвалось зростання у 2–3 рази рівнів АТ порівняно з контролем, при лише 30 % випадків їх незначного зниження і 20 % нейтрального співвідношення досліду і контролю. Дані результати свідчать про стимулюючий вплив штаму № 2809 на ранній процес Т-залежного антитілоутворення, що позитивно характеризує його з огляду можливого використання останнього в якості потенційного вакцинного штаму.

Аналізуючи дію штаму № 4245 на вибрану реакцію гуморального імунітету слід відмітити його пригнічуючий ефект, що характеризувався на ранній стадії зниженням в 2–3 рази титрів АТ у 3 випадках із 10 при решті нейтральних показників і зниження синтезу АТ в 2–8 разів у 6 випадках із 10 на пізній стадії.

Вираженого впливу на Т-залежний гуморальний імунітет при використаних схемах застосування штаму ВКЕ № 3690 не виявлено. Із даних табл. 2 видно, що цей збудник лише в 1-му випадку збільшував у 2 рази рівень АТ до ЕБ на ранньому етапі їх утворення і у 1-му випадку знижував їх продукцію у 3 рази на пізньому етапі.

Отримані результати вказують на певну відмінність імунобіологічних та інших властивостей штаму № 2809 від решти досліджуваних збудників вірусу КЕ, що слугувало підставою подання в УКРПАТЕНТ заявки для патентування його на корисну модель в якості потенційного кандидата для виготовлення імунобіологічних препаратів, на що отримано відповідний патент № 41118 [9].

3. Вивчення впливу штамів вірусу КЕ №№ 3905, 4396 на Т-залежне антитілоутворення

При вивченні дії штамів вірусу КЕ №№ 3905 і 4396 на гуморальну ланку імунної системи виявлено незначний їх вплив на антитілоутворення до Т-залежного антигену еритроцитів барана, який в залежності від

часових схем імунізації тварин характеризувався пригнічуючим або стимулюючим ефектом (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив штамів вірусу КЕ №№ 3905 та 4396 на продукцію сироваткових АТ до еритроцитів барана у мишей лінії СВА

Штам	Доза в ЛД ₅₀	Час введення вірусу по відношенню до імунізації*	Титр АТ в обернених величинах після імунізації ЕБ			
			на 7 добу		на 14 добу	
			Вірус +ЕБ	ЕБ**	Вірус +ЕБ	ЕБ**
1	2	3	4	5	6	7
№ 3905	2,0	-120	80 (---	320	640 (-)	1280
		-48	160-320	320	320-640 (---	1280-2560
		-2	80-160 (-)	160-320	1280	1280
		+48	320	320-640	640-1280 (-)	1280-2560
		+120	320-640 (+)	160-320	1280-2560	1280
	0,2	-120	160-320	320	640-1280	1280
		-48	320	320	640 (--)	1280-2560
		-2	80-160 (-)	160-320	640 (-)	1280
		+48	160 (--)	320-640	1280	1280-2560
		+120	320-640 +	160-320	1280-2560	1280
№ 4396	2,0	-120	80 (--)	160-320	320-640	640
		-48	80-160 (-)	160-320	320 (--)	640-1280
		-2	160	160	1280 (+)	640
		+48	320 (+)	160	640-1280	640-1280
		+120	320	160-320	640-1280	640
	0,2	-120	160	160-320	320 (-)	640
		-48	80-160 (-)	160-320	640	640-1280
		-2	320 (+)	160	1280 (+)	640
		+48	320 (+)	160	640-1280	640-1280
		+120	160-320	160-320	1280-2560(++)	640

Примітки: 1) * – час введення вірусу до (-) і після (+) імунізації поданий в годинах;

2) ** – дані контролю;

3) (+) – збільшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1 порядок розведення (у 2 рази);

4) (++) – збільшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1-2 порядки розведення (у 3 рази);

5) (-) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1 порядок розведення (у 2 рази);

6) (--) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 1-2 порядки розведення (у 3 рази);

7) (---) – зменшення титрів АТ у співвідношенні до контролю (ЕБ) на 2 порядки розведення (у 4 рази).

Титри антитіл до ЕБ у дослідних групах максимально відрізнялись від аналогічних контрольних показників у 3 – 4 рази, причому на ранній стадії антитілоутворення (7 доба спостереження) відмічено 12 відхилень від контролю, з яких 5 випадків стимулюючого характеру, а на пізній стадії цього процесу (14 доба спостереження) – 10 відхилень, з яких значна більшість (7 випадків) характеризувалась гальмуванням антитілогенезу.

При інфікуванні мишей штамом № 3905 основна дія вірусу на гуморальний Т-залежний імунітет носила пригнічуючий характер, причому це стосувалась як раннього, так і пізнього його прояву. Так, при введенні цього штаму в дозі 2,0 ЛД₅₀/0,2 мл за 120 год до імунізації титри АТ до ЕБ на 7 добу спостереження знижувались в 4 рази. Такий же результат реєструвався і на 14 добу при аналогічному введенні за 48 год до імунізації. Зниження титрів АТ до ЕБ в 2–3 рази спостерігалось ще 7 разів як при інфікуванні мишей до так і після імунізації.

Незначне посилення антитілоутворення у 2 рази під дією штаму № 3905 було відмічено лише у 2 випадках на ранньому етапі антитілогенезу – при інфікуванні тварин через 120 год після імунізації.

Що стосується впливу на досліджувану ланку антиілогенезу штаму № 4396, то слід відмітити, на відміну від попереднього штаму, більш виражену його стимулюючу дію, що проявлялась як на ранній, так і пізній стадії імунного процесу. Такий ефект реєструвався у 6 випадках при застосуванні обох доз вірусу і характеризувався збільшенням титрів АТ до ЕБ у 2–3 рази. Характерним є також те, що цей вплив спостерігався при інфікуванні тварин в день імунізації або після неї.

Гальмування імунної відповіді під дією штаму № 4396 проявлялось у меншій мірі і реєструвалось при інфікуванні мишей до імунізації у 3 випадках на ранній стадії антитілоутворення та у 2 випадках на пізній стадії. В даній ситуації рівень АТ до ЕБ максимально знижувався у 2 – 3 рази.

Отримані результати свідчать про різний вплив штамів №№ 3905 і 4396 на гуморальний Т-залежний імунітет. Для першого збудника більш вираженим було гальмування антитілогенезу, натомість для другого цей вплив характеризувався, приблизно в однаковій мірі, як пригнічуючим, так і стимулюючим ефектом. Більш виражена стимулююча дія штаму № 4396 на гуморальну ланку імунітету дає підставу відібрати його для проведення завершального порівняльного дослідження імовірних кандидатів для створення специфічних імунобіологічних препаратів.

4. Порівняльне вивчення впливу відібраних штамів вірусу КЕ №№ 2288, 2809, 3863, 4396 на Т-залежне антитілоутворення

З метою визначення найбільш вірогідного кандидата для виготовлення імунобіологічного препарату для лікування і профілактики КЕ

з врахуванням впливу на Т-залежне антитілоутворення, було проведено підсумкове порівняльне вивчення 4 відібраних штамів вірусу КЕ (№№ 2288, 2809, 3863, 4396), які на попередніх етапах дослідження показали найбільш сприятливий вплив на вказану ланку гуморального імунітету. Дане дослідження, результати якого наведені в табл. 4, здійснювалось на одній партії лабораторних мишей в однакових умовах для всіх вказаних штамів.

Встановлено, що характер дії досліджуваних штамів на Т-залежний антитілогенез в основному збігається з тими показниками, що були отримані при початковому їх вивченню і в великій мірі залежить від часу інфікування по відношенню до імунізації Т-залежним антигеном і дози інфікування. Характерним для всіх штамів є те, що при умові введення вірусу мишам до імунізації їх еритроцитами барана в більшості випадків (62 %) спостерігається пригнічення антитілоутворення при відсутності стимуляції цього процесу в цей період, в той час, як стимулюючий ефект реєструвався лише при введенні вірусу після імунізації. Закономірно, також, що імунодепресивний аспект дії штамів КЕ був менш виражений при використанні їх низьких доз і частіше – на ранніх етапах антитілоутворення (7 доба спостереження).

Разом з тим, поряд з зазначеними спільними характеристиками досліджуваних штамів виявлено і ряд відмінностей між ними стосовно впливу на Т-залежне антитілоутворення. Так, встановлено, що штам № 2288 при всіх застосованих схемах введення дози 2,0 ЛД₅₀/0,2 мл у 5 випадках із 10 зумовлював зниження титрів антитіл по відношенню до контролю у 2–4 рази і в 1 випадку – незначне їх зростання – в 2 рази. Аналогічно при введенні дози 0,2 ЛД₅₀/0,2 мл у 4 випадках реєструвалось зниження рівня антитіл у 2–3 рази і у 1 випадку – його зростання у 2 рази. Середньо арифметичний показник зниження титрів антитіл в цій ситуації складав –1,1 при відповідному показникові зростання – +0,2. Виходячи із цих даних коефіцієнт співвідношення рівня антитіл в досліді і контролі становить –0,9.

Слід відмітити виражену здатність даного штаму пригнічувати утворення «ранніх» Т-залежних антитіл (в 3–4 рази) при інфікуванні його в обох дозах за 5 днів до імунізації.

На відміну від попереднього штаму інфікування тварин за вищевказаною схемою штамом № 2809 супроводжувалось суттєвим гальмуванням антитілогенезу (до 4 разів) на пізній стадії цього процесу (14 доба спостереження), що може бути пов'язано зі сповільненням репродуктивного циклу згаданого вірусу [10]. Крім цього, коефіцієнт співвідношення рівня антитіл в досліді і контролі в даному випадку становив –0,7.

Дещо меншу імунодепресивну дію проявляє штам № 3863. В описаних умовах експерименту останній в 4 моментах викликав зниження рівня антитіл (в 2–3 рази) при інфікуванні високою дозою і в 3 моментах – при інфікуванні низькою дозою, причому зростання рівня антитіл в 2 рази спостерігалось у 4 моментах. Відповідний коефіцієнт співвідношення досліду і контролю при використанні штаму № 3863 складав –0,4.

Серед відібраних штамів найбільш сприятливий вплив на досліджувану імунну реакцію проявив штам № 4396. Хоча при введенні його мишам до імунізації і спостерігалось зниження титрів антитіл в 2–3 рази порівняно з контролем (всього зафіксовано 5 таких випадків), проте таку ж кількість і у стільки ж разів відбувалось і посилення агнтитілоутворення, причому воно спостерігалось як на ранній, так і пізній стадії імунного процесу. Це засвідчує і нейтральний показник співвідношення титрів антитіл в досліді і контролі, який складає 0, що вказує на загальну індеферентність цього штаму щодо Т-залежного антитілоутворення.

Висновки. Встановлено, що досліджувані штами вірусу КЕ в різній мірі володіють певним впливом на Т-залежне антитілоутворення, що характеризувалась пригнічуючим або стимулюючим ефектом в залежності від часових схем імунізації тварин еритроцитами барана, доз вірусів та динаміки антитілогенезу. При виборі серед кількох штамів з приблизно однаковими основними характеристиками найбільш перспективного кандидата для виготовлення імунобіологічного препарату (вакцини, імуноглобуліну) перевагу необхідно надати штаму № 4396, який здатний помітно посилювати Т-залежну ланку гуморального імунітету з найменшими проявами імунодепресивного ефекту. На даний штам отримано патент України № 71097 [11].

Крім цього, наведені результати доповнюють аналогічні дані інтерфероніндукуючих досліджень [12] і свідчать про неоднорідність штамів вірусу КЕ, а отже – гетерогенність популяції цих збудників, в тому числі і тих патогенів, що циркулюють в Україні [1,13].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Виноград І.А., Лозинський І.М. Арбовіруси та арбовірусні інфекції у лісостеповій зоні України. *Мікробіол. журнал*. 1998. № 2. С. 49–60.
2. Lozynskiy I., Biletska H., Semenyshyn O., Fedoruk V., Drul O., Ben I., Shulgan A., Morochkovski R. Active natural foci of tick-borne neuroinfections in the North-West region of Ukraine. *Encephalitis* / Edited by Dr. Sergey Tkachev. InTech, 2013. P. 145–160.
3. Білецька Г.В., Лозинський І.М., Курганова І.І. та ін. Атлас «Природно-вогнищеві захворювання, що передаються іксодовими кліщами, у західному регіоні України». Львів, 2012. 32 с.

4. Yurchenko O.O., Dubyna D.O., Vynograd N.O., Rogovskyy A.S. Tick-borne encephalitis cases recorded in Ukraine over 1990–2018. *Journal of Travel Medicine*. 2020. Vol. 27 (4). P. 1–3.

5. Иммунологические методы / ред. Г. Фримель. М. : Медицина, 1987. С. 211–219.

6. Пат. 30268 А України, МПК А 61 К 35/78, 39/00. Фітозасіб, стимулюючий антитілогенез / М.М. Козловський, І.А. Виноград, Л.В. Бензель та ін. ; заявник Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України. № 98020750; заявл. 13.02.1998 ; опуб. 15.11.2000. Бюл. № 6-П.

7. Статистические методы исследования в медицине и в здравоохранении / ред. Л.Е. Поляков. Л. : Медицина, 1971. 200 с.

8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.03.1986. *European Treaty Series* № 123.

9. Пат. 41118 України, МПК С 12 N 7/00. Штам вірусу кліщового енцефаліту *Flavivirus encephalitidem ixodicum* № 2809 для виготовлення специфічних імунобіологічних препаратів / І.М. Лозинський, М.М. Козловський, Г.В. Білецька та ін. ; заявник Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України. № u 2008 12570 ; заявл. 27.10.2008 ; опуб. 12.05.2009. Бюл. № 9.

10. Шлезингер М.Дж. Репликация тогавирусов. *Вирусология*. М. : Мир, 1989. С. 343–365.

11. Пат. 71097 Україна, МПК С 12 N 7/00. Штам вірусу кліщового енцефаліту *Flavivirus encephalitidem ixodicum* № 4396 для виготовлення специфічних імунобіологічних препаратів / І.М. Лозинський, М.М. Козловський, Г.В. Білецька та ін. ; заявник і патентовласник ДУ «ЛНДІЕГ МОЗ України». № u 2011 11261 ; заявл. 22.09.2011 ; опубл. 10.07.2012, Бюл. № 13.

12. Козловський М.М. Визначення інтерфероніндукуючої активності штамів вірусу кліщового енцефаліту – потенційних кандидатів для виготовлення імунобіологічних препаратів. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*. Львів, 2022. Вип. 25. С. 42–54.

13. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. М. : Медицина, 1990. 123 с.

REFERENCES:

1. Vynograd I.A., Lozynskiy I.M. Arboviruses and arbovirus infections in the forest-steppe zone of Ukraine. *Mikrobiol. Zhurnal*. 1998. № 2. P. 49–60. (in Ukrainian).

2. Lozynskiy I., Biletska H., Semenishyn O., Fedoruk V., Drul O., Ben I., Shulgan A., Morochkovski R. Active natural foci of tick-borne neuroinfections

in the North-West region of Ukraine. Encephalitis / Edited by Dr. Sergey Tkachev. InTech, 2013. P. 145–160.

3. Biletska H.V., Lozynskiy I.M., Kurganova I. et al. Atlas “Natural focal diseases transmitted by ixodid ticks in the western region of Ukraine”. Lviv, 2012. 32 p. (in Ukrainian).

4. Yurchenko O.O., Dubyna D.O., Vynograd N.O., Rogovskyi A.S. Tick-borne encephalitis cases recorded in Ukraine over 1990–2018. *Journal of Travel Medicine*. 2020. Vol. 27 (4). P. 1–3.

5. Immunological methods / Edit. by G.Frimel. M. : Meditsina, 1987. P. 211–219 (in Russian).

6. Pat. 30268 A Ukraine, IPC A61K 35/78, 39/00. A phytoremedial agent that stimulates antibodyogenesis / M.M. Kozlovskiy, I.A. Vynograd, L.V. Benzel et al. ; the applicant Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene. № 98020750 ; appl. 13.02.1998 ; publ. 15.11.2000. Bul. № 6-II.

7. Statistical research methods in medicine and healthcare / Edit. by L.E. Polyakov. L. : Meditsina, 1971. 200 p. (in Russian).

8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.03.1986. *European Treaty Series* № 123.

9. Pat. 41118 Ukraine, IPC C12N 7/00. Tick-borne encephalitis virus strain Flavivirus encephalitidem ixodicum № 2809 for the production of specific immunobiological preparations / I.M. Lozynskiy, M.M. Kozlovskiy, H.V. Biletska et al. ; the applicant Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene. № u 2008 12570 ; appl. 27.10.2008 ; publ. 12.05.2009. Bul. № 9.

10. Shlezinger M.D. Replication of togaviruses. Virology. M. : Mir, 1989. P. 343–365 c. (in Russian).

11. Pat. 71097 Ukraine, IPC C12N 7/00. Tick-borne encephalitis virus strain Flavivirus encephalitidem ixodicum № 4396 for the production of specific immunobiological preparations / I.M. Lozynskiy, M.M. Kozlovskiy, H.V. Biletska et al. ; the applicant Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene. № u 2011 11261 ; appl. 22.09.2011 ; publ. 10.07.2012. Bul. № 13.

12. Kozlovskiy M.M. Determination of interferoninducing activity of tick-borne encephalitis virus strains – potential candidates for the production of immunobiological preparations. *Aktualni problemy profilaktychnoi medycyny*. Lviv, 2022. V. 25. P. 42–54 (in Ukrainian).

13. Vereta L.A., Vorobyeva M.S. Natural heterogeneity and targeted selection of tick-borne encephalitis virus strains. M. : Meditsina, 1990. 123 p. (in Russian).

THE INFLUENCE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS STRAINS – POTENTIAL CANDIDATES FOR THE PRODUCTION OF IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS ON T-DEPENDENT HUMORAL IMMUNITY

Kozlovskiy M.M., Bek N.G., Genyk I.D., Chipak N.I.

Abstract. *The results of research on the effect of 10 selected strains of the tick-borne encephalitis virus on T-dependent humoral immunity in laboratory mice are presented in order to identify potential candidates for the production of immunobiological preparations. It was established that the studied strains of the tick-borne encephalitis virus have a certain influence on T-dependent antibody formation, which was characterized by a suppressive or stimulating effect depending on the time schemes of immunization of animals with ram erythrocytes, virus doses and the dynamics of antibody formation. The most optimal candidate for the production of a specific vaccine, serum or immunoglobulin should be considered strain № 4396, which in a comparative study with other strains of the tick-borne encephalitis virus significantly strengthened the T-dependent link of humoral immunity with the least manifestations of the immunosuppressive effect.*

Key words: *tick-borne encephalitis viruses, T-dependent humoral immunity, in vivo studies.*

Козловський М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6440-0335>,
+38(050)2290675, kmmnauka@gmail.com.

Бек Н.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3828-9554>

Геник І.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-1982>

Чіпак Н.І. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5149-2330>

ПОКАЗНИКИ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ФТОРИДНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ

Коник У.В.¹, Козак Л.П.²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Анотація. Відомо, що унаслідок привалого надходження сполук фтору, переважно з водою, у концентраціях, які перевищують безпечні рівні, фториди поступово видозмінюють метаболізм, відтак викликають глибокі, часто незворотні структурні зміни, які виявляються у флюорозі зубів, кісток тощо. Це і зумовило доцільність проведення експериментальних досліджень за умов хронічної фторидної інтоксикації з метою деталізації механізмів її розвитку. Для оцінки ступеня метаболічних порушень при дії фторидів актуальним є визначення міри активації процесів перекисного окиснення ліпідів та збалансованість її системами антиокислювального захисту. Виявлено фторид-індуковану активацію процесів ліпопероксидації у крові (збільшення вмісту дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів), зниження антиоксидантного захисту (зменшення загальної антиоксидантної активності, активності каталази, глутатіонпероксидази), порушення стійкості еритроцитів до перекисного гемолізу. Водночас відмічено збільшення концентрації молекул середньої маси у сироватці крові, що може бути критерієм ураження цілісності певного типу клітин, їх деструкції, а відповідно – метаболічної інтоксикації. Компенсаторні процеси антиоксидантної системи за таких умов виражаються активацією супероксиддисмутази у крові.

Ключові слова: хронічна фторидна інтоксикація, оксидативний стрес, антиоксидантний захист.

Вступ. Оскільки у сучасних умовах фториди є одними з найбільш поширених антропогенних забруднювачів, велике значення має дослідження механізмів фтористої інтоксикації. В цілому вважається, що вплив фторид-іону спрямований на метаболічні процеси, які виражаються функціональними та структурними порушеннями. Під час фторидної інтоксикації активуються як первинні специфічні, так і вторинні опосередковані зміни метаболізму, які призводять до гіпоксії тканин. Збільшення фторидів у ґрунті, воді, спричинене використанням їх у різних галузях народного господарства, сприяє підвищеному надходженню сполук фтору в організм

людини. Тривале надходження сполук фтору, переважно з водою, у концентраціях, які перевищують безпечні рівні, поступово видозмінюючи метаболізм, відтак викликає глибокі, часто незворотні структурні зміни, які виявляються у флюорозі зубів, кісток тощо [2]. Це і зумовлює доцільність проведення експериментальних досліджень за умов хронічної фторидної інтоксикації з метою деталізації механізмів її розвитку.

Установлено, що при гострому отруєнні фторидами виникає киснева недостатність змішаного типу, хоча в ранній стадії переважає циркуляторна гіпоксія. Тривала і значна інтоксикація обумовлює тканинну гіпоксію, особливістю якої, судячи з даних літератури, на відміну від дії ціаніду, оксиду вуглецю, азиду натрію і анаеробних умов, є зростання ступеня окиснення компонентів дихального ланцюга. Як наслідок, гальмування анаеробного дихання, а не активування його, як звичайно, в екстремальних умовах [5, 6].

Одним із важливих неспецифічних механізмів пошкодження мембран і ферментів є надмірна активація вільнорадикальних реакцій і пероксидного окиснення ліпідів, інтенсивність якого регулюється взаємовідношенням антиокиснювальних факторів, які активують і пригнічують (антиоксиданти) цей процес [4, 7, 8].

Метою дослідження було комплексне дослідження співвідношення показників пероксидного окиснення ліпідів та систем антиоксидантного захисту при хронічній фторидній інтоксикації для визначення прогнозу перебігу адаптаційно-компенсаторних реакцій.

Матеріали та методи досліджень. Для вирішення поставленої мети та завдань дослідження були проведенні на білих щурах-самцях масою 0,18–0,22 кг. Тварини утримувалися за стандартних умов віварію, на звичайному харчовому та світловому режимах. Хронічну фтористу інтоксикацію викликали шляхом щоденного перорального введення натрію фториду у дозі 10 мг на 1 кг маси впродовж 30 днів. У дослідях натрію фторид вводився тваринам у вигляді водного розчину перорально через медичний шприц із спеціально виготовленою насадкою, притуплений кінець якої попереджував травмування ротової порожнини. Для виключення стресового впливу контрольним тваринам замість натрію фториду аналогічним способом вводили фізіологічний розчин у тих самих об'ємах. Враховуючи дані літератури щодо термінів явного вираження симптомів хронічної фтористі інтоксикації після початку затруювання і керуючись власними спостереженнями (фіксувався виражений флюороз зубів), забій щурів шляхом декапітації проводили на 31–34 добу від початку експерименту. Визначали активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази, загальну антиоксидантну активність (I_{AOA}), а також

вміст β -ліпопротеїнів (β -ЛП), вміст молекул середньої маси (МСМ) [1]. Паралельно проводили визначення одного з проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) та вміст дієнових кон'югатів (ДК). За інтенсивністю реакцій ПОЛ робили висновок про функціональну повноцінність ліпідних структур, яка є показником стаціонарних біохімічних перетворень у клітині та в організмі в цілому. Одним з важливих тестів, який дає змогу охарактеризувати співвідношення про- і антиоксидантних систем є визначення перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ), яку визначали за процентом гемолізу, індукованого додаванням H_2O_2 до суспензії еритроцитів. Матеріалом досліджень була кров. Досліди проводили відповідно до Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту про захист тварин, що використовуються для наукових цілей (22.09.2010), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (редакція від 13.02.20). Результати досліджень опрацьовували статистично з використанням критерію t Стюдента.

Результати та їх обговорення. Установлено, що після 30-ти денного введення білим щурам натрію фториду у дослідних тварин спостерігались очевидні ознаки хронічної фторидної інтоксикації. Вони проявлялись у розвитку флюорозу зубів, про що свідчила наявність плям на зубах, чергування пігментованих і депігментованих смужок. Нижні різці дослідних

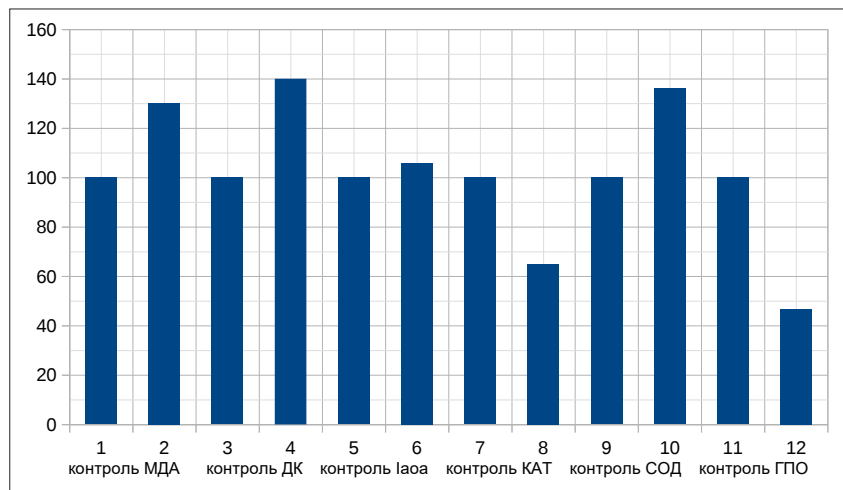


Рис. 1. Зміни біохімічних показників у крові щурів після 30-денного введення натрію фториду у дозі 10 мг/кг

тварин уражувались значно раніше верхніх. Викликана хронічна фторидна інтоксикація характеризувалася певними змінами біохімічних показників (рис. 1).

Судячи з отриманих результатів, при хронічній фторидній інтоксикації спостерігається однотипний характер змін окремих ланок кисеньзалежного метаболізму в крові. За умов впливу фторидів у сироватці крові спостерігається збільшення вмісту ДК на 44 %, МДА – на 30 %. При цьому у сироватці крові приблизно вдвоє збільшується вміст одного з основних субстратів ліпопероксидації – β -ліпопротеїнів. При фторидній інтоксикації у крові спостерігається зниження потужності антиоксидантної системи. Активність каталази зменшується у крові на 35 %, глутатіонпероксидази – на 53 %. Підвищення активності СОД у крові на 47,1 %, індуковане інтенсифікацією вільнорадикального пероксидного окиснення, викликаного надлишком фтору, є недостатнім для оптимального антиоксидантного захисту організму. Зміни інтегративного показника потужності системи антиоксидантного захисту – I_{AOA} у сироватці крові неістотні. Порушення співвідношення між про- і антиокиснювальними процесами проявляється у зміні інтегративного показника – резистентності еритроцитарних мембран до пероксидного гемолізу. Хронічна фториста інтоксикація в 2,7 разу збільшує H_2O_2 -індукований гемоліз еритроцитів. Для підтвердження негативного впливу фторидів на організм в цілому нами велось спостереження за інтенсивністю утворення МСМ. Як відомо, МСМ характеризуються імунодепресивним ефектом, мають властивість впливати на продуктивність тканинного дихання, пригнічуючи властивість тканин акумулювати і трансформувати енергію, змінювати проникність клітинних мембран та мембранного транспорту [3]. У наших дослідженнях встановлено, що концентрація MSM_{254} збільшувалась на 43,2 % порівняно з контролем, який становив $0,213 \pm 0,013$ ($p < 0,05$), що корелювало з активацією процесів ПОЛ. Концентрація MSM_{280} за умов хронічної фтористої інтоксикації зросла до $0,250 \pm 0,012$, при контролі $0,220 \pm 0,010$, ($p < 0,05$). Збільшення ПГЕ в 2,7 разу при фтористій інтоксикації корелювало з активацією процесів ліпопероксидації у крові та зниженням активності окремих ланок антиоксидантного захисту. Згідно з даними літератури, висока реакційна здатність фтору дає йому можливість проникати через клітинні та субклітинні мембрани, порушуючи їх цілісність і посилюючи процеси ПОЛ [1, 2]. Як відомо, підвищений вміст МСМ в тій чи іншій мірі супроводжує захворювання і ускладнення, пов'язані із збільшеним білковим катаболізмом, деструкцією тканин, ураженням дезінтоксикаційних систем організму [3]. Необхідно відмітити, що МСМ сприяють гемолізу еритроцитів, гальмують утилізацію глюкози в них.

Висновки. Таким чином, при хронічній фторидній інтоксикації у крові виявлено активацію процесів ліпопероксидації (збільшення вмісту дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів), зниження антиоксидантного захисту (зменшення I_{AOA} , активності каталази, глутатіонпероксидази), порушення стійкості еритроцитів до пероксидного гемолізу. Водночас відмічено збільшення концентрації MCM_{254} у сироватці крові, що може бути критерієм ураження цілісності певного типу клітин, їх деструкції, а відповідно – метаболічної інтоксикації. Компенсаторні процеси антиоксидантної системи за таких умов виражаються активацією супероксиддисмутази у крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Коник У.В., Гжегоцький М.Р., Ковальчук С.М. Метаболічні ефекти олії амаранту та імпульсного гіпоксичного тренування за умов дії фтористої інтоксикації та малих доз радіації. *Фізіологічний журнал*. 2002. № 48 (6). С. 74–79. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz>
2. Костенко В.О., Акімов О.Є., Ковальова І.О., Міщенко А.В., Френкель Ю.Д. Молекулярні механізми впливу фторидів на організм ссавців. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стомат. академії*. 2018. № 18 (1). С. 303–308.
3. Kozak D.V. Lipid peroxidation, antioxidant defence, endogenous intoxication and cytolysis variations in early and late manifestations of traumatic disease. *Journal of Health Sciences*. 2013. № 3 (4). P. 108–117.
4. Kozak L.P., Aleksevich Ya. I., Terletskaia O.I. et al. A system of pro- and antioxidant balance during adaptation to periodical hypoxia under alcohol intoxication. *Hyp. Med. J.* 2000. № 3 (4). P. 34–37.
5. Kozak L.P. “Peculiarities of ethanol intoxication of animals at application of intermittent hypoxic training at the beginning of alcohol consumption”. *Medical Science of Ukraine*. 2021. 17 (2). P 33–39. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2021>
6. Inkielewicz-Stepniak I, Czarnowski W. Oxidative stress parameters in rats exposed to fluoride and caffeine. *Food and Chemical Toxicology*. 2010. № 48 (6). P. 607–1611. DOI: 10.1016/j.fct.2010.03.033.
7. Sharma Priyanka, Pawan Kumar Verma, Shilpa Sood, Maninder Singh, Deepika Verma. Impact of Chronic Sodium Fluoride Toxicity on Antioxidant Capacity, Biochemical Parameters, and Histomorphology in Cardiac, Hepatic, and Renal Tissues of Wistar Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2023. № 201 (1). P. 229–241. DOI: 10.1007/s12011-022-03113-w
8. Tymochko M.F., Aleksevych Ya.I., Bobkov Yu.H. “Features of oxygen balance in extreme conditions”, *Hypoxia Med. J.*, 1996, 3, 8–12.

REFERENCES:

1. Konyk U.V., Hzhchotskyi M.R., Kovalchuk S.M. (2002), Metabolic effects of amaranth oil and pulsed hypoxic training under conditions of fluoride intoxication and low doses of radiation, *Fiziologichnyi zhurnal*, 48 (6), 74–79. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz>
2. Kostenko V.O., Akimov O.Ie., Kovalova I.O., Mishchenko A.V., Frenkel Yu.D. (2018), Molecular mechanisms of the influence of fluorides on the body of mammals, *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visn. Ukrainskoi med. stomatol. Akademii*, 18 (1), 303–308.
3. Kozak D.V. (2013), Lipid peroxidation, antioxidant defence, endogenous intoxication and cytolysis variations in early and late manifestations of traumatic disease, *Journal of Health Sciences*, 3 (4), 108–117.
4. Kozak L.P., Aleksevich Ya. I., Terletskaia O.I. (2000), A system of pro- and antioxidant balance during adaptation to periodical hypoxia under alcohol intoxication, *Hyp. Med. J.*, 4 (3), 34–37.
5. Kozak L.P. (2021), Peculiarities of ethanol intoxication of animals at application of intermittent hypoxic training at the beginning of alcohol consumption, *Medical Science of Ukraine*, 17 (2), 33–39. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2021>
6. Inkielewicz-Stepniak I, Czarnowski W. (2010), “Oxidative stress parameters in rats exposed to fluoride and caffeine”, *Food and Chemical Toxicology*, 48 (6), 607–1611. DOI: 10.1016/j.fct.2010.03.033.
7. Sharma Priyanka, Pawan Kumar Verma, Shilpa Sood, Maninder Singh, Deepika Verma. (2023), Impact of Chronic Sodium Fluoride Toxicity on Antioxidant Capacity, Biochemical Parameters, and Histomorphology in Cardiac, Hepatic, and Renal Tissues of Wistar Rats, *Biol Trace Elem Res.* 201 (1), 229–241. DOI: 10.1007/s12011-022-03113-w
8. Tymochko M.F., Aleksevych Ya.I., Bobkov Yu.H. (1996), Features of oxygen balance in extreme conditions, *Hypoxia Med. J.*, 3, 8–12.

OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN RATS WITH CHRONIC FLUORIDE INTOXICATION

Konyk U.V., Kozak L.P.

Abstract. It is known that as a result of the continuous intake of fluorine compounds, mainly with water, in concentrations that exceed safe levels, fluorides gradually change the metabolism, thus causing deep, often irreversible structural changes, which are manifested in fluorosis of teeth, bones, etc. This determined the expediency of conducting experimental studies under conditions of chronic fluoride intoxication in order to detail the mechanisms of its development. To assess the degree of metabolic disorders under the influence of fluorides, it is important to determine the degree of activation

of lipid peroxidation processes and its balance by antioxidant protection systems. Fluoride-induced activation of lipoperoxidation processes in the blood (increase in the content of diene conjugates, TBA-active products), decrease in antioxidant protection (decrease in total antioxidant activity, activity of catalase, glutathione peroxidase), impaired resistance of erythrocytes to peroxide hemolysis was revealed. At the same time, an increase in the concentration of medium-mass molecules in blood serum was noted, which can be a criterion for damage to the integrity of a certain type of cells, their destruction, and, accordingly, metabolic intoxication. Compensatory processes of the antioxidant system under such conditions are expressed by the activation of superoxide dismutase in the blood.

Key words: *chronic fluoride intoxication, oxidative stress, antioxidant protection.*

Коник У.В.

Козак Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3542-6848>, +38(067)1551721,
kozak.l.p.lnmu@gmail.com

ВЕРИФІКАЦІЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ПОЄДНАНОГО З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ У СУЧАСНИХ УМОВАХ

Костик О.П., Піскур З.І., Рудницька Н.Д.,
Вольницька Х.І., Боржієвська О.Є.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна

Анотація. Клінічний перебіг туберкульозу легень в сучасних умовах часто проявляється розвитком специфічного процесу на тлі хронічного бронхіту, що характеризується присутністю загальних проявів обох захворювань, ускладнюючи своєчасну діагностику туберкульозу, в зв'язку з чим проблема співвідношення цих двох захворювань вимагає поглибленого вивчення. Обстежено 300 хворих на деструктивний туберкульоз легень у віці 15–67 років: у 93 (31,0 %) туберкульоз поєднувався з хронічним бронхітом, у 207 (69,0 %) – тільки туберкульоз легень. Для обстеження використані клінічні, лабораторні та інструментальні методи. У 31,0 % хворих встановлена висока питома вага хронічного бронхіту, що виник до розвитку специфічного запалення. Гострий початок з наявністю продуктивного кашлю відзначено у 26 (27,9 %) хворих, підвищена ШОЕ – у 49 (52,6 %) і лейкоцитоз – у 29 (32,0 %), значно частіше це було виражено у хворих при мікс-патології. У цих же хворих спостерігався більш тривалий період загоєння деструктивного процесу. Антимікобактеріальна терапія виявила високий терапевтичний ефект у хворих на туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом: припинення бактеріовиділення спостерігалось у 85 (96,6 %), а загоєння деструкцій – у 76 (81,7 %) хворих, що незначно поступалося результатами лікування пацієнтів, які хворіли не тільки на туберкульоз легень. Встановлено наявність двох варіантів ендобронхіту: неспецифічного дифузного запалення бронхів, як результат прояву хронічного бронхіту, і, так званого, реактивного «параспецифічного» ендобронхіту як наслідок токсико-алергічного впливу туберкульозного процесу.

Ключові слова: туберкульоз, хронічний бронхіт, деструкція, бактеріовиділення, верифікація ендобронхіту.

Вступ. В сучасних умовах клінічний перебіг туберкульозу легень часто проявляється розвитком специфічного процесу на тлі хронічного бронхіту, в зв'язку з чим проблема співвідношення цих двох захворювань вимагає застосування сучасних клініко-інструментальних досліджень для

верифікації туберкульозу легень. Патоморфоз туберкульозу в останні десятиріччя проявляється його розвитком на фоні неспецифічних захворювань органів дихання, при цьому наявні спільні прояви обох захворювань, що утруднює своєчасне виявлення специфічного процесу [6, 7, 9]. При наявності бронхіальної обструкції перебіг туберкульозного процесу має свої особливості, а неадекватне лікування в таких випадках обумовлено і супутніми захворюваннями, які перешкоджають створенню адекватних концентрацій хіміопрепаратів як в крові, так і у вогнищах туберкульозного запалення [1, 2, 8]. З іншого боку, сам туберкульоз, в тому числі клінічно вилікуваний, сприяє розвитку хронічної неспецифічної патології легень, що пов'язано з метатуберкульозними залишковими змінами [3, 9, 11].

Мета дослідження: вдосконалення сучасної діагностики туберкульозу на тлі хронічного бронхіту з врахуванням результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження, частоти розповсюдженості поєднаного процесу у вперше діагностованих хворих на туберкульоз.

Матеріали та методи досліджень. В умовах патоморфозу туберкульозу, особливу увагу слід звернути на початкові прояви клінічного перебігу, лікувально-діагностичну тактику і ефективність терапії мікс-форм туберкульозу та хронічного бронхіту [4, 5, 6]. Під спостереженням знаходилося 300 хворих на деструктивний туберкульоз легень у віці від 15 до 67 років, які були розділені на дві групи: першу склали 93 (31,0%) пацієнти, у яких туберкульоз поєднувався з хронічним бронхітом, до другої групи увійшли 207 (69,0%) хворих на туберкульоз легень без хронічного бронхіту, яким був застосований клінічний, інструментальний та лабораторний алгоритм обстеження. Зловживання тютюнопалінням, наявність вогнищ хронічного неспецифічного запалення верхніх дихальних шляхів та часті гострі респіраторно-вірусні захворювання, які сприяли розвитку хронічного бронхіту, мали місце у 82 (82,2%) осіб, у той час як тільки при туберкульозі – у 109 (52,7%) хворих, частіше були присутні скарги на задишку – у 29 (31,2%) і 21 (10,1%) хворих відповідно.

Вивчення клініко-анамнестичних даних дало можливість встановити, що основною причиною хронічного бронхіту у хворих на туберкульоз легень було тютюнопаління, яке сприяло розвитку хронічного бронхіту, що супроводжувався постійним кашлем, пригнічувало імунітет та маскувало перші прояви туберкульозу легень, що приєднується та пролонгує терміни діагностики специфічного процесу.

Результати дослідження. В результаті проведених нами клінічних досліджень встановлено, що відсоток виявлення пацієнтів за звертанням у групі хворих на туберкульоз легень в поєднанні з хронічним бронхітом

був значно вищий, ніж у групі хворих лише на туберкульоз – відповідно 82,8 % і 79,2 %. Гострий початок туберкульозу у групі хворих з хронічним бронхітом спостерігався частіше (27,9 %), ніж без бронхіту (15,0 %). Форми туберкульозу легень в обох групах практично не відрізнялися, але мікобактерії туберкульозу (МБТ) частіше зустрічалися у хворих туберкульозом з хронічним бронхітом – у 88 (94,5 %), ніж у пацієнтів тільки з туберкульозом – 180 (86,9 %). Майже вдвоє частіше визначалася підвищена ШОЕ (52,6 % і 30,4 %) та лейкоцитоз (32,0 % і 14,0 %).

Нами встановлено, що на фоні неспецифічного хронічного бронхіту деструктивний туберкульоз легень перебігав більш гостро, супроводжувався лихоманкою та вираженими ознаками запального процесу, був більш виражений, поширеніший і частіше супроводжувався бактеріовиділенням. Хворим обох груп була призначена традиційна антимікобактеріальна терапія (АМБТ) (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол). При наявності неспецифічних запальних змін в бронхах застосовувалися антимікробні препарати, інгаляційні бронходилататори (комбівент, беродуал), глюкокортикоїди (будесонід, бекламетазон), муколітичні і симптоматичні засоби.

Бактеріовиділення в результаті проведеного лікування припинилось з однаковою частотою в обох групах: у 85 (96,6 %) хворих першої та у 176 (97,7 %) хворих другої груп. Однак темпи припинення бактеріовиділення у хворих першої порівняно з другою групою були значно повільнішими, до кінця другого місяця хіміотерапії мікобактерії перестали виділятися тільки у 39 (44,3 %) пацієнтів першої порівняно з хворими другої груп (122 (67,8 %) осіб). Загоєння каверн визначалося майже з однаковою частотою як у хворих на туберкульоз з хронічним бронхітом (76 (81,7 %)), так і без бронхіту (173 (83,5 %)) осіб. Але процес загоєння порожнин розпаду при супутньому хронічному бронхіті відбувався значно повільніше: через чотири місяці хіміотерапії спостерігали загоєння каверн у 25 (26,8 %) хворих, а лише при туберкульозі легень – у 111 (53,6 %) хворих.

Інтенсивна терапія, проведена з використанням антимікобактеріальних препаратів, засобів патогенетичного лікування і інгаляційного введення медикаментів виявляла високий терапевтичний ефект у хворих на туберкульоз, поєднаний з хронічним бронхітом: припинення бактеріовиділення спостерігалось у 85 (96,6 %), а загоєння деструкцій – у 76 (81,7 %) хворих. Ці дані незначно поступаються результатам лікування пацієнтів, які мали лише туберкульоз легень – відповідно у 176 (97,7 %) і 173 (83,5 %) випадків.

В результаті проведеного лікування темпи припинення бактеріовиділення і загоєння каверн в групі були значно повільніші, ніж у хворих без хронічного бронхіту, що зумовлено не тільки пізнім виявленням туберкульозу,

більшою масивністю бактеріовиділення, але й супутнім хронічним неспецифічним запальним процесом в бронхах, який утруднює лікування туберкульозу. Хворим на туберкульоз в поєднанні з хронічним бронхітом слід застосовувати інтенсивні режими хіміотерапії більш тривалими курсами, а також посилити якість диспансерного спостереження за ними.

Для виявлення патологічних змін у бронхах хворих обстежуваних груп, 143 хворим на вперше виявлений деструктивний туберкульоз легень було проведено фібробронхоскопію. Туберкульозне ураження бронхів встановлено у 6 (4,2 %) осіб, а неспецифічні зміни були виявлені у 76 (53,1 %) хворих. Причому тільки у 44 (30,8 %) хворих діагностовано хронічний бронхіт, який супроводжувався кашлем з виділенням мокротиння до виникнення туберкульозу в легенях, що складає 17,0 % від всіх хворих вперше виявленим деструктивним туберкульозом і приблизно співпадає з частотою хронічних неспецифічних захворювань легень серед усієї популяції населення. У більшості хворих неспецифічний ендобронхіт, виявлений при фібробронхоскопії, мав безпосередній зв'язок з туберкульозним процесом. Тільки у 21 (14,9 %) хворого в легенях вислуховувалися сухі розсіяні хрипи. У більшості пацієнтів виявлений ендобронхіт перебігав безсимптомно і маскувався проявами туберкульозу легень.

В результаті проведених ендоскопічних досліджень встановлено, що за характером запалення в бронхах у 94 (65,7 %) хворих переважав катаральний, у 40 (28,0 %) – гнійний і у 9 (6,3 %) – субатрофічний бронхіт. У половини хворих він був двобічним і інтенсивність запалення залежала від поширеності специфічного процесу в легенях: при інфільтративному туберкульозі він зустрічався в 70 (49,0 %), при дисемінованому – в 74 (51,7 %) і при фіброзно-кавернозному в 110 (76,9 %) випадках.

З метою верифікації генезу ендобронхіту проведено аналіз у двох групах пацієнтів: перша – з ендобронхітом (53 хворих) і друга – без змін в бронхах (47 хворих). Віковий склад і клінічні фактори в цих групах були ідентичні. Встановлено, що курці зустрічалися частіше в першій групі (48,0 %), ніж у другій (10,0 %), дещо частіше спостерігалися незадовільні екологічні умови проживання – (17,0 %) і (10,0 %), що могло сприяти ураженню бронхів при розвитку туберкульозу.

Висновок. У вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень неспецифічний ендобронхіт лише у частини пацієнтів був пов'язаний з палінням і негативним впливом екологічно забрудненого середовища, а основною причиною стає токсико-алергічний вплив туберкульозного процесу на слизову трахеобронхіального дерева, що викликає супутній туберкульозу неспецифічний запальний процес, так званий реактивний «паратуберкульозний» ендобронхіт.

У частини хворих «паратуберкульозний» ендобронхіт став підґрунтям для розвитку в подальшому істинного хронічного бронхіту, який виникає не тільки при прогресуванні туберкульозу, але і у клінічно вилікованих пацієнтів при наявності залишкових змін в легенях.

У хворих на деструктивний туберкульоз легень реактивний «параспецифічний» ендобронхіт, зумовлений туберкульозною інтоксикацією, подразнюючим і алергічним впливом мокротиння, що виділяється з порожнини розпаду. Даний варіант ендобронхіту звичайно виліковується при ефективній специфічній хіміотерапії і загоєнні туберкульозного процесу в легенях.

Дані, отримані в результаті проведених досліджень, вказують на те, що неспецифічний хронічний бронхіт, як самостійна нозологічна форма, у хворих на деструктивний туберкульоз легень вимагає тривалого, іноді пожиттєвого диспансерного спостереження, в тому числі і після вилікування специфічного процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Синдром бронхіальної обструкції у практиці педіатра, фтизіатра і сімейного лікаря / І. Г. Ільницький, О.П. Костик, І. Л. Ільницька. Київ – Львів : Атлас, 2009. 304 с.
2. Частота, клінічні особливості та ефективність лікування бронхообструктивного синдрому у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / С.В. Зайков, А.Б. Дудник. *Укр. пульмон. журнал.* 2009. № 2. С. 37–40.
3. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними змінами в умовах епідемії / В. М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич. *Укр. пульмон. журнал.* 2007. № 2. С. 49–53.
4. Норейко С.Б. Лікування туберкульозу легень, ускладненого бронхообструктивним синдромом. *Укр. пульмон. журнал.* 2008. № 3. С. 171–172.
5. Особливості бронхіальної патології у хворих на туберкульоз легень з порушеннями функції зовнішнього дихання в залежності від типу специфічного процесу / О.М. Разнатовська, Н.С. Пухальська, О. А. Растворов та ін. *Запоріж. мед. журнал.* 2008. № 1. С. 30–31.
6. Вплив базового лікування хронічного обструктивного захворювання легень на процеси морфологічної перебудови та місцевих бар'єрних факторів захисту слизових оболонок бронхів / М. М. Островський, М.О. Кулинич-Міськів. *Укр. пульмон. журн.* 2009. № 3. С. 49–54.
7. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією. *Укр. пульмон. журнал.* 2009. № 2. С. 5–11.
8. Manca C.A., Reed M.B., Freeman S.H. Differential monocyte activation underlies strain-specific Mycobacterium tuberculosis pathogenesis. *Infect. Immun.* 2004. № 72. P. 5511–4.

9. Duarte F.C. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: A case-control study with secondary data. *J. of Epidemiology and Community Health*. 2009. № 63. P. 233–6.

10. Price D.B., Tinkelman D.G., Halbert R.J. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration*. 2006. № 73. P. 277–2.

11. Stang P., Lydick E., Silberman C. The prevalence of COPD: using smoking fates to estimate disease frequency in the general population. *Chest*. 2000. № 117. P. 54–6.

REFERENCES:

1. Ilnytskyy I.G., Kostyk O.P., Ilnytska L.I. Bronhialnoyi obstruction syndrome in pediatric practice, TB and family doctor. Kyiv – Lviv, Atlas. 2009; 304.

2. Zaikov S.V., Dudnik A.B. Incidence, clinical features and treatment efficacy bronchial obstruction syndrome in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Ukr. pulmon. magazine*. 2009; 2: 37–40.

3. Melnyk V.M. Tuberculosis pathomorphosis the clinical course, radiological and bacteriological changes in epidemic conditions. *Ukr. pulmon. magazine*. 2007; 2: 49–53.

4. Noreyko S.B. Treatment of pulmonary tuberculosis complicated bronhoobstruktyvnyy syndrome. *Ukr. pulmon. magazine*. 2008; 3: 171–172.

5. Raznatovska O.M., Pukhalsky N.S., Rastvorov O.A. Features of bronchial disease in patients with pulmonary tuberculosis with impaired respiratory function, depending on the type of specific process. *Zaporiz. med. zhurnal*. 2008; 1: 30–31.

6. Ostrovsky M.M., Kulynych-Miskiv M.O. Effect of basic treatment of chronic obstructive pulmonary disease processes and morphological reorganization of local barrier protection factors of the mucous membranes of the bronchi. *Ukr. pulmon. zhurnal*. 2009; 3: 49–54.

7. Feschenko YI. Actual problems of diagnosis and treatment of COPD and concomitant pathology. *Ukr. pulmon. zhurnal*. 2009; 2: 5–11.

8. Manca CA, Reed MB, Freeman SH. Differential monocyte activation underlies strain-specific Mycobacterium tuberculosis pathogenesis. *Infect. Immun*. 2004; 72: 5511–4.

9. Duarte FC. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: A case-control study with secondary data. *J. of Epidemiology and Community Health*. 2009;63:233–6.

10. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration*. 2006; 73: 277–2.

11. Stang P., Lydick E., Silberman C. The prevalence of COPD: using smoking fates to estimate disease frequency in the general population. *Chest*. 2000; 117: 54–6.

VERIFICATION OF TUBERCULOSIS IN COMBINATION WITH CHRONIC BRONCHITIS IN MODERN CONDITIONS

**Kostyk O.P., Piskur Z.I., Rudnytska N.D.,
Volnytska H.I., Borzhievska O.Y.**

Abstract. *The clinical course of pulmonary tuberculosis in modern conditions is often manifested by the development of a specific process against the background of chronic bronchitis, characterized by the presence of common manifestations of both diseases, making it difficult to timely diagnose tuberculosis, and therefore the problem of correlation between these two diseases requires in-depth study. 300 patients with destructive tuberculosis of lungs aged 15–67 years were examined: in 93 (31.0%) tuberculosis was combined with chronic bronchitis, in 207 (69.0%) only pulmonary tuberculosis. Clinical, laboratory and instrumental methods were used for the survey. In 31.0% of patients, a high specific gravity of chronic bronchitis, which arose before the development of specific inflammation, was established. A sharp beginning with the presence of productive cough was noted in 26 (27.9%) patients, elevated ESR – in 49 (52.6%) and leukocytosis – in 29 (32.0%), it was significantly more pronounced in patients with mixed–pathology. In these patients, a longer period of healing of the destructive process was observed. Antimycobacterial therapy has shown a high therapeutic effect in patients with tuberculosis in combination with chronic bronchitis: the withdrawal of bacteria was observed in 85 (96.6%), and the destruction of destructions – in 76 (81.7%) patients, slightly inferior to the results of treatment of patients who Not only did they suffer from pulmonary tuberculosis. There are two variants of endobronchitis: non-specific diffuse inflammation of the bronchi, as a result of the manifestation of chronic bronchitis, and the so-called reactive “paraspecific” endobronchitis as a consequence of the toxic-allergic influence of the tuberculous process.*

Key words: *tuberculosis, chronic bronchitis, destruction, bacterial secretion, endobronchitis verification.*

Костик О.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5606-793>, +38(098)4516838,
kaf_phthisiology@meduniv.lviv.ua

Зоряна І.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9920-2291>

Рудницька Н.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8928-369X>

Вольницька Х.І. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1474-3329>

Боржієвська О.Є.

ХІМІЧНЕ ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРИ ЯК ПРОБЛЕМА НЕПРИЙНЯТНОГО РИЗИКУ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

Крупка Н.О.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

Анотація. Проведено науковий аналіз проблеми забруднення хімічними речовинами атмосферного повітря в Україні та світі, його негативний вплив на здоров'я населення за оприлюдненими результатами досліджень. З'ясовано, що динаміка зростання частоти різноманітної мультифакторної патології у структурі захворюваності в Україні викликана дією хімічних чинників. Важливе значення з позицій гігієни має прогнозування віддалених наслідків впливу хімічних речовин на організм як неприйняттого ризику для здоров'я населення.

Ключові слова: атмосферне повітря, хімічні речовини, ризик захворювань, здоров'я населення.

Вступ. Однією з найгостріших проблем світу та України залишається забруднення атмосферного повітря. Серед основних забруднювачів атмосферного повітря та джерел викидів парникових газів в Україні є автотранспорт, підприємства теплоенергетики, добувної та переробної промисловості, коксохімії. За оприлюдненими показниками Державної служби статистики України станом на 2021 рік обсяг викидів забруднюючих речовин в атмосферу від пересувних джерел забруднення склав 1546,8 тис. т. Головними причинами, що зумовлюють незадовільний та небезпечний стан атмосферного повітря населених пунктів є невідповідність міської інфраструктури вимогам сьогодення. В основному високий рівень забруднення атмосферного повітря формується за рахунок викидів двигунів внутрішнього згоряння автотранспорту, шкідливих речовин підприємств коксохімічної, металургійної та хімічної промисловості. За останні роки автотранспорт розглядається як найбільш потужне джерело забруднення канцерогенними речовинами атмосферного повітря великих міст і впливу на стан здоров'я населення. Концентрація значної кількості транспортних засобів на обмеженій території міст істотно впливає на стан забруднення атмосферного повітря, що призводить до домінуючого впливу транспорту на довкілля [3].

Чисте та безпечне атмосферне повітря є суспільною цінністю та останнім безкоштовним природним ресурсом, що для більшості населення не має альтернативи споживання. Всесвітня організація охорони здоров'я оприлюднила нові рекомендації до якості повітря, що надають чіткі докази шкоди, яку забруднене повітря завдає здоров'ю людей, навіть у менших концентраціях, ніж вважалося раніше. За оцінками експертів ВООЗ, щороку забруднення повітря обумовлює до семи мільйонів передчасних смертей і призводить до втрати мільйонів здорових років життя. Забруднення повітря є однією з найбільших екологічних загроз здоров'ю людей в усіх країнах, проте найбільше воно вражає населення країн з низьким і середнім рівнем доходу. За даними ВООЗ встановлено, що 91 % світового населення проживає у районах, де рівень забруднення атмосферного повітря перевищує допустимі рівні, а дев'ять з десяти людей дихають повітрям з високими концентраціями забруднюючих речовин.

У сучасних умовах, зважаючи на бурхливий технологічний розвиток, проблема забруднення атмосферного повітря у світі тільки посилюється та потребує невідкладних рішень. Дана проблематика особливо загострюється у великих містах, де скупчення антропогенних чинників перетворюють урбанізовані регіони на зони екологічного лиха [3]. Тому пошук шляхів вирішення екологічних проблем та забруднення атмосферного повітря зокрема, знаходяться у фокусі діяльності багатьох впливових міжнародних організацій та наднаціональних утворень та урядів країн.

Мета дослідження: огляд та узагальнення літературних даних щодо забруднення хімічними речовинами атмосферного повітря в Україні та світі, негативний вплив на здоров'я населення викликаний дією хімічних чинників за фактом зростання частоти різноманітної мультифакторної патології у структурі захворюваності на основі оприлюднених результатів досліджень.

Матеріали та методи дослідження: аналіз сучасних наукових публікацій з використанням пошукових баз.

Результати та їх обговорення. Забруднення атмосферного повітря за ступенем хімічної небезпеки для людини посідає перше місце, негативно впливає на здоров'я та безпеку життєдіяльності людини, завдає негативних екологічних наслідків для екосистем, чинить безпосередній вплив на рослинність і фауну, а також на якість води і ґрунту [5].

Головними забруднювачами повітря відповідно до Порядку здійснення державного моніторингу в галузі охорони атмосферного повітря (постанова КМУ від 14 серпня 2019 року № 827) є оксиди сірки та азоту, оксид вуглецю і тверді частинки. На їх частку припадає близько 98 % від

загального обсягу викидів шкідливих речовин в атмосферу. За оприлюдненими даними [5] 2/3 українців проживають на територіях із забрудненим атмосферним повітрям.

Промислові підприємства в Україні збільшують кількість викидів у атмосферу шляхом недотримання технологічного режиму експлуатації пилогазоочисного устаткування, невиконанням у встановлені терміни заходів по зниженню обсягів викидів до нормативного рівня, відсутністю санітарно-захисних зон між промисловими та житловими районами. Певна кількість металургійних підприємств удосконалили свої системи пиле-газо очистки, а деякі з них припинили свою діяльність, тобто їхній вплив на стан забруднення атмосферного повітря суттєво знизився, проте роль автомобільного транспорту суттєво виросла, оскільки у деяких містах відсутні кільцеві дороги для переадресації транзитного автомобільного транспорту. Крім промислових підприємств, значним забруднювачем атмосфери у містах є автомобілі, викиди від яких складають близько третини від загальної кількості викидів у країні. Вантажні та легкові автомобілі щорічно викидають в атмосферу близько 2 млн тон шкідливих речовин (понад 200 різних речовин, що проявляють загальнотоксичну, подразнюючу, канцерогенну дію тощо [5]).

Останні десятиліття відзначаються інтенсивним процесом автомобілізації суспільства. Інтенсивне зростання кількості та зміни швидкості руху транспортних засобів в містах України за останні роки призвело до виникнення серйозних небезпек: зростання екологічних проблем щодо якості атмосферного повітря внаслідок шкідливого впливу викидів автомобільного транспорту, погіршення стану здоров'я мешканців від забруднення міського середовища, особливо у містах з вузькими вулицями та старою забудовою; використання невідповідних джерел енергії (органічного палива); застосування застарілого автотранспорту із значним ступенем амортизації, що призводить до економічних та екологічних втрат. Збільшення концентрацій шкідливих викидів на перехрестях відбувається через різкий викид відпрацьованих газів автомобілів при нестационарній роботі двигуна у режимах гальмування/розгону та зупинках біля світлофору [3].

Спостереження за забрудненням атмосферного повітря у міських агломераціях України проводяться гідрометеорологічною службою у 39 містах та на 129 постах базової мережі. Якість атмосферного повітря визначається за 22 показниками, включаючи 8 важких металів. Другою системою моніторингових спостережень за станом атмосферного повітря є територіальні підрозділи МОЗ України профілактичного спрямування – центри контролю та профілактики хвороб (ЦКПХ). За даними моніторингових спостережень ЦКПХ за 2021 р., у міських поселеннях 4,2 % проб,

у сільських поселеннях – 0,5 % проб атмосферного повітря містять забруднюючі речовини у концентраціях, що перевищують гранично допустимі. Моніторингові спостереження ЦКПХ в основному проводяться тільки за максимально разовими показниками концентрації шкідливого хімічного агента в атмосферному повітрі. Середньодобові показники концентрацій шкідливих хімічних речовин визначаються розрахунковим шляхом, що не дозволяє достовірно визначити середньодобові концентрації, розрахувати ризики і відповідно прийняти управлінські рішення. Для оцінки забрудненості атмосферного повітря в Україні використовують комплексний індекс забрудненості атмосферного повітря (КІЗА), при розрахунку якого враховують 5 основних забруднювачів (SO_2 , NO_x , CO_2 , пил, сажу), які досліджуються в атмосферному повітрі. Цей показник дає змогу оцінити вплив забруднення атмосферного повітря на захворюваність населення відповідної території [3].

Агентство з охорони навколишнього середовища США (U.S. EPA) [7], зазначає, що «газоподібні забруднювачі повітря мають першочергове значення в міських умовах, та включають діоксид сірки (SO_2), діоксид азоту (NO_2) та чадний газ (CO). Вони викидаються безпосередньо в повітря з палива, такого як мазут, бензин і природний газ, які спалюються на електростанціях, автомобілях та інших джерелах згорання. Озон (O_3) також є газоподібним забруднювачем, який утворюється в атмосфері шляхом складних хімічних реакцій, що відбуваються між діоксидом азоту і різними органічними сполуками. Серед них найбільшу загрозу здоров'ю населення спричиняють Pm , O_3 , NO_2 та SO_2 . Важливу увагу звертають на визнання сукупного впливу суміші багатьох забруднювальних речовин на здоров'я людини та безпеку її життєдіяльності, коли дані забруднюючі речовини вступають в реакцію та виникає синергетичний токсичний ефект, коли забруднюючі речовини посилюють негативний вплив одна одної, а також ефект сумачії, коли дві або більше забруднювачів повітря чинять негативний вплив на організм та викликають однакові захворювання [4].

У ВООЗ висувають більш жорсткі вимоги до якості повітря. Величина стандартів ВООЗ для більшості речовин менша, ніж у країнах ЄС. Для канцерогенних речовин ВООЗ рекомендує замість звичайних лімітів референтні концентрації, які відповідають ризику надлишкового розвитку раку – 1 випадок на 100 000 населення. У країнах ЄС поряд із гранично допустимими величинами для деяких сполук встановлено цільові ліміти концентрацій, тобто такі рівні концентрацій, яких необхідно досягнути у державах-членах ЄС за певний період часу і підтримувати у подальшому на досягнутому рівні. Результати [6] проведеного моніторингу виявили різні перевищення стандартів якості повітря переважно на урбанізованих

територіях Європи. Особливу увагу науковцями акцентовано на концентрації металів (миш'яку, кадмію, свинцю та нікелю), які за даними моніторингу на території Європи є низькими, з незначним перевищенням стандартів. Проте, вони оцінюються як небезпечні у зв'язку зі здатністю накопичуватися до токсичних рівнів у ґрунтах, седиментах та живих організмах. У цьому контексті необхідно зазначити, що в Європі постійно приділяється увага питанню надходження токсичних металів у довкілля через впровадження низки законодавчих документів, що стосується лімітів металів та спрямовані на зниження їх концентрацій [6]. Використовуючи дані, отримані за допомогою Європейської моделі програми моніторингу і оцінки забруднення (European Monitoring and Evaluation Programme (EMER) model) проведено аналіз різноманітного шкідливого впливу забруднення повітря. Вважається, що добове надходження хімічної речовини у концентрації на рівні референтних концентрацій упродовж життя, яку встановлено з урахуванням сучасних наукових даних, ймовірно, не призводить до виникнення неприйнятної ризику для здоров'я чутливих контингентів населення [6, 7]. Референтні концентрації визначені для оцінки ризиків за умов хронічного впливу шкідливих речовин інгалаційним шляхом. Встановлені показники дозволяють оцінити вплив хімічних забруднювачів атмосферного повітря з точки зору методології аналізу ризиків, яка є сучасним інструментом для оцінки реальної небезпеки для здоров'я, а також її прогнозування на індивідуальному та популяційному рівнях.

До комплексу заходів з охорони атмосферного повітря у США та ЄС входить встановлення нормативів викидів з залученням сучасних найкращих доступних технологій (НДТ). Разом з тим, дотримання стандартів якості повітря та впровадження стандартів викидів не завжди гарантують повну безпеку від шкідливої дії забруднень на довкілля та здоров'я населення. Регулювання у сфері охорони повітря, як і довкілля загалом, потребує попередніх оцінок реальної ситуації і визначення головних напрямків у діях, спрямованих на можливе максимальне зменшення негативного впливу. Зважаючи на вказані обставини, у США відповідно до поправок до «Закону про чисте повітря» ЕРА розробило інтегровану стратегію управління токсичними забруднювачами атмосферного повітря (Integrated Urban Air Toxics Strategy), у рамках якої встановлення стандартів викидів є тільки першою фазою процесу [7]. Основною фазою є друга – вимога обов'язкової оцінки залишкового ризику після впровадження стандарту НДТ. Відповідно до закону, коли залишковий ризик перевищує прийнятний рівень, упродовж 2–8 років мають бути визначені альтернативні методи зниження ризику. Визначення потенційно шкідливого впливу деяких хімічних факторів, зокрема солей важких металів,

стало особливо актуальним сьогодні також у зв'язку з вираженим зростанням частоти різноманітної мультифакторної патології в структурі захворюваності в Україні. На одного жителя нашої країни припадає сьогодні 300 кг шкідливих техногенних речовин. У цих випадках, певна етіологічна роль належить важким металам. Відомо, що в різних сферах народного господарства сьогодні широко застосовуються понад 70 металів періодичної системи, з яких 43 – важкі метали. Сучасна ситуація в Україні характеризується негативним впливом важких металів, їх сполук та хімізацією сільськогосподарського виробництва як глобальних забруднювачів довкілля. Серед техногенних хімічних речовин, що забруднюють різні об'єкти зовнішнього середовища (атмосферне повітря, водойми, ґрунти, харчові продукти), важкі метали та їх сполуки утворюють значну групу токсикантів, що визначає антропогенний вплив на екологічну структуру довкілля та на саму людину. На сьогодні наявність ризику для здоров'я від забруднення повітря не викликає сумніву. Хронічні впливи шкідливих хімічних речовин, присутніх в атмосферному повітрі, залишаються проблемою в оцінці ризиків і пов'язані з тим, що концентрація атмосферних домішок надзвичайно нестабільна, залежить від метеоумов. Забруднення повітря відіграє значущу роль у виникненні і перебігу хвороб дихальної системи. Але ці хвороби неспецифічні і можуть викликатися іншими факторами, наприклад, курінням, або професійним впливом, значну роль при цьому може відігравати дія внутрішніх алергенів.

Дослідження стану атмосферного повітря в умовах великих промислових міст і його вплив на стан здоров'я населення показали, що населення упродовж тривалого періоду піддається високому ризику розвитку онкологічних захворювань, що підтверджується і фактичними показниками рівня онкологічної патології [2]. Неприйнятний внесок забруднення повітря у захворюваність на рак легенів оцінено наступним чином: 17% випадків пов'язані з дією забруднення повітря житлових приміщень, 14% із забрудненням атмосферного (зовнішнього) повітря, 7% з випромінюванням радону житлових приміщень, 2% із пасивним палінням тютюнових виробів. Найбільш точні докази стосовно розвитку раку, пов'язаного з експозицією хімічних сполук, стосуються професійного середовища, де є можливість отримати на робочому місці повну характеристику середовища, рівні та тривалість експозиції, а також спостерігати за станом здоров'я працівників [6].

Європейський Союз розглядає забруднення повітря як глобальну загрозу, що призводить до значного погіршення здоров'я населення і стану довкілля. За оцінкою Єврокомісії, для європейців забруднення повітря – це друга з найбільших екологічних причин після зміни клімату,

що викликає стурбованість і потребує від влади імплементації ефективних заходів його зменшення [4]. За результатами наукової дискусії, організованої Європейським агентством навколишнього середовища, на сьогодні потенційний ризик впливу хімічних сполук довкілля загалом є недооціненим, більшість з них залишається мало дослідженою. Таку ситуацію фахівці пояснюють фактом історичної упередженості щодо поглиблення знань і забезпечення більшої інформації стосовно хімічних сполук з відомим ризиком [4]. У Європі з впливом забруднення повітря пов'язують близько 400 тисяч випадків передчасної смерті на рік та багато неінфекційних захворювань, у тому числі злжжкисних пухлин. Хвороби серцево-судинної системи, інфаркти та інсульти – найбільш часта причина смерті внаслідок дії забруднення повітря після захворювань респіраторної системи та раку легенів в Європі. Це зумовлює необхідність розробки і впровадження у містах спеціальних програм щодо зниження ризику розвитку онкопатології населення [4]. За даними Європейського Бюро ВООЗ забруднення атмосферного повітря є провокуючою причиною близько 10 % всіх випадків респіраторних захворювань серед дітей, 3–7 % нових випадків хронічних обструктивних захворювань органів дихання, 3–15 % нових випадків бронхіальної астми. За прогнозами ВООЗ, до 2030 року бронхіальна астма стане третьою з основних причин передчасної смерті у світі. Аналіз поширеності за двома групами нозологій показав що хвороби кровообігу зростають з темпом приросту 10–15 % щорічно, що в принципі є світовою тенденцією. За оцінкою експертів ВООЗ причиною 70 % дитячих і понад 60 % захворювань дорослих є вихлопні гази автомобілів. На території України вихлопні гази автотранспортних засобів зумовлюють 40–45 % забруднення повітря, а у містах більше 50 %. Забруднення атмосферного повітря у великих містах (від 0,5 млн до 1–1,5 мільйонів жителів) складає 55–70 %, а у дуже великих містах світу (декілька мільйонів жителів) на їх частку припадає більше 85 % від загального обсягу забруднення атмосферного повітря [1, 7].

Несприятлива екологічна ситуація в Україні збільшує захворюваність та смертність населення, зокрема приріст населення значно нижчий, ніж у інших країнах, дитяча смертність у 2–2,5 рази вища, ніж у розвинутих країнах, тривалість життя зменшилась на 5–7 років, що спонукає вживати негайних заходів [8, 9]. Відомо, що серед причин, що визначають рівень захворюваності, стан довкілля займає приблизно 20 %, проте сукупність екологічних та професійно-виробничих факторів у поєднанні зі стресовими, нервово-психічними перевантаженнями, за даними ВООЗ, похідною від усього цього є більша частина хвороб (70–80 %). Соціальні фактори та фактори довкілля діють не ізольовано, а в поєднанні

з біологічними (включаючи спадкові), що зумовлює залежність захворюваності людини як від впливу середовища, у якому вона знаходиться, так і від генотипу та біологічних законів його розвитку. З'ясування причини того чи іншого фактора у етіології захворювання є складно, оскільки понад 200 генів контролюють сприйнятливості людини до захворювань, пов'язаних із впливом факторів довкілля. Зростаюче антропогенне навантаження на об'єкти довкілля у вигляді мутагенно-активних сполук хімічної, фізичної й біологічної природи на сьогодні заслуговує особливої уваги. Спрямований вплив на один з об'єктів довкілля викликає зміну стану іншого. Це становить реальну загрозу для генофонду всього живого й може призвести до збільшення мутагенного тиску на людську популяцію. Тотальне забруднення атмосферного повітря, ґрунту, питної води та продуктів харчування мутагенами, своєю чергою може послужити причиною генетично зумовленої патології, що виражається вродженими вадами розвитку, цитогенетичними порушеннями в статевих і соматичних клітинах [1].

Серед багатьох факторів, що впливають на здоров'я людини та середовище її проживання, одну з основних позицій займають хімічні забруднювачі. Стан здоров'я населення індустріально розвинутих країн здебільшого визначається так званими мультифакторними хворобами, розвиток яких є результатом впливу на індивіда факторів довкілля та його генетичної схильності [6]. Враховуючи генетичну складову здоров'я, усі хвороби поділяють на три групи: спадкові, мультифакторні та хвороби, що виникають унаслідок дії факторів середовища. Що стосується мультифакторних хвороб, які формуються внаслідок взаємодії спадкових факторів і впливу факторів довкілля, то вони є причиною інвалідності майже двох третин дітей-інвалідів і вони формують здоров'я населення [1]. Тривалий вплив ксенобіотиків на організм у частини дітей призводить до формування хронічних захворювань, що найчастіше виникають на підставі спадкової схильності. При тривалому надходженні ксенобіотиків, що не піддалися метаболічним перетворенням в організмі, створюються умови для їх кумуляції (у нирках, кістках, печінці), виникають хронічні синдроми та хвороби накопичення. Усі ці ураження органів та систем (ЦНС, печінки, нирок, системи крові) можуть проявлятися синдромами ксеногенної інтоксикації [4]. Хронічна патологія безпосередньо пов'язана з нейро-, гепато- та нефротоксичною дією ксенобіотиків та індивідуальною гіперчутливістю. Системність ураження, що викликається екологічними факторами, зумовлена накопиченням ендогенних токсинів в організмі людини (дитини), який найбільш чутливий до екопатогенних факторів і стресових впливів, що призводить до обмінних порушень.

Потенційний екопатогенний ризик для здоров'я населення в цілому і дітей зокрема як за кордоном, так і в Україні стимулював розвиток нових напрямків у медицині – клінічної екопатології та екологічної педіатрії [1, 2]. Кінцевий результат усіх досліджень передбачає пошук і розробку сучасних шляхів профілактики багатьох захворювань дитячого населення та заходів, що позитивно змінили б стан здоров'я дітей і сприяли б зниженню показників дитячої захворюваності та смертності. Оцінка ролі негативного впливу забрудненням довкілля на організм людини, є найважливішим завданням медичної науки сьогодення [1, 2].

Висновки та перспективи. У результаті проведеного огляду та аналізу літературних джерел узагальнено особливості та характер забруднення хімічними речовинами атмосферного повітря в Україні та світі, його негативні ризики впливу на здоров'я населення за фактом зростання частоти різноманітної мультифакторної патології у структурі захворюваності населення. Екологічні умови продовжують залишатися головним фактором розвитку патологій у населення. Високі рівні пилу, газів та аерозолів у повітрі детермінують пріоритетне місце патології органів дихання. Реальна загроза здоров'ю населення поглиблюється одночасним забрудненням довкілля великою кількістю шкідливих хімічних речовин від стаціонарних і пересувних джерел. Неприйнятний ризик здоров'ю населення посилюється одночасним забрудненням довкілля речовинами з синергізмом шкідливої дії. Необхідно також враховувати комплексність дії біологічних, фізичних, хімічних та психологічних чинників на організм людини в навколишньому середовищі. В Україні закладено основні законодавчі передумови для модернізації державної системи моніторингу атмосферного повітря в та приведення її у відповідність до вимог Директив країн ЄС про якість повітря та європейських підходів до здійснення моніторингу атмосферного повітря.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Гнатейко О.З., Лук'яненко Н.С. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища. *Безпека життєдіяльності: Всеукраїнський науково-популярний журнал*. 2008. № 5/6. С. 32–38.
2. Здоров'я та тривалість життя українців напряму залежить від чистого довкілля. Офіційний портал Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. 2021. URL: <https://mepr.gov.ua/news/37650.html>.
3. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2021 р. URL: <https://menr.gov.ua/dopovidi/nacdopovidi>

4. Черниченко І.О., Литвиченко О.М., Соверткова Л.С., Цимбалюк С.М. Оцінка канцерогенного ризику для населення промислових міст. *Довкілля та здоров'я*. 2017. № 2. С. 17–22.

5. Сергієнко Л.В. Екологічні наслідки урбанізації в системі загроз безпеці урбанізованим територіям. *Право та державне управління*. 2021. № 4. С. 147–158.

6. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабій В.Ф., Кондратенко О.Є., Главачек Д.О. Хімічне забруднення атмосферного повітря і сучасна політика щодо його якості на міжнародному рівні та у провідних країнах світу (огляд літератури та нормативних даних). *Довкілля та здоров'я*. 2023. № 1. С. 135–42. <https://doi.org/10.32402/dovkil2023.01.035>

7. Air pollution [Електронний ресурс]. *U.S. Environmental Protection Agency*. 2021. URL: <https://www.epa.gov/heatislands/heat-island-impacts>.

REFERENCES:

1. Hnateyko O.Z., Lukyanenko N.S. Ecogenetic aspects of human pathology caused by the influence of harmful environmental factors. *Life Safety: All-Ukrainian Popular Science Journal*. 2008; 5/6: 32–8.

2. The health and life expectancy of Ukrainians directly depends on a clean environment. The official portal of the Ministry of Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine. 2021. URL: <https://mepr.gov.ua/news/37650.html>.

3. National report on the state of the natural environment in Ukraine in 2021: URL: <https://menr.gov.ua/dopovidi/nacdopovidi>.

4. Chernychenko I.O., Litvychenko O.M., Sovertkova L.S., Tsimbalyuk S.M. Carcinogenic risk assessment for the population of industrial cities. *Environment and health*. 2017; 2: 17–22.

5. Sergienko L.V. Ecological consequences of urbanization in the system of security threats to urbanized territories. *Law and public administration*. 2021; 4: 147–58.

6. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Litvychenko O.M., Babii V.F., Kondratenko O.E., Hlavachek D.O. Chemical pollution of atmospheric air and modern policy regarding its quality at the international level and in the leading countries of the world (review of literature and regulatory data). *Environment and health*. 2023; 1: 135–42. <https://doi.org/10.32402/dovkil2023.01.035>

7. Air pollution [Electronic resource]. *U.S. Environmental Protection Agency*. 2021. URL: <https://www.epa.gov/heatislands/heat-island-impacts>.

**CHEMICAL POLLUTION OF THE ATMOSPHERE
AS A PROBLEM OF UNACCEPTABLE RISK FOR THE HEALTH
OF THE POPULATION (literature review)**

Krupka N.O.

***Abstract:** A scientific analysis of the problem of atmospheric air pollution by chemical substances in Ukraine and the world, its negative impact on the health of the population, according to the published research results, was conducted. It was found that the dynamics of the increase in the frequency of various multifactorial pathologies in the incidence structure in Ukraine is caused by the action of chemical factors. Forecasting the long-term consequences of exposure to chemicals on the body as an unacceptable risk to public health is important from the point of view of hygiene.*

***Key words:** atmospheric air, chemical substances, disease risk, public health.*

Крупка Н.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8935-1656>,
+38(067)9074273, NelyaKrupka@gmail.com

РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОЇ СИТУАЦІЇ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ В УКРАЇНІ – ПРОБЛЕМА СЬОГОДЕННЯ

Кузьмінов Б.П.¹, Ткач О.А.¹, Недоспасова О.П.²,
Мажак К.Д.¹, Зарічна О.З.¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

²Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України»,
м. Київ, Україна

Анотація. Проведено аналіз моніторингових досліджень захворюваності на туберкульоз в розрізі регіонів в Україні за період 2020–2022 рр. Встановлено, що пост-та ковідний період, а також військова агресія в Україні мають суттєвий негативний вплив на виявлення, поширення, ефективність лікування та профілактичні заходи особливо в осередках туберкульозної інфекції. На фоні недовиявлення активних форм ТБ за вказаний період спостерігається щорічне зниження як середньо-українського (50,9–47,6 та 43,9 на 100 тис. нас., відповідно), так і регіональних показників (від –7,3 % у Західному, до –15,5 % у Південному регіонах, з обвалом показника вдвічі на Сході). Рівень захворюваності на активний ТБ серед дитячого населення в регіонах вказує на пряму залежність від рівня захворюваності дорослих, особливо на бактеріальні форми туберкульозу легень у вогнищах з хіміорезистентністю збудника. Основною причиною подальшого поширення нових випадків серед населення поряд із випадками перерваного та невдалого лікування, є зростання епідемічно небезпечних хіміорезистентних форм, бактеріовиділювачі яких формують осередки туберкульозної інфекції із зростанням частоти нових випадків МР ТБ серед контактних дорослих, дітей та підлітків, які вимагають індивідуалізованого підходу до формування режимів лікування та профілактичних заходів у осередках і на етапах ведення випадку.

Ключові слова: туберкульоз, захворюваність, постковідний період, моніторинг.

Вступ. За експертними оцінками, попри позитивні результати, досягнуті в питанні подолання туберкульозної інфекції (ТІ), епідеміологічна ситуація з туберкульозу (ТБ) у світі та в Україні зокрема залишається складною та на сьогодні має певні особливості, а прогноз щодо її подолання найближчим часом є досить сумнівним. Оцінка прогресу в напрямі досягнення успіхів у кінцевій стратегії подолання ТБ до 2020 р. засвідчила, що на сьогодні у цілому більшість регіонів ВООЗ і багато країн

з високим тягарем ТБ не мають змоги досягти задекларованих завдань та моніторингових критеріїв. Нові цілі боротьби з епідемією ТБ, задекларовані в Політичній декларації Генеральної Асамблеї ООН з проблем туберкульозу на найближчі п'ять років включають: охоплення 90 % людей послугами з профілактики та лікування ТБ з використанням рекомендованого ВООЗ експрес-тесту; надання соціальних пільг усім хворим; ліцензування, як мінімум однієї нової вакцини та посилення фінансування із виділенням коштів на дослідження. У контексті досягнення стратегічних цілей відповідно до концепції Глобальних цілей сталого розвитку ООН стосовно подолання ТБ до 2030 р. та досягнення цільових індикаторів ліквідації ТБ до 2035 р., визначених стратегією ВООЗ “The End TB”, в Україні вдалося досягти певних результатів. Серед основних ризиків, що можуть погіршити позитивну динаміку щодо подолання ТБ в Україні є ризики недовиявлення випадків ТБ, поширення стійких до ліків форм ТБ та ко-інфекції ТБ / ВІЛ-інфекції). За даними ВООЗ, в Україні щороку своєчасно не виявлені близько 23 % випадків ТБ, що є причиною подальшого його поширення серед населення поряд з випадками перерваного та невдалого лікування [3–6].

Світова пандемія Covid-19 та початок військової агресії в Україні у 2022 р. суттєво впливають не лише на життєдіяльність держави та громадян в цілому, а й можливість проведення моніторингу за рівнем показників інфекційних захворювань, включаючи ТБ, особливо в регіонах та областях з постійними військовими діями. Не менше значущим фактором сьогодення є вплив на динаміку епідеміологічних показників зростання вимушеної міграції населення, що ускладнює контроль за амбулаторним етапом лікування хворих та своєчасним виявленням нових випадків ТБ [2. 4.7-10].

Епідемія COVID-19, на приборкання якої були спрямовані основні матеріальні й людські ресурси в охороні здоров'я, погіршила епідеміологічну ситуацію з ТБ в Україні; відбулось скорочення протитуберкульозних заходів, кадрового потенціалу та інфраструктури протитуберкульозних закладів, що спричинило тотальне недовиявлення, і як наслідок – зменшення захворюваності, поширеності ТБ і смертності від цієї недуги, тоді, як у інших країнах світу, показники захворюваності та смертності від ТБ й ефективність лікування суттєво зросли. Цей різнобій пояснюється тим, що у розвинених країнах не зменшували фінансування протитуберкульозних заходів під час пандемії COVID-19, а в Україні, навпаки пандемія коронавірусної інфекції припала на період реорганізації фтизіатричної служби, що призвело до перепрофілювання протитуберкульозних закладів та лікарів-фтизіатрів, що обумовить нестачу кваліфікованих кадрів на II рівні надання спеціалізованої протитуберкульозної медичної допомоги та сприятиме несвоєчасній

верифікації діагнозу на місцях. Особливо це відзначиться на прифронтових територіях через погіршення доступу до кваліфікованої медичної допомоги щонайменше для 20 % населення. Понад 1400 закладів охорони здоров'я зруйновано, понад 200 з них зруйновано повністю. Усе це є грубим порушенням міжнародного права [1, 6, 11, 12].

Мета роботи. Визначити основні динамічні закономірності розвитку епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні, з врахуванням регіональних особливостей у ковідний та постковідний, поєднаний з військовою агресією періоди (2020–2023 рр.)

Матеріали і методи досліджень. Систематичний і статистичний аналіз даних із офіційних статистичних звітів і аналітичних збірників щодо туберкульозу за 2020–2022 рр. в Україні («Звіт про захворюваність на активний туберкульоз» (форма № 08), «Звіт про хворих на туберкульоз» (форми № 33 і 33-коротка), «Звіт лікувально-профілактичного закладу» (форма № 20), «Звіт про мережу та діяльність медичних закладів» (форма № 47), «Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник)» (електронна версія), а також «Коронавірус в Україні» (<https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine/>). Для об'єктивізації інтерпретації статистичних даних і виявлення причинно-наслідкових зв'язків моніторингу статистичних показників ТБ за впливу епідемії COVID-19 і військових дій використано також електронний ресурс Центру громадського здоров'я. Статистична обробка даних проводилася загально прийнятими методами параметричної та непараметричної статистики [5].

Для виконання поставлених завдань проведено умовний розподіл областей України на п'ять регіонів: Центральний регіон (Вінницька, Дніпропетровська, Кіровоградська, Полтавська, Хмельницька, Черкаська області), Північний (Житомирська, Київська, Сумська, Чернігівська області), Південний (Запорізька, Миколаївська, Одеська, Херсонська області), Східний (Донецька, Луганська, Харківська області), Західний регіон (Волинська, Закарпатська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська та Чернівецька області).

Результати та їх обговорення. В Україні проводяться моніторингові дослідження епідемічної ситуації з ТБ відповідно до міжнародних вимог щодо його контролю. До факторів, що суттєво впливають на перебіг епідемічного процесу відносяться пандемії, збройні конфлікти, вимушені міграції населення, реорганізаційні процеси, природні катаклізми, що ускладнюють проведення ймовірних моніторингових досліджень на окремих територіях та знижують контроль за епідемічною ситуацією з ТБ в цілому.

За перший рік пандемії SARS-CoV-2 в Україні рівень захворюваності на ТБ серед усього населення суттєво знизився (42,2 проти 60,1 на 100 тис. нас. відповідно до 2019 р.), темп падіння рівня захворюваності у всіх регіонах набуває стрімкого характеру, особливо у Західному (на -34 %) та Центральному (-31 %) регіонах, за рахунок скорочення звернень громадян до медичних закладів через оголошення пандемії. У 2021 році темпи падіння показника знижується по всій країні і спостерігається річний приріст середньо-українського показника (+4,3 %) захворюваності на активний ТБ (44 проти 42,2 на 100 тис. нас.) та двох регіональних, з ймовірним приростом у Західному (+13,7 %) та Північному (+11,2 %) регіонах. Характер динамічних змін у 2022 р. утримується, проте річний приріст рівня захворюваності ймовірно збільшується у Центральному і Західному регіонах на +47,7 % та +25,1 % (61,3 проти 44,5 та 45,4 проти 36,3 на 100 тис. нас. відповідно до 2020 р.), а середньо-український – зростає на +6,9 % за рахунок вимушеного переселення населення із захоплених окупацією територій, поряд з тим, у Південному та Північному регіонах утримується зниження рівня захворюваності на -16,6 % та -6,3 % відповідно, а на Сході – із суттєвим його падінням (14,8 проти 46,5 на 100 тис. нас.). Попередній, 9-місячний моніторинг рівня захворюваності на активний ТБ серед усього населення у 2023 р. вказує на зростання як регіональних від +5,0 % у Центральному і Північному до +14,1 % та +25,2 % у Західному та Східному регіонах із збільшенням середньо-українського показника на 8,1 %, з яких 6,7 % припадає на нові випадки ТБ в цілому по Україні.

В структурі захворюваності на активний ТБ домінуючу частку (90 %), складає захворюваність на туберкульоз легень (ТБЛ) тенденція динамічних змін показника за вказаний період є порівнюваною. Якщо середньо-український показник захворюваності на ТБЛ після обвалу на початку пандемії у 2020 р. (38,1 проти 53,7 на 100 тис. нас. у 2019 р. відповідно) набуває тенденції до щорічного приросту на +4,5 % та +7,6 % у 2021 та 2022 рр. (39,8 та 41,0 на 100 тис. нас. відповідно), тоді як регіональні показники захворюваності на ТБЛ змінювалися: у Центральному та Західному регіонах констатовано їх зростання на +40,7 % та +34,4 %. (55,7 проти 39,6 та 44,5 проти 33,1 на 100 тис. нас. у 2021 та 2022 рр., відповідно), то в решті регіонів – зниження, особливо у Східному (13,3 проти 42,9 на 100 тис. нас.) регіоні.

Найбільш епідемічно значущим є показник захворюваності на туберкульоз легень (ТБЛ) з виділенням бактерій (МБТ+), тому що створюються осередки туберкульозу, контактні особи із загрозою інфікування чи захворювання. Моніторингові зміни середньо-українського показника

захворюваності на ТБЛ з МБТ+ набуває схожої динаміки з рівнем захворюваності на ТБ, після достовірного зниження у 2020 р. (26,8 проти 37,6 на 100 тис. нас. у 2019 р.) продовжує збільшуватися у 2021–22 рр. з приростом показника на +6,3 % та +9,7 % (28,5 та 29,4 на 100 тис. нас. відповідно). Регіональна картина динамічних змін рівня захворюваності на бактеріальний туберкульоз у Західному та Центральному регіонах характеризується приростом показника на +39,5 % та +32,1 %, відповідно, у Східному – падінням його втричі та менш інтенсивним зниженням у Південному (–15,9 %) регіоні. Таким чином, питома частка бактеріовиділювачів складає близько 70,0 %, з коливанням її від 81,9 % у Західному до 67,2 % у Центральному регіонах, з томографічно-комп'ютерним підтвердженням порожнин розпаду в легеневій тканині у більшій половині пацієнтів.

Серед бактеріальних форм ТБЛ провідне місце в умовах сьогодення займає частота виявлення хіміорезистентних форм, викликаних мікобактеріями туберкульозу, стійкими до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) основного та другого ряду, як серед вперше діагностованих хворих (первинна резистентність), так і при рецидивах ТБ чи після перерви хіміотерапії (вторинна лікарська стійкість МБТ). Залежно від профілю резистентності визначають такі види: мультирезистентність (МР ТБ) при одночасній стійкості до основних протитуберкульозних препаратів ізоніазиду та рифампіцину; при приєднанні з фторхінолонами – розширену стійкість та прерозширену/широку (РР ТБ) – коли є стійкість до більшості АМБП. Характер профілю лікарської стійкості МБТ суттєво ускладнює ефективність хіміотерапії і вимагає підбору режимів хіміотерапії відповідно до чутливості збудника. Динаміка кількості хворих, яким вперше в житті підтверджено хіміорезистентний ТБЛ до пандемії коронавірусної інфекції набула характеру помірного щорічного зниження в цілому по Україні, із характерним (–31 %) обвалом у 2020 р. (9,8 проти 14,1 на 100 тис. нас. відповідно) та сповільненням падіння у 2021–22 рр. до –4,1 % та –3,1 відповідно. В 4 регіонах утримувалася тенденція щорічного зниження у 2021 р. з коливанням його від –2,6 % у Північному до –12 % у Східному, при прирості (+16 %) у Західному регіонах а з початком військових дій у 2022 р. констатуємо подальше недовиявлення кількості хіміорезистентних форм до 15 %, з падінням на Сході (у 2,5 рази) та зростанні – у Центральному (+22 %) та Західному (31 %) регіонах. Такий перерозподіл величин показника обумовлює недовиявлення, втрату повноцінного контролю в регіонах внаслідок вимушеного переселення населення із територій на яких проходять активні військові дії.

Хворі на бактеріальні форми ТБЛ формують осередки туберкульозної інфекції залежно від характеру виділення МБТ із збереженою чутливістю чи стійкістю до АМБП, особливо насторожує зростання частоти виявлення нових випадків МР ТБ та РР ТБ серед контактних осіб дорослих, підлітків та дітей. Частота виявлення із осередків бактеріального чутливого/стійкого ТБ залежить від динаміки рівня захворюваності на ТБЛ, проте спостереження у 2021 р. вказують на інтенсивне зростання рівня захворюваності із осередків ТБ, особливо у Західному регіоні – у 2,5 рази, у Центральному, Південному та Північному регіонах – у 1,5 рази. У 2022 році продовжується ймовірне зростанням рівня захворюваності з вогнищ туберкульозної інфекції серед контактних у всіх регіонах вдвічі, а Центральному регіоні – у 3,5 рази, що характеризує неефективність або відсутність протиепідемічних заходів у осередках ТБ через зростання частоти нових випадків, особливо хіміорезистентних форм при тотальному недовиявленні ТБ в Україні.

Рівень захворюваності на ВІЛ-асоційований ТБ у поєднанні ВІЛ/СНІД у пандемічний період Covid-19 та військової агресії в Україні (2020–2023 рр.) характеризується динамічним щорічним зниженням, як середньо-українського (–30,7%), так і всіх регіональних показників із коливанням частоти щорічного зниження від –7,2% у Північному до –40% у Південному регіонах, із різким падінням на Сході (2,4 проти 11,0 на 100 тис. нас.).

Поширеність, на фоні недовиявлення активних форм ТБ за вказаний період спостереження набуває тенденції щорічного зниження як середньо-українського (50,9–47,6–43,9 на 100 тис. нас., відповідно) так і регіональних показників, із коливанням від –7,3% у Західному до –15,5% у Південному регіонах та обвалом показника вдвічі на Сході.

Моніторингові спостереження за рівнем захворюваності на активний ТБ серед дитячого населення вказують на пряму залежність від рівня захворюваності дорослих на бактеріальні форми ТБЛ та серед контактних осіб із осередків туберкульозної інфекції із бактеріовиділенням, особливо хіміорезистентних, що викликає епідемічну настороженість медичної спільноти.

Висновок. Підсумовуючи наведені моніторингові дослідження епідеміологічних показників з ТБ у пост–та ковідний період, а також початок військової агресії в Україні, слід відзначити що ТБ залишається актуальною проблемою сьогодення, із високим відсотком недовиявлення активних форм ТБ, що є основною причиною подальшого поширення нових випадків серед населення поряд із випадками перерваного та невдалого лікування, особливо зростання нових випадків епідемічно небезпечних хіміорезистентних форм в осередках туберкульозної інфекції,

що негативно впливає на ефективність проведення лікувальних, профілактичних та протиепідемічних заходів на етапах ведення випадку ТБ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Жавріченко К.В. Туберкульоз легень як глобальна проблема усього світу. *Медсестринство*. 2019. № 3. С. 17–21. DOI: 10.11603/2411-1597.2019.3.10675.
2. Глобальний звіт Всесвітньої організації охорони здоров'я про туберкульоз за 2022 рік.
3. Державна стратегія розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. № 1 (40). С. 18–24.
4. ВОЗ. В результате пандемии COVID-19 впервые за более чем 10 лет выросла смертность от туберкулеза. ВОЗ, 2021. <https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2021-tuberculosisdeaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-tothe-covid-19-pandemic>.
5. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник). ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України». Київ, 2019–2021 рр. (електронна версія).
6. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Валецький Ю.М., Шевченко О.С., Сем'янів І.О., Макойда І.Я. та ін. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд з різних регіонів). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. № 1 (40). С. 10–17. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-1-10>.
7. Валецький Ю.М., Валецька Р.О., Гришук Л.А., Загорулько В.М., Патракеєва Л.Я., Пахарчук С.М. Туберкульоз в Україні під час пандемії COVID-19. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022. № 4 (51). С. 45–50. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-4-45>.
8. Литвиненко Н.А., Фещенко Ю.І., Погребна М.В., Лафета А.С., Щербакова Л.В., Пененко О.Р. та ін. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021. № 1 (44). С. 5–14. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2021-1-5>.
9. Pere Coll, Darío García de Viedma Molecular epidemiology of tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018. № 36 (4). P. 233–240. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.01.001.
10. Marta Wlodarska, James C. Johnston, Jennifer L. Gardy, Patrick Tang. A microbiological revolution meets an ancient disease: improving the management of tuberculosis with genomics. *Clin Microbiol Rev*. 2015. № 28 (2). P. 523–539. DOI: 10.1128/CMR.00124-14.

11. Darío García De Viedma, Laura Pérez-Lago The Evolution of Genotyping Strategies To Detect, Analyze, and Control Transmission of Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2018. № 6 (5). DOI: 10.1128/microbiolspec.MTBP-0002-2016.

12. Kathryn Winglee, Clinton J. McDaniel, Lauren Linde, Steve Kammerer Logically Inferred Tuberculosis Transmission (LITT): A Data Integration Algorithm to Rank Potential Source Cases. *Front Public Health*. 2021. № 21. DOI: 10.3389/fpubh.2021.667337.

REFERENCES:

1. Zhavrichenko K.V. Pulmonary tuberculosis as a global problem of the whole world. *Medsestrynstvo*. 2019. № 3. C. 17–21. DOI: 10.11603/2411-1597.2019.3.10675.

2. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2022.

3. State strategy for the development of the system of anti-tuberculosis medical care for the population. *Tuberkul'oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2020. № 1 (40). C. 18–24.

4. WHO. As a result of the COVID-19 pandemic, the death rate from tuberculosis increased for the first time in more than 10 years. WHO, 2021. <https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2021-tuberculosisdeaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic>.

5. Tuberculosis in Ukraine (analytical and statistical guide). DZ “Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine”. Kyiv, 2019–2021 (electronic version).

6. Todoriko L.D., Petrenko V.I., Valetskyi Y.M., Shevchenko O.S., Sem'yaniv I.O., Makoida I.Ya. etc. Achievements and challenges in the fight against tuberculosis in Ukraine (consolidated view from different regions). *Tuberkul'oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2020. № 1 (40). P. 10–17. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-1-10>.

7. Valetskyi Yu.M., Valetska R.O., Hryshuk L.A., Zagorulko V.M., Patrakeyeva L.Ya., Pakharchuk S.M. Tuberculosis in Ukraine during the COVID-19 pandemic. *Tuberkul'oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2022. № 4 (51). C. 45–50. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-4-45>.

8. Lytvynenko N.A., Feshchenko Yu.I., Pogrebna M.V., Lafeta A.S., Shcherbakova L.V., Penenko O.R. etc. First results on the effectiveness of different abbreviated standard or modified treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberkul'oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2021. № 1 (44). P. 5–14. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2021-1-5>.

9. Pere Coll, Darío García de Viedma Molecular epidemiology of tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018. № 36 (4). P. 233–240. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.01.001.

10. Marta Wlodarska, James C. Johnston, Jennifer L. Gardy, Patrick Tang. A microbiological revolution meets an ancient disease: improving the management of tuberculosis with genomics. *Clin Microbiol Rev.* 2015. № 28 (2). P. 523–539. DOI: 10.1128/CMR.00124-14.

11. Darío García De Viedma, Laura Pérez-Lago The Evolution of Genotyping Strategies To Detect, Analyze, and Control Transmission of Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2018. № 6 (5). DOI: 10.1128/microbiolspec.MTBP-0002-2016.

12. Kathryn Winglee, Clinton J. McDaniel, Lauren Linde, Steve Kammerer Logically Inferred Tuberculosis Transmission (LITT): A Data Integration Algorithm to Rank Potential Source Cases. *Front Public Health.* 2021. № 21. DOI: 10.3389/fpubh.2021.667337.

REGIONAL FEATURES OF THE EPIDEMIC SITUATION OF TUBERCULOSIS IN UKRAINE – TODAY’S PROBLEM

**Kuzminov B.P., Tkach O.A., Nedospasova O.P.*,
Mazhak K.D., Zarichna O.Z.**

Abstract. An analysis of monitoring studies of the incidence of tuberculosis by region in Ukraine for the period 2020–2022 was carried out. It was established that the post-and covid-19 period, as well as military aggression in Ukraine, have a significant negative impact on the detection, spread, effectiveness of treatment and preventive measures, especially in foci of tuberculosis infection. Against the background of underdetection of active forms of TB during the specified period, there is an annual decrease in both the average Ukrainian (50.9–47.6 and 43.9 per 100 thousand population, respectively) and regional indicators (from –7.3% in the West, up to –15.5% in the Southern regions, with the collapse of the indicator twice in the East). The incidence rate of active TB among children in the regions indicates a direct dependence on the incidence rate of adults, especially bacterial forms of pulmonary tuberculosis in foci with chemoresistance of the pathogen.

The main reason for the further spread of new cases among the population, along with cases of interrupted and unsuccessful treatment, is the growth of epidemically dangerous chemoresistant forms, the bacterial isolates of which form foci of tuberculosis infection with an increase in the frequency of new cases of MR TB among contact adults, children and adolescents, which require an individualized approach to the formation of regimens treatment and preventive measures in centers and at the stages of case management.

Key words: tuberculosis, morbidity, post-covid period, monitoring.

Кузьмінов Б.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Ткач О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2856-7338>,
+38(096)7706306, olenatkach54@ukr.net

Недоспасова О.П.

Мажак К.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>

Зарічна О.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-5890>

ПРОБЛЕМИ ОЦІНКИ ХІМІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ГРУНТІВ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ВЕДЕННЯМ БОЙОВИХ ДІЙ В УКРАЇНІ, ТА ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДЕЙ

Лабойко В.В.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

Анотація. З початком повномасштабної війни Україна стала полігоном, де з неймовірною кількістю та інтенсивністю застосовують різні види озброєння – від далекобійних гаубиць та систем залпового вогню до крилатих ракет. Це призвело до нищівного руйнування екосистеми регіонів України, де проходять військові дії. Зокрема дуже сильно постраждав родючий шар ґрунту, що ставить під сумнів безпечність його використання в майбутньому. Наслідки цієї війни на даний час невідомі та можуть тривати впродовж багатьох поколінь.

Ключові слова: воєнні конфлікти, забруднення ґрунтів, важкі метали, воєнно-техногенні забруднення.

Вступ. Станом на 11 жовтня 2023 р., відповідно до даних Міністерства довкілля та природних ресурсів України збитки довкіллю, що завдані окупантами від початку повномасштабної війни оцінюються в 2108 млрд гривень, з них збитки від забруднення ґрунтів і землі – 984,4 млрд гривень. Держекоінспекцією за час повномасштабної війни було зареєстровано понад 2500 звернень щодо російських злочинів проти довкілля.

Сьогодні Україна є однією з найбільш замінованих країн світу, близько 174 тис. кв. км стали небезпечними для життя. Одним із важливих секторів української економіки є аграрна промисловість. Значну частину своєї агропродукції експортується до багатьох країн, що сильно залежали від неї. Ця війна ставить під загрозу глобальну продовольчу безпеку. Втручання росії в Україну призвело до переміщення мільйонів людей і перервало сільськогосподарське виробництво та торгівлю з одного з найбільших експортних регіонів світу [2]. Військові дії призвели до забруднення ґрунтів хімічними речовинами та їх сполуками, нафтопродуктами, замінування величезної території, механічного пошкодження ґрунту тощо.

Мета роботи: огляд та узагальнення літературних даних щодо вмісту хімічних речовин та сполук, оцінка та прогнозування наслідків хімічного забруднення ґрунтів внаслідок застосування зброї та військової техніки.

Матеріали та методи дослідження: вітчизняні та зарубіжні джерела літератури, їх аналіз, порівняння та узагальнення інформації.

Результати та їх обговорення. Війна несе загрозу і небезпеку всьому живому спричиняючи, в тому числі і негативні екологічні зміни, які здатні впливати на здоров'я населення країни [4]. Руйнування складів агрохімікатів призвели до забруднення довкілля пестицидами, важкими металами, добривами [5]. Доведено, що на територіях, які постраждали від війни, змінюється текстура ґрунту, спостерігається збільшення слідів металів, радіоактивних елементів, нафтопродуктів, енергетичних матеріалів, нітроароматичних вибухових речовин, фосфорорганічних нервово-паралітичних речовин і зниження макро- та мікробіологічної активності, інфільтрації води, органічних речовин і ключові поживні речовини [1]. Зокрема, внаслідок вибухів снарядів у ґрунт попадають токсичні сполуки, під час детонації ракет та артилерійських снарядів утворюються чадний газ, вуглекислий газ, водяна пара, сполуки азоту, формальдегід, пари ціанистої кислоти, а також велика кількість токсичної органіки. На таких територіях відзначається системне перевищення в 6–8 разів концентрацій низки важких металів, зокрема ртуті, цинку та кадмію. На місцях обстрілів також фіксують підвищений вміст міді, нікелю, свинцю, фосфору та барію. Ці речовини, потрапляючи до ґрунту, мігрують з ґрунтовими водами і в результаті потрапляють до харчових ланцюгів, впливаючи і на тварин, і на людей віддаленими наслідками. Небезпеку також створює не тільки масивна дія хімічних сполук, але й малі дози полютантів у об'єктах навколишнього середовища, вплив яких на живі організми може призвести до виникнення у них прихованої або явної патології.

Важкі метали в орних ґрунтах становлять серйозну загрозу і для здоров'я людей, оскільки з ґрунту вони потрапляють в рослини, а з них – в людський організм. За даними науковців, споживання сільськогосподарської продукції, вирощеної на ґрунтах із воєнно-техногенним забрудненням може не тільки порушувати діяльність нервової системи та провокувати розвиток злоякісних утворень людини [3]. В даний час важкі метали вважаються одними з головних забруднювачів екосистеми. Розподіл важких металів у ґрунті і ступінь їх токсичності залежать як від природних умов даної місцевості, так і від конкретних речовин. Наприклад, ртуть, свинець і кадмій накопичуються у верхніх шарах, але їх міграція по ґрунтовому профілю і внос за його межі незначна.

Основним шляхом надходження свинцю до організму людини є пероральний, разом з продуктами харчування та водою. Свинець належить до отрут з політропним механізмом дії, що проявляється специфічним токсичним впливом на органи кровотворення, ураженням центральної

та периферичної нервової системи, ШКТ, серцево-судинну та імунну системи [6]. Таким чином, свинець спричинює токсичну дію практично на всі органи і системи організму людини. Свинець і його сполуки є більш токсичними для дітей, ніж для дорослих. Насправді не існує порогу, нижче якого свинець був би безпечним для дітей [7].

Ртуть присутня постійно як у зовнішньому середовищі, так і в біологічних середовищах. Ртуть характеризується відносно високою леткістю та стійкістю у зовнішньому середовищі, розчиняється в атмосферних опадах, здатна до сорбції ґрунтом і зеленими насадженнями. Солі ртуті в організмі людини з'єднуються в сполуки з білком, солями крові та тканин і утворюють складні комплекси – ртутні альбумінати. Ртутні альбумінати проникають в капілярні судини і, розкладаючись, призводять до місцевого отруєння. Органічні сполуки ртуті більш токсичні, ніж металева ртуть та її неорганічні похідні, оскільки мають здатність проникати через біологічні бар'єри [8].

Кадмій та його сполуки відносяться до першого класу небезпеки – високонебезпечні речовини. Особливістю його токсичної дії є здатність негативно впливати на здоров'я людини при тривалому впливі, навіть при низьких рівнях забруднення у зв'язку з високим коефіцієнтом біологічної акумуляції (період напіввиведення кадмію з організму складає до 40 років). До 95 % кадмію в організм людини надходить через травну систему з продуктами харчування. При тривалому впливі порушується діяльність центральної та периферичної нервової системи [9].

Сполуки марганцю, в основному, надходять в організм людини з їжею. Марганець має кумулятивну дію, накопичуючись в печінці, нирках, залозах внутрішньої секреції, вільно проникає через гематоенцефалічний бар'єр і має тропізм до підкоркових структур головного мозку. З цим ефектом пов'язують його патогенну дію на центральну нервову систему [10].

Висновки. Сьогодні дуже важко спрогнозувати наслідки російсько-української війни через складнощі, що виникають під час збирання даних на місцях. На даний час ніхто не може спрогнозувати тривалість та інтенсивність військових дій. Проаналізувавши літературні дані встановлено основні забруднюючі речовини та сполуки ґрунтів пов'язаних із застосуванням військової зброї. Цілком ймовірно, що наслідки конфлікту поширяться за межі України, в першу чергу – на сусідні країни, екосистеми яких є фактично одним цілим.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Solokha M., Pereira P., Symochko L et al. Russian-Ukrainian war impacts on the environment. Evidence from the field on soil properties and

remote sensing / Science of the total environment. 1 December 2023. Vol. 902. P. 166122. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166122>

2. Abay K., Breisinger C., Glauber J., Kurdi S. et al. The Russia-Ukraine war: Implications for global and regional food security and potential policy responses. *Global Food Security*. 2023. Vol. 36. P. 100675. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2023.100675>

3. Голубцов О., Сорокіна Л., Сплодитель А., Чумаченко С. Вплив війни росії проти України на стан українських ґрунтів. Результати аналізу. Київ : ГО «Центр екологічних ініціатив «Екодія», 2023. 32 с.

4. Комишан І.В. Щодо наслідків впливу боєприпасів на навколишнє середовище та здоров'я населення України. *Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю (дев'ятнадцяті Марзєєвські читання). 2023. № 23. С. 209–210.

5. Баранов Ю.С., Земцова О.В. Проблеми моніторингу деяких ксенобіотиків на територіях, що піддалися впливу бойових дій. *Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини* : збірка матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю. Київ : МВЦ «Медінформ», 2023. 224 с.

6. Трахтенберг І.М., Дмитруха Н.М., Луговський С.П., Чекман І.С., Купрій В.О., Дорошенко А.М. Сvineць – небезпечний полютант. Проблема стара і нова. *Український журнал сучасних проблем токсикології*. 2015. № 3 (71).

7. Нариси з токсикології важких металів. Випуск – І – Сvineць; за загальною редакцією академіка НАМН України. Київ : ВД «Авіцена», 2016. 112 с.

8. Нариси з токсикології важких металів. Випуск – II – Ртуть; за загальною редакцією академіка НАМН України І.М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2016. 72 с.

9. Нариси з токсикології важких металів. Випуск – III – Кадмій; за загальною редакцією академіка НАМН України І.М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2016. 64 с.

10. Нариси з токсикології важких металів. Випуск – IV – Марганець, Хром; за загальною редакцією академіка НАМН України І.М. Трахтенберга. – Київ : ВД «Авіцена», 2016. 64 с.

REFERENCES:

1. Solokha M., Pereira P., Symochko L et al. Russian-Ukrainian war impacts on the environment. Evidence from the field on soil properties and

remote sensing. *Science of the total environment*. 1 December 2023. Vol. 902. P. 166122. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166122>

2. Abay K., Breisinger C., Glauber J., Kurdi S. et al. The Russia-Ukraine war: Implications for global and regional food security and potential policy responses. *Global Food Security*. 2023. Vol. 36. P. 100675 <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2023.100675>

3. Golubtsov O., Sorokina L., Polektor A., Chumachenko S. The impact of Russia's war against Ukraine on the state of Ukrainian soils. Analysis results. HO "Tsentral'nyi ekologichnyi initsiatyv "Ekodiya", 2023. 32 p.

4. Komyshan I. Regarding the consequences of the impact of ammunition on the environment and the health of the population of Ukraine. Zbirka tez dopovidey naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu "Aktual'ni pytannya hromadskoho zdorovya ta ekologichnoyi bezpeky Ukrainy" (devyatnadtsyat Marzyeyevs'ki chytannya). Kyiv, 2023. № 23. P. 209–210.

5. Baranov Y., Zemtsova O. Problems of monitoring some xenobiotics in the territories affected by hostilities. Zbirka materialiv naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu "Ekologichni ta hihiyenichni problemy sfery zhyttyediyal'nosti lyudyny". Kyiv: MVTs "Medinform", 2023. 224 p.

6. Trakhtenberh I.M., Dmytrukha N.M., Luhovs'kyy S.P., Chekman I.S., Kupriy V.O., Doroshenko A.M. Lead is a dangerous pollutant. The problem is old and new. *Ukrayins'kyy zhurnal suchasnykh problem toksykologiyi*. 2015. № 3 (71).

7. Narysy z toksykologiyi vazhkykh metaliv. Vypusk – I – Svynets'; za zahal'noyu redaktsiyeyu akademika NAMN Ukrainy. Kyiv: VD "Avitsena", 2016. 112 p.

8. Narysy z toksykologiyi vazhkykh metaliv. Vypusk – II – Rtut'; za zahal'noyu redaktsiyeyu akademika NAMN Ukrainy I.M. Trakhtenberha. Kyiv: VD "Avitsena", 2016. 72 p.

9. Narysy z toksykologiyi vazhkykh metaliv. Vypusk – III – Kadmiy; za zahal'noyu redaktsiyeyu akademika NAMN Ukrainy I.M. Trakhtenberha. Kyiv: VD "Avitsena", 2016. 64 p.

10. Narysy z toksykologiyi vazhkykh metaliv. Vypusk – IV – Marhanets', Khrom; za zahal'noyu redaktsiyeyu akademika NAMN Ukrainy I.M. Trakhtenberha. Kyiv: VD "Avitsena", 2016. 64 p.

**PROBLEMS OF ASSESSING CHEMICAL POLLUTION
OF SOILS ASSOCIATED WITH THE CONDUCT OF COMBAT
ACTIONS IN UKRAINE AND FORECASTING THE
CONSEQUENCES FOR HUMAN HEALTH**

Laboyko V.V.

***Abstract.** With the beginning of a full-scale war, Ukraine became a training ground where various types of weapons are used with an incredible number and intensity – from long-range howitzers and volley fire systems to phosphorus bombs and cruise missiles. This led to the devastating destruction of the ecosystem of the regions of Ukraine where military operations are taking place. In particular, the fertile soil layer was severely damaged, which calls into question the safety of its use in the future.*

***Key words:** military conflicts, soil pollution, heavy metals, military-technological pollution.*

Лабойко В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8209-7333>,
+38(097)1085726, vova-laboyko@ukr.net

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Мажак К.Д., Ткач О.А.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

Анотація. *З метою виявлення інформативних біохімічних маркерів контролю за ефективністю проведення лікування і визначення прогностичних критеріїв успішності її проведення у 123 хворих на туберкульоз легень до і під час хіміотерапії проведено визначення показників ключових ланок метаболічних процесів. Серед обстежених – 58 осіб зі збереженою чутливістю збудника, 65 – з мультирезистентністю. Порівняння динаміки величини і характеру виявлених змін з клініко-рентгенологічною і бактеріологічною картиною дозволило визначити величину фактору впливу ХТ і виявити прогностичні маркери сприятливого / чи несприятливого перебігу специфічного процесу. Запропоновані біохімічні критеріїв дозволяють здійснювати прогноз ефективності хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень ще до призначення лікування, а також обґрунтовують доцільність проведення корекції лікування на стаціонарному етапі.*

Ключові слова: *мультирезистентний туберкульоз, хіміотерапія, прогностичні біохімічні маркери, ефективність*

Вступ. Основними причинами загострення епідеміологічної ситуації з туберкульозу (ТБ) в Україні виступають погіршення соціально-економічних умов життя населення, бідність, злидні, формування значних соціально-неадаптованих верств населення, посилення міграційних процесів, погіршення медико-демографічної ситуації та медико-санітарного статусу населення, поширення Covid-19, ВІЛ-інфекції, неадекватна організація фінансування програм боротьби з ТБ [1–3]. Внаслідок перерахованих причин багато хворих на ТБ несвоєчасно виявляються, їх лікування є недостатнім, а низька ефективність профілактичних і протиепідемічних заходів сприяють значному поширенню ТБ та подальшому зростанню хіміорезистентних форм [4], який залишається однією із актуальних проблем нашого часу. На сьогодні у світі, і в Україні зокрема, зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на мультирезистентний (МР ТБ) та ТБ з розширеною медикаментозною резистентністю до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), який є однією

з найнесприятливіших форм ТБ та становить неабияку епідемічну небезпеку. Лікування є основною і єдиною керованою ланкою в розриві епідемічного ланцюга ТБ. Забезпечення ефективного лікувального процесу з дійовими клінічними та організаційними аспектами лікування є найбільш пріоритетними серед усіх заходів, спрямованих на стабілізацію епідемічної ситуації з ТБ [3–4].

Зміна патоморфозу ТБ в сучасних умовах, здатність мікобактерій туберкульозу до тривалої персистенції, зниження реактивності організму, зростання частоти супутньої патології, часто тривале медикаментозне навантаження призводять до незворотних морфофункціональних порушень з боку багатьох органів і систем організму людини, що диктує необхідність оптимізації ведення випадку на етапах лікування. У зв'язку з цим актуальним є пошук нових інформативних маркерів, які свідчать про наявність деструктивних процесів в органах і тканинах навіть в період клінічного регресу інфекційного процесу і розробка на основі отриманих даних комплексу лікувально-діагностичних, профілактичних та реабілітаційних заходів [5]. Своєчасна симптоматична корекція лікування сприятиме підвищенню толерантності організму до режимів хіміотерапії (ХТ) і, відповідно, її ефективності, збільшенню питомої частки «вилікуваних» хворих, відновить працездатність та соціальну активність, продовжить повноцінне життя пацієнтів.

Мета дослідження. Розробити прогностичні критерії оцінки ефективності лікування хворих на МР ТБ для обґрунтування змін в алгоритмі ведення випадку на стаціонарному етапі.

Матеріали та методи досліджень. З цією метою вивчено особливості змін метаболічного гомеостазу під час ХТ у крові 123 хворих на ТБ легень з деструкцією легеневої тканини. У 58 з них була збережена чутливість збудника до АМБП, у 65 хворих була виявлена мультирезистентність збудника. Динамічне спостереження за величиною і характером змін біохімічних показників, клініко-рентгенологічної картини до, під час ХТ та по завершенні курсу лікування дозволяє визначити величину фактору впливу ХТ і виявити інформативні прогностичні індикатори сприятливого / чи несприятливого перебігу специфічного процесу. Залежно від результативності лікування хворих на МР ТБ розділили на три групи: I група (28 хворих) – з позитивною рентгенологічною динамікою та з припиненим бактеріовиділенням (ХТ ефективна), II група (25 хворих) з незначною позитивною рентгенологічною динамікою, або з її відсутністю, припиненим бактеріовиділенням (ХТ малоефективна), III група (12 хворих) – рентгенологічна динаміка негативна, бактеріовиділення збережене або відбулася його реверсія (ХТ неефективна).

В якості матеріалу для біохімічних досліджень були використані еритроцити і сироватка крові. Кров брали з ліктьової вени і стабілізували гепарином. Еритроцити відділяли від плазми центрифугуванням при 3000 об./хв. і далі тричі відмивали ізотонічним розчином хлористого натрію (0,9% NaCl). Виділення еритроцитарних мембран проводили за загальноприйнятими методиками. Про інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в мембранах еритроцитів судили за інтенсивністю перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ), загальної оксидантної активності плазми крові (ЗОА), яку визначали за накопиченням в реакційній суміші кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів малонового діальдегіду (МДА). Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за показниками активності церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові за методикою N. Rawin в модифікації В.Г. Колба і співавторів.

Вміст аденозиндезамінази (АДА) в сироватці крові визначали за методом Martinek в модифікації G. Giusti. Ступінь вираженості ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул малої і середньої маси (МСМ) – речовин з молекулярною масою від 300 до 5000 дальтон у сироватці крові. З метою оцінки стану неспецифічної реактивності організму досліджували показники реакцій гострої фази запалення за допомогою визначення в сироватці крові вмісту гаптоглобіну (Hr) ріваноловим методом, трансферину (Tr) по Yu. O. Ilk, A. Doditch et al., 1963, активності α_1 -протеїназного інгібітора (α_1 – ПІ), загальної активності протеїназ, фібриногену. З метою оцінки функціональної спроможності печінки проведено визначення активності трансаміназ (АЛТ і АСТ) уніфікованим методом з вирахуванням коефіцієнту De-Ritisa. Крім цього, всім пацієнтам проведено загальнообов'язкові лабораторні та клінічні дослідження. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (донорів).

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням сформованої бази даних пацієнтів в програмі “STATISTICA for Windows” з обчисленням середніх величин (M), похибки вибіркового дослідження (m), середньо-квадратичного відхилення (σ), коефіцієнта (t) та різниці вірогідності (p) за таблицею Ст'юдента.

Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2000) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України за інформованої згоди пацієнтів.

Результати та їх обговорення. Проведеними дослідженнями встановлено, що розвиток МР ТБ легень, як і туберкульозу зі збереженою чутливістю збудника, супроводжується глибокими біохімічними і функціональними порушеннями ряду метаболічних систем, моніторинг стану яких дозволяє більш адекватно характеризувати тяжкість ендотоксикозу

у хворого, вираженість запальних і деструктивних змін та прогнозувати результат лікування. Біохімічна оцінка параметрів антиоксидантного і оксидантного статусу крові, ємності протеїназно-інгібіторного потенціалу, активності відповіді компонентів гострої фази запалення при розвитку і терапії ТБ легень і зіставлення їх динаміки з клініко-лабораторним комплексом маркерів ендотоксикозу на основі застосування методів багатовимірної статистики дозволяє виділити ключові показники-індикатори досліджуваних процесів.

В таблиці 1 наведено частоту відхилень досліджуваних найбільш інформативних біохімічних параметрів в крові хворих на МР ТБ легень за довірчий інтервал норми, що дає змогу визначити чутливість показника в оцінці кількісних і якісних змін стану макроорганізму за умов розвитку специфічного процесу в легенях.

Таблиця 1

Частота відхилень (в %) за критерій достовірності різниці показників норми досліджуваних біохімічних параметрів в крові хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Показники/ розмірність	Частота відхилень за довірчий інтервал норми в %		
	вище	нижче	в межах норми
Нр г/л	97,3	—	2,7
$\alpha 1$ -ПП мкмоль/л	74,2	—	13,8
ЦП мкмоль/л	97,3	—	2,7
АДА од./л	100	—	—
Тф ум.од.	94,8	—	5,2
МСМ ум.од.	100	—	—
ПГЕ %	97,3	—	2,7
ЗООА %	100	—	—

Аналіз результатів проведених досліджень у хворих на МР ТБ легень дозволяє виділити три градації біохімічних зрушень, що відповідають трьом ступеням вираженості змін: помірним – 1 бал, виразним – 2 бали і різким – 3 бали. Інтегральна оцінка являє собою частку від ділення суми балів по кожному показнику на їх кількість: $I_o = \varepsilon / n$, де I_o – інтегральна біохімічна оцінка ступеня вираженості змін, ε – сума балів по кожному показнику, n – кількість показників.

Для врахування ступеня активності специфічного процесу доцільно розглядати показники чутливість яких складає понад 90 % (таблиця 1). В таблиці 2 наведено інтегральну оцінку ступеня вираженості змін відносно границь нормальних коливань біохімічних показників.

Таблиця 2

**Інтегральна оцінка ступеня вираженості змін
досліджуваних параметрів відносно границь нормальних коливань
біохімічних показників**

Показники	Границі нормальних коливань	Зміни		
		Помірні 1 бал	Виразні 2 бали	Різкі 3 бали
Нр г/л	0,92–1,28	1,29–1,7	1,71–2,2	вище 2,21
$\alpha 1$ -ГП мкмоль/л	27,0–33,4	33,5–40,5	40,6–45,5	вище 45,5
ЦП мкмоль/л	1,66–1,97	1,98–2,2	2,21–2,4	вище 2,41
АДА од./л	12,2–13,8	13,81–15,0	15,1–20,0	вище 20,0
Тф ум. од.	5,1–6,4	6,41–7,5	7,51–8,5	вище 8,51
МСМ ум. од.	0,18–0,22	0,221–0,28	0,281–0,32	вище 0,321
ПГЕ %	до 5	5–7	7–10	вище 10
ЗОА %	до 1	1–5	6–15	вище 15

Запропонований комплекс біохімічних тестів і запропонована інтегральна оцінка величини зрушень дає додаткову об'єктивну інформацію про стан ключових ланок метаболічних процесів і інтенсивності специфічного процесу в легенях, а спостереження в процесі ХТ – за динамікою і повноцінністю інволютивних змін.

Визначення вагомості впливу індексу фактора дає можливість класифікувати його інформаційну цінність. Вагомість індексу фактора розраховували за формулою:

$$l_t = t / t_o,$$

де t – критерій достовірності різниці показників в порівнюваних групах:

$$(t = M_1 - M_2 / \sqrt{m_1^2 + m_2^2});$$

t_o – пороговий критерій t-Стюдента при $p < 0,05$, тобто 1,96.

Всі ці прості методи дозволяють розподілити фактори за значимістю, вагомістю і відібрати найбільш суттєві для оцінки стану макроорганізму, ефективності лікування, визначення причин недостатньої ефективності.

Не менш важливим є вирішення завдання з передбачення наслідків розвитку захворювання. З метою виявлення інформативних маркерів контролю за ефективністю проведеної ХТ проаналізовано динаміку змін досліджуваних біохімічних параметрів крові до, під час і після закінчення лікування.

Порогові значення показників АДА, МСМ, ЗОА плазми, ПГА, Нр у хворих на ТБ легень з ефективною і малоефективною/неефективною

ХТ отримували шляхом аналізу моніторингових досліджень (абсолютні значення всіх досліджуваних параметрів були розбиті на групи за ступенем вираженості і кодувались значеннями від 1 до 3, що дозволило встановити максимально допустиму прогностичну межу показника для сприятливого чи несприятливого прогнозу ХТ.

Прогностичні біохімічні критерії оцінки ефективності лікування хворих на МР ТБ легень наведені в таблиці 3. За даними проведених досліджень встановлено, що саме ці запропоновані біохімічні показники першими реагують на зміни, які відбуваються в системі гомеостазу під час проведення специфічної ХТ, об'єктивно відображають стан реактивності організму, рівень ендогенної інтоксикації хворих на МР ТБ легень, що дозволяє рекомендувати їх в якості прогностичних критеріїв ефективності лікування.

Таблиця 3

Біохімічні критерії прогнозування ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Перелік показників	Норма $M \pm m$	Критерії оцінки стану реактивності організму хворих на туберкульоз легень	
		при збереженій чутливості МБТ до АМБП	при резистентності МБТ до АМБП
		Сприятливий прогноз хіміотерапії	
Число обстежених	30	30	20
АДА, од. акт.	$13,0 \pm 0,40$	$< 20,0$	$< 18,0$
МСМ, ум. од.	$0,21 \pm 0,012$	$< 0,28$	$< 0,30$
ЗОА плазми, %	до 1	$< 10,0$	$< 15,0$
ПГЕ, %	до 5,0	$< 10,8$	$< 14,5$
Нр, г / л	$1,12 \pm 0,03$	$< 1,8$	$< 2,0$
Несприятливий прогноз хіміотерапії			
Число обстежених	30	28	18
АДА, од. акт.	$13,0 \pm 0,40$	$> 20,1$	$> 18,1$
МСМ, ум. од.	$0,21 \pm 0,012$	$> 0,29$	$> 0,31$
ЗОА плазми, %	до 1	$> 10,1$	$> 15,1$
ПГЕ %	до 5,0	$> 10,9$	$> 14,6$
Нр, г / л	$1,12 \pm 0,03$	$> 1,9$	$> 2,1$

Запропоновані біохімічні критерії дозволяють здійснювати прогноз ефективності ХТ хворих на ТБ легень в тому числі з хіміорезистентністю збудника ще до призначення лікування, а також обґрунтовують

доцільність проведення корекції лікування при несприятливому прогнозі ХТ із застосуванням засобів патогенетичної дії, направлених на усунення ендогенної інтоксикації, відновлення реактивності організму, підвищення толерантності до протитуберкульозних препаратів і, відповідно, підвищення ефективності режимів ХТ на стаціонарному етапі.

Серед біохімічних систем, що потенційно грають значну роль в розвитку ТБ і його деструктивних форм, слід виділити системи протеолізу і вільно радикального окиснення. Виявлено, що при розвитку патології легень відбуваються пов'язані між собою зміни процесів протеолізу і вільно радикального окиснення ліпідів. Зокрема, розвиток туберкульозного запалення характеризується зниженням інгібіторного потенціалу системи протеолізу і поступовим накопиченням продуктів перексидного окиснення ліпідів, що супроводжується пригніченням активності інгібіторів протеїназ та антиоксидантів. При співставленні змін процесів протеолізу і перексидного окиснення ліпідів підтверджується дійовий взаємозв'язок основних компонентів досліджуваних систем.

Висновки та перспективи.

1. Прогностично значимими чинниками недостатньої ефективності хіміотерапії є:

- надмірно виражена гострофазова мобілізація захисних сил організму, що супроводжується виснаженням резервів детоксикації; підвищення активності аденозиндезамінази понад 18,1 од. акт., рівня церулоплазміну – 2,41 мкмоль/л і гаптоглобіну – 2,1 г/л в сироватці крові, коефіцієнту De-Ritisa понад 1,5;

- високий рівень інтоксикації (МСМ більше 0,31 ум. од.), дефіцит антиоксидантного, антипротеолітичного потенціалів.

2. Встановлено максимально допустиму прогностичну межу параметрів окремих біохімічних показників для прогнозу ефективності хіміотерапії («успішна» чи «неуспішна») у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень: при успішній ХТ для АДА вона < 18,0 од. акт.; для МСМ < 0,31 ум. од.; для ЗОА < 15,0%; для ПГЕ < 14,5%; для Нр < 2,0 г/л. У хворих з несприятливим прогнозом лікування більша за зазначені параметри окремих показників.

Детальне вивчення метаболічних порушень дозволяє вловлювати ранні ознаки легеневої патології на тому етапі, коли ще завдяки багатьом компенсаторним можливостям функціональні характеристики різноспеціалізованих органів і систем мало відрізняються від величин фізіологічної норми. Запропонований комплекс досліджень дає можливість отримати поглиблене патофізіологічне уявлення про стан обмінних процесів в організмі і на підставі врахування характеру і глибини порушень

досліджуваних показників, особливостей перебігу захворювання, його поширеності у хворих на туберкульоз запропонувати алгоритм патогенетичної корекції обмінних порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. World Health Organization (WHO): Global Tuberculosis Report 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (дата звернення: 17.04.2022 р.).
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tuberculosis – Data and Statistics. (дата звернення: 15.11.2023 р.).
3. Туберкульоз в Україні : аналітично-статистичний довідник за 2021 / Матюшкіна К., Прилепіна Л., Терлеєва Я. та ін. Центр громадського здоров'я. Київ, 2022. 89 с.
4. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Зайков С.В. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні. *Український пульмонологічний журнал*. 2016. № 1. С. 5–9.
5. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О., Чоботар О.П., Погребна М.В., Сенько Ю.О., Давиденко В.В.. Перспективи покращання ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 4. С. 10–21. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2017_4_4

REFERENCES:

1. World Health Organization (WHO): Global Tuberculosis Report 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> Accessed 04.17.2022.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tuberculosis-Data and Statistics. Accessed on 11.15.2023.
3. Tuberculosis in Ukraine: Analytical and statistical guide for 2021. Matyushkina K., Prilepina L., Terleeva Ya. and others. Center for public health. Kyiv, 2022:89 p.
4. Feshchenko Yu. I. Peculiarities of the modern situation with tuberculosis in Ukraine / Yu. I. Feshchenko, V.M. Melnyk, S.V. Zaikov [and others] *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2016;1:5–9.
5. Feshchenko Yu.I., Lytvynenko N.A., Varytska H.O., Chobotar O.P., Pohrebna M.V., Senko Yu.O., Davydenko V.V. Prospects for improving the treatment efficacy for patients with multidrug resistant tuberculosis: global trends and national advances. *Infekcijnі chvoroby*. 2017; 4: 10–21. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2017_4_4

BIOCHEMICAL MARKERS OF THE FORECAST OF THE EFFICIENCY OF TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

Mazhak K.D., Tkach O.A.

Abstract. *In order to identify informative biochemical markers for monitoring the effectiveness of treatment and to determine prognostic criteria for its success in 123 patients with pulmonary tuberculosis before and during chemotherapy, indicators of key metabolic processes were determined. Among the examined, 58 people with preserved sensitivity of the pathogen, 65 with multiresistance. Comparison of the dynamics of the magnitude and nature of the detected changes with the clinical, radiological and bacteriological picture made it possible to determine the magnitude of the chemotherapy influence factor and identify prognostic markers of a favorable / unfavorable course of a specific process. The proposed biochemical criteria make it possible to predict the effectiveness of chemotherapy for patients with multi-resistant pulmonary tuberculosis even before treatment is prescribed, and also justify the feasibility of correction of treatment at the inpatient stage.*

Key words: *Multidrug-resistant tuberculosis, chemotherapy, prognostic biochemical markers, effectiveness.*

Мажак К.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>,

+38(067)9311954, kwitoslawaw@ukr.net

Ткач О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2856-7338>

ОЦІНКА ВПЛИВУ ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА РОСІЙСЬКОЇ ВІЙСЬКОВОЇ АГРЕСІЇ НА РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В СУСПІЛЬСТВІ НА ПРИКЛАДІ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Махота Л.С.¹, Біличенко Н.П.², Сухорукова А.Б.¹,
Літовченко О.Л.², Завгородня Л.В.²

¹Державна установа «Харківський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Анотація. В статті наводяться статистичні дані щодо впливу пандемії COVID-19 та російської військової агресії на поширення туберкульозу (ТБ) в Харківській області.

При загальній тенденції до зниження захворюваності рівень ТБ виходить за рамки епідемічного благополуччя. Медична спільнота Харківської області активно працює над досягненням стратегічних цілей ООН щодо подолання ТБ до 2030 року. Однак стаття вказує на те, що окремі проблеми ефективності лікування та організації раннього виявлення ТБ залишаються актуальними.

Авторський колектив обговорює вплив пандемії COVID-19 та військової агресії на епідемічний процес ТБ, вказуючи, що обидві події обтяжують стан організації виявлення захворюваності в Харківській області та ускладнюють умови надання медичної допомоги, а також зосереджують увагу на можливе подальше зростання інтенсивності епідемії ТБ в умовах війни.

Ключові слова: туберкульоз, COVID-19, епідемія, війна, медична допомога.

Вступ. Наша країна є однією з десяти країн з найвищими показниками захворюваності на мультирезистентний туберкульоз у світі, з 1995 року в країні триває епідемія туберкульозу [1]. Попри наявну за останнє десятиріччя тенденцію до зниження показників захворюваності на туберкульоз (ТБ) перевищує критерій епідемічного благополуччя (30,0 на 1000 тис. населення).

З 2017 року епідеміологічна ситуація з ТБ в Харківській області характеризується стабілізацією окремих показників, проте вона залишається напруженою та прогностично несприятливою.

Медична спільнота Харківської області в співпраці з іншими зацікавленими структурами докладає значні зусилля для досягнення стратегічних

цілей відповідно до концепції Глобальних цілей сталого розвитку ООН стосовно подолання ТБ до 2030 року та досягнення цільових індикаторів ліквідації ТБ до 2035 року, визначених стратегією Всесвітньої організації охорони здоров'я “The End TB” («Покласти край ТБ») [2].

Серед основних причин напруженої ситуації з ТБ в області є недостатній рівень ефективності лікування, а також недоліки в організації раннього виявлення ТБ, проведення ефективних профілактичних протитуберкульозних заходів, санітарно-освітньої роботи серед населення.

Пандемія COVID-19, яка тривала у світі у 2020–2023 роках, вплинула на епідемічний процес багатьох інфекцій. Також на реєстрацію інфекційної захворюваності суттєво вплинули наслідки збройної агресії росії: зменшення чисельності населення через міграційні процеси, погіршення соціальних умов, складнощі надання медичної допомоги на початку війни та на окупованих територіях. Війна змінила в нашому житті майже все, у тому числі і організацію роботи з профілактики ТБ [3].

У теперішній надзвичайно складний час вторгнення російських військ на територію нашої країни дуже важливо поряд з військовою безпекою держави зберегти біологічну безпеку в суспільстві та забезпечити захист населення від дії патогенних біологічних агентів, в тому числі, мікобактерії ТБ.

Мета. Виявити і оцінити чинники, що вплинули на захворюваність населення ТБ під час пандемії COVID-19 та війни на окремих територіях (на прикладі Харківської області).

Методи. Проведено обсерваційне епідеміологічне дослідження за 2013–2023 рр. та проспективне когортне епідеміологічне дослідження у 2016–2023 рр. у Харківській області.

Результати. За період, що аналізується, в Харківській області зареєстровано 9728 нових випадків активного ТБ, з них 6115 (62,9%) відносилися до епідемічно більш небезпечних – з виділенням збудника у навколишнє середовище. Відсутність тенденції до зменшення питомої ваги бацилярних форм вказує на збереження значного резервуару ТБ в суспільстві, що сприяє подальшому розповсюдженню інфекції.

Аналіз захворюваності на ТБ населення на різних територіях Харківської області показав зменшення показників під час пандемії COVID-19, особливо у перший рік (2020 р.). Дотримання населенням запобіжних заходів (масковий режим, соціальне дистанціювання) при COVID-19, який має майже однаковий механізм передачі з ТБ, обумовило зменшення передачі збудника. Показник захворюваності на 100 тис. населення у 2020–2021 роках склав 24,82, що на 26,1% нижче середнє багаторічного показника. В громадах, де спостерігалось недостатнє виявлення хворих ТБ до початку епідемії

COVID-19, (Борівська, Кегичівська, Нововодолазька ОТГ) захворюваність ТБ зросла у 2020 році та різко знизилась у наступні 2 роки (2021–2022 рр.).

Проведення диференційної діагностики при ураженнях легеневої тканини сприяло виявленню ТБ на ранніх стадіях, питома вага бактеріовиділювачів у 2020 році склала 53,5 % проти 60,8 % у 2019 році.

В цілому в області під час війни та епідемії COVID-19 погіршилось виявлення та обстеження контактних з хворими на ТБ, зменшилось коло контактних у хворих на ТБ, а також через значне навантаження на епідеміологів виявлення контактів та спостереження за ними проводилось фактично тільки в родинних осередках. Встановлення контактів на 1 індексний випадок зменшилось з 7,2–8,9 у попередні роки до 5,1 (2020 р.), 3,6 (2021 р.), 2,5 (2022 р.) та 2,1 (2023 р.) при рекомендованому критерії ВООЗ 6,5. Критерій, затверджений наказом МОЗ (не менше середнього розміру домогосподарства), становить в Харківській області 2,89 [4].

Показник виявлення хворих ТБ контактних становив 5,2 (2020 р.), 6,3 (2021 р.) та 2,1 (2022 р.) на 1000 контингенту, що значно нижче показників у попередні роки (8,0–9,0). Захворюваність серед цього контингенту у 20 разів вища за захворюваність всього населення.

Захворюваність дітей на ТБ виступає як індикатор епідемічної ситуації. За весь період, що аналізується, не спостерігалось зниження показників захворюваності серед дітей (крім 2022 року), що підтверджує значне розповсюдження ТБ серед населення області. Пандемія COVID-19, попри впровадження онлайн форми навчання, не призвела до зменшення ТБ серед дитячого населення. Захворюваність у 2020–2021 роках (відповідно 10,18 та 12,53 на 100 тис. дитячого населення) перевищила середнє багаторічний показник (9,6). В поточному році серед дитячого населення захворюваність зросла у 2,7 рази. На деокупованих територіях та у м. Харків захворюваність дітей вище.

З початком повномасштабної війни ускладнилась робота як по виявленню хворих на ТБ, так і проведення їм контрольованого лікування. Понад третини території області було окуповано агресором, відбулися руйнування лікувальних закладів та значна міграція населення як в інші області країни, так і за кордон (за оцінками тільки з м. Харків в перші місяці вторгнення виїхало понад мільйона осіб). Під час обстрілів та активних бойових дій люди не мали змоги дістатися до лікувальних закладів, консультації відбулися онлайн, що унеможливило встановлення діагнозу ТБ. У 2022 році показники захворюваності зменшилися на 37,0 % у порівнянні з початком епідемії COVID-19 та на 52,8 % були нижчі за середнє багаторічний показник (розрахунок показників у 2022–2023 роках проводився не на фактичне населення, а станом на 01.02.2022).

Враховуючи соціальні умови, які погіршуються в країні, яка воює, прогноз розвитку епідемічного процесу ТБ несприятливий. Тривалі стресові ситуації, скупчення людей в некомфортних умовах (перебування в бомбосховищах, метро, підвалах) обумовили поширення ТБ.

В м. Ізюм при обстеженні контактних осіб, які разом під час бойових дій переховувалися в підвалах, виявлено 7 хворих на ТБ.

Захворюваність на ТБ у 2023 році зросла в 2 рази, найбільш в Ізюмському районі (у 3,2 рази) та м. Харкові (у 2,4 рази). Одним з факторів є активне повернення з кінця 2022 року мешканців у м. Харків та евакуація в область населення з зон бойових дій у Луганської, Донецької та окремих районів Харківської областей.

Збільшилась питома вага епідемічно небезпечних бацилярних форм ТБ до 69,6 % проти 68,2 % у 2022 році.

Не відмічається зростання захворюваності на території ОТГ, які не перебували в зоні активних бойових дій (Зацепилівська, Зміївська, Коломацька, Красноградська).

Висновки. До початку повномасштабного вторгнення зберігалась тенденція до поступового зменшення розповсюдження ТБ. Серед дитячого населення відсутня тенденція до зниження захворюваності ТБ, що свідчить про збереження резервуара інфекції у суспільстві. Особи, які контакті з хворими на ТБ, мають високий ризик захворювання.

В умовах війни очікується подальше зростання інтенсивності епідпроцесу ТБ. Зменшити епідемічну напруженість з ТБ можливо шляхом активного виявлення нових випадків та залучення хворих до лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистика з туберкульозу. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb>.
2. Про схвалення Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню : Розпорядж. Каб. Міністрів України від 27.11.2019 р. № 1414-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1414-2019-p#Text>
3. Про затвердження Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України від 01.02.2019 р. № 287 : станом на 18 квіт. 2023 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0408-19#Text>
4. Про затвердження Порядку епідеміологічного нагляду за туберкульозом та Зміни до критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації : Наказ МОЗ України від 09.03.2021 р. № 406. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0622-21#Text>.

REFERENCES:

1. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Tuberculosis statistics [Internet] [place, publisher, date unknown]. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb>
2. On the approval of the State strategy for the development of the system of anti-tuberculosis medical care for the population, Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 1414-p [Internet], November 27. 2019 [cited 15 Dec 2023] (Ukraine). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1414-2019-p#Text>.
3. On the approval of the Infection Control Standard for health care facilities providing care to tuberculosis patients, Order of the Ministry of Health of Ukraine № 287 [Internet], February 1. 2019 [cited 15 Dec 2023] (Ukraine). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0408-19#Text>.
4. On approval of the Procedure for Epidemiological Surveillance of Tuberculosis and Changes to the Criteria for Determining Cases of Infectious and Parasitic Diseases Subject to Registration, Order of the Ministry of Health of Ukraine № 406 [Internet], 9 March 2021 [cited 15 Dec 2023] (Ukraine). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0622-21#Text>.

ASSESSING THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC AND RUSSIAN MILITARY AGGRESSION ON THE PREVALENCE OF TUBERCULOSIS IN SOCIETY ON THE EXAMPLE OF KHARKIV REGION

**Makhota L.S., Bilychenko N.P., Sukhorukova A.B.,
Litovchenko O.L., Zavgorodnia L.V.**

Abstract. *The article presents statistical data on the impact of the COVID-19 pandemic and Russian military aggression on the spread of tuberculosis in Kharkiv region.*

With a general downward trend in morbidity, the level of tuberculosis goes beyond epidemic welfare. The medical community in Kharkiv region is actively working to achieve the UN's strategic goals to end tuberculosis by 2030. However, the article indicates that some problems of treatment effectiveness and organisation of early TB detection remain relevant.

The authors discuss the impact of the COVID-19 pandemic and military aggression on the TB epidemic, pointing out that both events have aggravated the state of the organisation of TB detection in Kharkiv region and complicated the conditions for providing medical care, and also focus on the possible further increase in the intensity of the TB epidemic in the context of war.

Key words: *tuberculosis, COVID-19, epidemic, war, medical care.*

Махота Л.С. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3654-9335>

Біличенко Н.П. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9271-4536>

Сухорукова А.Б. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2746-8082>

Літовченко О.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5286-1705>, +38(063)4567813,
latyshkaelena@gmail.com

Завгородня Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4745-2549>

ДИСБІОЗ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЧОЛОВІКІВ ТА ПОРУШЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мельник О.В., Коваленко І.В., Немченко О.О.,
Павляк У.В., Шикула Р.Г.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Анотація. Досягнення у вивченні мікрібіома людини показали його важливу роль у різних фізіологічних процесах, включаючи засвоєння поживних речовин і розвиток імунної системи. Ми розглядаємо зв'язок між мікробним дисбіозом і чоловічим безпліддям, де ключовими механізмами, що зв'язують мікробний дисбактеріоз із безпліддям, є запалення, окислювальний стрес і структурне погіршення сперми. Завдяки всебічному огляду, це дослідження вказує на ознаки мікробів, пов'язані з чоловічим безпліддям, такі як зміна різноманітності бактерій, домінування патогенних видів, дисбаланс у генітальному мікрібіомі та зв'язок мікрібіому урогенітального тракту з мікрорганізмами шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Бактерії ШКТ відіграють важливу роль у біосинтезі ряду гормонів, життєво важливих для репродуктивного здоров'я людини. Гормони, які регулюються мікрібіотою, виявляють позитивний вплив на поведінку господаря, метаболізм і репродукцію. Крім того, мікрібіота кишечника відіграє незамінну роль у регуляції імунної системи, забезпечуючи збалансовану імунологічну відповідь при запальних захворюваннях сечостатевої системи чоловіків. Розпізнавання індивідуальних мікробних дисбалансів має вирішальне значення для усунення основних причин чоловічого безпліддя.

Ключові слова: чоловіки, постраждали внаслідок бойових дій, ідіопатичне безпліддя, сечостатева система, інтерлейкіни, цитокіни, гормони, дисбактеріоз, серотонін, тестостерон.

Вступ. Зростаюча кількість досліджень мікрібіомів, вивчення спільнот бактерій, що мешкають в організмі людини, і генів, які вони містять – відкрила нові перспективи. Загальна кількість мікробних клітин, що складають наш організм може в 10 разів перевищувати загальну кількість клітин в організмі людини, а їх генетична інформація принаймні у 150 разів більша, ніж у нашому геномі.

Змінене бактеріальне різноманіття та зниження кількісного показника мікроорганізмів, що є характерною ознакою дисбактеріозу мікрібіоти як чоловічого репродуктивного тракту так і організму в цілому. Взаємозв'язок

є двостороннім хоча до кінця не з'ясовано, якими є механізми, за допомогою яких бактерії, що складають мікробіом людського організму, впливають на імунну та гормональну системи господаря. Бактеріальна колонізація відіграє важливу роль у формуванні імунної та ендокринної системи макроорганізму. Мікробіота виробляє та секретує гормони, реагує на гормони господаря та регулює рівень експресії гормонів господаря. В той же час гормони людини впливають на патогенні та вірулентні та властивості мікроорганізмів, активують їх колонізаційну здатність [1].

Хоча були проведені чисельні дослідження мікробіоти різних біотопів людини, вивчення мікробіоти чоловічої репродуктивної системи залишається відносно обмеженим. Історично дослідження в основному зосереджувалися на ідентифікації патогенів за допомогою мікроскопічного дослідження, класичних бактеріологічних методів та цільової ампліфікації полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дослідження, присвячені чоловічому безпліддю, передусім аналізували зразки сперми де постійно виявляли зміни в складі мікробіоти в спермі безплідних чоловіків. Крім того, розуміння мікробного дисбіозу при чоловічому безплідді є складним через динамічну природу мікробіоти та відсутність чітких мікробних індикаторів безпліддя.

Мета: огляд та узагальнення останніх даних про мікробну колонізацію чоловічих статевих органів а також висвітлення особливості дисбактеріозу та його роль у розвитку безпліддя. Аналіз взаємодії між мікробіотою та гормонами та особливості гормонального гомеостазу за умов мікробної колонізації.

Метеріали та методи: В процесі дослідження використовувалися методи аналізу наукової літератури платформи PubMed за період 2018–2023 роки за ключовими словами: «мікробіом», «патобіом», «гормони», «дисбактеріоз», «запальні захворювання сечостатевої системи»; дослідження, що повідомляють про вплив бактерій на гормональний гомеостаз у пацієнтів.

Результати та обговорення.

Етапи формування дисбактеріозу сечостатевої системи. Мікробні асоціації сечостатевої системи чоловіків поступово змінюються у зв'язку зі стадіями статевого дозрівання. В урогенітальному тракті чоловіків міститься коменсальна мікробна флора, що має множинне комбіноване походження з різних сечостатевих тканин, таких як сечовий міхур, простата та уретра, яєчко, і прямо або опосередковано впливає на сперматогенез [3, 4, 5]. Біоплівки сечостатевої системи в основному представлені родами *Lactobacillus spp.* and *Gardnerella spp.*, *Pelomonas spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bosea spp.*, *Afipia spp.*,

Sphingomonas spp., *Vogasella spp.*, *Brevibacillus spp.*, *Xylanimicrobium spp.*, *Flexispira spp.*, *Pedomicrobium spp.*, *Phyllobacterium spp.*, *Aquimonas spp.*, *Dietzia spp.*, *Sediminibacterium spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Eikenella spp.*, *Brevibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, and *Bacillus spp.* Деякі види виявляють у сім'яних рідинах як безплідних, так і здорових пацієнтів зокрема *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* [6, 7, 8]. Сім'яна рідина є особливо придатним середовищем для трофічних потреб мікробного співтовариства завдяки широкому спектру поживних речовин, білків, вуглеводів і неорганічних іонів, що містяться в її складі [9]. Зміни гормонального складу, антибіотикотерапія, дієти, вплив різних видів стресу, травми під час бойових дій призводять до зміни кількісного та якісного складу мікробних асоціацій [10]. Ці зміни можуть бути тригерним чинником метаболічних і гормональних зсувів, що призводять до зниження різних ендокринних параметрів, таких як сироватковий тестостерон, гормон ЛГ, експресія гострого регуляторного білка (StAR) [11, 12]. Гормональні дисбаланси мають двонаправлений характер і можуть асоціюватись з мікробним дисбактеріозом [13, 14].

Згідно класифікації дисбактеріоз сечостатевої системи поділяють на первинний та вторинний; гострий та хронічний.

В залежності від ступеня тяжкості в гострому дисбіозі сечостатевої системи чоловіків виділяють 4 стадії:

Перша стадія (компенсована) характеризується помірною або зниженою кількістю лактобактерій, біоплівкові асоціації здорових чоловіків віком ≥ 18 років складають *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Sneathia spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Anaerococcus spp.*, *Atopobium spp.*, *Aerococcus spp.*, *Gemella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Finegoldia spp.*

Підлітки (віком 14–17 років) *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Sneathia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*

Мікробіом здорових чоловіків 24–50 років – *Lactobacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*,

Gardnerella spp., *Sneathia spp.*, *Finegoldia spp.*, *Alphaproteobacteria spp.*, *Prevotella spp.*, *Enterococcus spp.* крім того деякі з цих видів можна виявити у біоматеріалі поряд з наявністю незмінених епітеліоцитів [15, 16]. Проте створені всі умови для можливості попадання та розмноження патогенної мікрофлори. Кількісний показник патогенної мікрофлори знаходиться на незначному рівні та обумовлений тимчасовими гормональними або метаболічними зсувами [17]. Як правило на даній стадії

симптоми дисбактеріозу не проявляються. Та метаболіти, нейротрансмітери, що виробляються чоловічим мікробіомом, можуть впливати на фертильність, потенційно впливаючи на репродуктивну систему в режимі реального часу або з через деякий період. Зміна мікробних асоціацій прямо або опосередковано впливає на якість сперми та інші параметри в репродуктивній системі [18, 19, 20, 21, 22]. Зокрема, спостерігалася пряма кореляція між зменшенням кількості *Lactobacillus spp.* і аномальною морфологією сперми. Підтримка на достатньому рівні *Propionibacterium spp.* і *Atopobium spp.* в урогенітальному тракті на даному етапі чоловіків може бути показником якісної характеристики сперми, що має діагностичне значення при лікуванні різних форм патоспермій та ідіопатичного непліддя [23, 24, 25].

Друга стадія (субкомпенсована) характеризується кількісним зниженням або повною відсутністю лактобактерій, одночасне зростання чисельності поліморфної бактеріальної флори, поява одиничних змінених клітин. Зміни у складі лактобацил і біфідобактерій стають критичними, в той час як патогенні бактерії, навпаки, розвиваються стрімкими темпами. З віком чисельність родів *Firmicutes spp.*, *Proteobacteria spp.*, *Actinobacteria spp.*, *Fusobacteria spp.*, *Bacteroidetes spp.* зменшується, а різноманітність збільшується [26, 27]. З'являються перші симптоми дисбактеріозу, що вказують на розвиток запального процесу. Спостерігається збільшення кількісного показника родів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Gardnerella spp.*, *Candida spp.* у катетеризованій сечі.

Перші патогенетичні зміни при запальному процесі субкомпенсованої стадії дисбактеріозу включають генерацію АФК та індукцію ОС, який, як відомо, негативно впливає на фертильність через порушення проникності плазматичної мембрани сперми та цілісності ДНК. Такі зміни в свою чергу можуть призвести до зменшення кількості сперматозоїдів і порушення функції сперми, і збільшення сприйнятливості до генетичних аномалій. У разі виникнення дисбалансу між виробництвом АФК і антиоксидантним захистом організму, під час запального процесу у сечостатевої системі чоловіків, ОС може змінити морфологію сперми та зменшити її концентрацію, впливаючи на загальні параметри сперми [28, 29]. Механізми, за допомогою яких ОС впливає на якість сперми, включають перекисне окислення ліпідів, пошкодження ДНК і порушення функції мітохондрій [30]. Функція мітохондрій має вирішальне значення для рухливості сперматозоїдів, оскільки мітохондрії постачають енергію, необхідну для руху сперматозоїдів. Порушення функції мітохондрій може зменшити вироблення аденозинтрифосфату (АТФ), що призводить до зниження рухливості та позбавлення рухливості сперматозоїдів.

Всі ці зміни можуть мати тимчасовий характер за рахунок компенсаторно – пристосувальних місцевих та загальних реакцій але в більшості випадків на даному етапі це може бути тригерним чинником у розвитку різних видів патоспермій а саме: астенозооспермії або тератозооспермії [31, 32]. В зразках сперми безплідних чоловіків з азооспермією спостерігається зниження кількісного показника *Collinsella spp.*, *Firmicutes spp.* і *Clostridium spp.*, а також повну відсутність виду *Peptoniphilus asaccharolyticus* та збільшення кількісного показника *Actinobacteria spp* та *Aerococcus spp* який також позитивно корелює з лейкоцитоспермією та в'язкістю сперми. Збільшення кількісного показника бактеріальних родів та виду, включаючи *Ureaplasma spp*, *Bacteroides spp.*, *Anaerococcus spp*, *Finegoldia spp*, *Lactobacillus spp* і *Acinetobacter iwoffii*, можуть бути використані як біомаркери астенозооспермії на різних стадіях дисбактеріозу [33, 34]. Рід *Lactobacillus* є знижений або повністю відсутній у пацієнтів з олігоастенозооспермією. У пацієнтів із підвищеною в'язкістю кількість *Firmicutes* і *Proteobacteria phylum* збільшується, а *Lactobacilla* зменшується [35, 36].

Крім того, спостерігається статистично значуща негативна кореляція між збільшенням кількісного показника роду *Prevotella spp.* та концентрацією сперми. Рід *Prevotella*, який в принципі є корисним, оскільки виробляє коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), використовуючи широкий спектр полісахаридів [37], також був описаний як шкідливий через індукцію фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) за допомогою LPS-індукованого механізму [38] і виробництва фосфорильованих дигідроцерамідних ліпідів, які, у свою чергу, призводять до секреції прозапальних цитокінів, як IL-6 [39]. А як відомо IL-6 – експресується в стресових ситуаціях і є маркером проліферації клітин.

Третя стадія (декомпенсована) характеризується клінічно вираженим дисбіозом, повною відсутністю лактобактерій. Бактеріальна флора представлена різними за морфологією та видовим складом мікроорганізмами. У даному випадку актуальності набуває запальний процес, що протікає в комплексі з порушенням функції кишківника (його стінок зокрема). Що стосується корисної флори, то присутня практично в незначних кількостях все залежить від якісної та кількісної характеристики мікробіому ШКТ. Оскільки як відомо мікробіота ШКТ складає 80 % усього мікробного різноманіття макроорганізму а сечостатевої системи тільки 10 %. То за відсутності патологічних змін у біоплівковому потенціалі ШКТ. Зміни дисбактеріозу у сечостатевій системі на цій стадії мають пристосувальний характер. Ознаки запального процесу уrogenітального тракту чоловіків поступово можуть перерости у хронічні з формуванням хронічної безсимптомної інфекції. В контексті перебігу хронічної інфекції

симптомами (скаргами) з боку пацієнтів можуть бути періодичний ниючий, тягнучий біль, мимовільне та неконтрольоване сечовипускання та позиви до сечовипускання.

Декомпенсована стадія дисбактеріозу характеризується активацією великої кількості хеомокінів з прямою та опосередкованою дією на запальний процес і як результат пацієнти можуть скаржитись на механічну гіперчутливість, яка триває щонайменше 3 години, а гіпералгетичний ефект можна виявити протягом 4 днів та біль розлитого характеру протягом довгого періоду часу. Важливою ознакою є те, що підвищені рівні хеомокінів, в цей період, виявляють в сім'яній плазмі, сечі та периферичних імунних клітинах пацієнтів із запальним/больовим синдромом тазових органів, ідіопатичному неплідді та хронічним простатитом.

Асоціації мікроорганізмів біоплівкових комплексів представлені родинами *Burkholderia spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Gillisia spp.*, *Prevotella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Gardnerella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Blautia spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Coprococcus spp.* і є типовими представниками сечостатевої системи особливо у чоловіків з синдром хронічного тазового болю [40, 41]. До типового симптомокомплексу відносять і «дірявий епітелій», що є спровокований вищезгаданими бактеріями. Таких дірявих островців може бути від одного до двох десятків і при зміні рН це ідеальне середовище для колонізації тканин урогенітального тракту чоловіків внутрішньоклітинними бактеріями, вірусними та грибовими патогенами. Як результат вивільнення вазоактивних хімічних речовин, нейроактивних сполук, медіаторів запалення та нейропептидів із вісцерального запалення може призвести до гіперзбудливості аферентного нерва.

З іншого боку запальний процес викликаний цими патогенами впливає на виробництво нейротрансмітерів та специфічних метаболітів, таких як нітрати і це дозволяє факультативним анаеробним бактеріями *Enterobacteriaceae* рости в спільноті, де домінують облигатні анаеробні бактерії, у яких відсутній ланцюг транспортування електронів [42, 43]. Крім того, запалення індукуює експресію генів реакції на стрес у бактерій, що сприяє пристосованості та адаптації бактерій. Тобто декомпенсована стадія дисбактеріозу характеризується бактеріями які уже мають гени стресостійкості [44].

Четверта стадія. На даному етапі вже йдеться про початок розвитку гострої інфекції сечостатевої системи, при якій спостерігається анемія і загальне виснаження пацієнтів. Запальний процес характеризується підвищенням вмістом вільних кисневих радикалів, які викликають оксидативний стрес [45]; білків гострої фази запалення; білків теплового

шоку (HSP), або «білків стресу»; продуктів NO-залежного механізму фагоцитозу регуляцію яких здійснюють цитокинові мережі [46]. Ступінь інфекційного процесу залежить від виду факторів патогенності збудника він же і позитивно корелює з активацією та різноманітням профілю цитокинів. TGF- β цитокини підтримують імунологічну функцію, регулюючи ініціацію та розв'язку імунної відповіді, зокрема у місці пошкодження може ініціювати прозапальне середовище, що характеризується залученням і активацією великої кількості лейкоцитів. TGF- β цитокини беруть участь у дисфункції рефлексу сечовипускання, зокрема на зменшення ємності сечового міхура та об'єм сечовипускання також інтервали між сечовипусканням. Підвищення кількість уротеліальних медіаторів, таких як аденозинтрифосфат або оксид азоту, можуть з часом впливати на субуротеліальне нервово сплетення, впливаючи на рефлекторну функцію сечовипускання. Патологічні зміни сперматозоїдів на даній стадії чітко корелюють з дисбактеріозом і це доводять результати експериментальних незалежних досліджень, зокрема олігоспермія [47, 48], астеноспермія [48, 49, 50] і тератоспермія [51, 52].

Чіткого аналізу мікробних асоціацій не можна представити, оскільки на сьогоднішній день не має узгоджених висновків в даній проблемі [53, 54, 55] або існують види, які непридатні для культивування або ж за низької кількості вони не ідентифікуються [54, 56, 57, 58]. В основному виділяють *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus anginosus* і *Streptococcus agalactiae*. Деякі роди найчастіше виявляють у сечі та спермі у чоловіків з проліферативним запаленням зокрема *Fusobacterium spp.*, *Sphingobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.* [59, 60], *Prevotella spp.* [61], *Peptoniphilus spp.*, *Campylobacter spp.*, *Veillonella spp.*, *Anaerococcus spp.* [62], *Finegoldia* та 1–68 роду, що належать до родини *Tissierellaceae*.

В даному випадку акцент ставиться на бактеріях, здатних проникати в епітеліальні клітини, порушуючи передачу сигналів і сприяючи трансформації клітин. Трансформація епітеліальних клітин призводить до онкогенної синергії, в якій, секретовані хазяїном пептиди, живлять асахаролітичні мікроби, які у свою чергу, виробляють активні форми кисню (АФК). Таким чином, у міру прогресування, створюється середовище проліферативного запалення з розростанням тканин і як продовження утворення біоплівки, так і збільшення кількості активаторів запальних реакцій, і в той же час, зниженням адаптивної протипухлинної імунної відповіді.

В залежності від тривалості 4-ї стадії дисбактеріозу, за відсутності його корекції та лікування або неправильного лікування супутньої патології,

створюється середовище для розвитку мікроорганізмів з підвищеними мутаційними властивостями та генами стресостійкості. В певних умовах даний патологічний стан називають онкобіомом. Якісний та кількісний склад мікрофлори характеризується асоціаціями мікроорганізмів грибової, вірусної та бактеріальної мікрофлори. Де *Fusobacterium* представлений у когорті предикторів раку сечового міхура [63], *Bacteroides npu* раку передміхурової залози [64], та *Faecalibacterium* і *Eubacterium* при ДГПЗ [65]. Цікаво, що в інших дослідженнях також було показано, що *Bacteroides* збільшується як у зразках сечі, так і в зразках калу у чоловіків з раком передміхурової залози порівняно з групою контролю, що підкреслює його потенційну роль як основного фактора розвитку раку передміхурової залози. Мікробіом (онкобіом) представлений родами *Firmicutes spp.*, *Actinobacteria spp.*, *Bacteroides spp.*, і *Proteobacteria spp.*, в біологічних властивостях яких є здатність кон'югувати гормони та геном містить гени стресостійкості [66].

Зв'язок мікробних асоціацій з гормональними порушеннями та їх вплив на сперматогенез. Як зазначалося зміни якісного та кількісного складу мікробіому при дисбактеріозі можуть викликати окислювальний стрес. Стрес бере участь у пероксидативному пошкодженні спричиненому активними формами кисню (АФК), що призводить до зниження параметрів чоловічої фертильності [67–69]. Окислювальний стрес яєчок є значущим фактором індукції апоптозу зародкових клітин із підвищеним окислювальним стресом і АФК, що призводить до змін у сперматогенезі, збільшення пошкодження ДНК сперматозоїдів і зниження клітинної антиоксидантної активності [70–75]. Крім того, окислювальний стрес негативно впливає на синтез тестостерону, що призводить до порушення гормональних профілів [76, 81]. Гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь (HPG-вісь) є основним сигнальним шляхом, відповідальним за регуляцію репродуктивних гормонів [77, 82]. Зокрема гонадотропін-рилізінг-гормон (GnRH), що виділяється гіпоталамусом, стимулює вивільнення гонадотропіну [78, 82]. ФСГ діє переважно на тестикулярні клітини Сертолі, щоб стимулювати сперматогенез і підтримувати дозрівання сперматозоїдів, у той час як лютеїнізуючий гормон (ЛГ) діє на клітини Лейдіга, сприяючи інтратестикулярному виробництву андрогенів, особливо тестостерону, необхідного для сперматогенезу [79, 82–84]. Андрогени можуть перетворюватися в естрогени в яєчках і периферичних тканинах через ароматазу (CYP19) [80, 81, 85]. Підвищені концентрації ендogenous естрогену, особливо естрадіолу, можуть погіршити фертильність [86]. Крім того, пролактин пригнічує HPG-вісь, знижуючи синтез тестостерону та сперматогенну активність. Зрештою, підтримка гормонального гомеостазу є фундаментальною для чоловічого репродуктивного здоров'я.

Однак бактеріальний вплив на гормональний баланс пов'язаний не тільки з окислювальним стресом. Нещодавно було виявлено найважливіший механізм взаємодії бактерій з модуляцію гормональної секреції. Комменсальні бактерії можуть продукувати та виділяти гормони. Взаємодія між мікробами та гормонами може бути двонаправленою, оскільки було показано, що на мікробіоту також впливають гормони господаря, як підсумували Лайт і Ернст в 1992 р. Вони були першими, хто визначив галузь мікробних ендокринологічних досліджень, після того, як спостерігали, що індуковані стресом нейроендокринні гормони можуть впливати на ріст бактерій. Подальші дослідження мікробної ендокринології виявили рецептори гормонів у мікроорганізмів і висунули гіпотезу, що вони являють собою форму міжклітинної комунікації. Багато еукаріотичних молекул, зокрема нейротрансмітерів, пептидних гормонів, а серед них катехолові кільця є відомими сидерофорами в бактеріях, які посилюють ріст грамнегативних бактерій, шляхом покращення поглинання заліза в середовищах що обмежують їх ріст. Виникає питання, чи взагалі існує вплив мікроорганізмів на гормональні порушення людини і яким чином?

Шлунково-кишковий тракт є біотоп що включає найбільшу кількість, за якісним і кількісним показником, бактерій. Клітинна організація шлунково-кишкового тракту характеризується також наявністю дифузної ендокринної системи, що нараховує до 16 типів гормон продукуючих клітин. На даний час виділено та охарактеризовано більше 20 біорегуляторних пептидів, які синтезуються цими клітинами. За хімічною будовою гастроінтестинальні гормони (ентерогормони) є коротколанцюговими пептидами та поліпептидами, що складаються з декількох або декількох десятків амінокислотних залишків. Більшість сполук гормональної та медіаторної дії, які належать до гастроінтестинальних пептидів, синтезуються також у центральній нервовій системі, гіпоталамусі, інших залозах внутрішньої секреції. Біохімічно ідентифікованими гормонами шлунково-кишкового тракту є: гастрин, холецистокінін, секретин, шлунковий інгібіторний пептид, вазоактивний інтестинальний пептид, мотилін, соматостатин, панкреатичний поліпептид, ентероглюкагон, енкефаліни, сполука Р, бомбезин (гастрин-релізінг-пептид).

Гастрин – ентерогормон, що синтезується G-клітинами антральної частини шлунка, а також клітинами слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Кожна з молекулярних форм гастрину може існувати в сульфатованому або не сульфатованому вигляді. Фізіологічно найбільш активним є пептид антральних G-клітин – гастрин 17; цей гормон стимулює функціональну активність обкладаних та головних клітин слизової оболонки

шлунка, виступаючи головним стимулятором секреції шлунком соляної кислоти та пепсину. Гормонально активні пухлини шлунка – гастриноми призводять до аномально збільшеної секреції соляної кислоти та супроводжуються виникненням виразок шлунка.

Холецистокінін – гормон, що продукується клітинами слизової оболонки дванадцятипалої кишки та проксимального відділу порожньої кишки. Фізіологічна активність цього ентоерогормону полягає в стимуляції скорочень жовчного міхура та секреції панкреатичних ферментів; секреція холецистокініну стимулюється при надходженні в кишечник пептидів, амінокислот, довголанцюгових жирних кислот, кальцію, кислих еквівалентів.

Секретин – гормон, який секретується клітинами дванадцятипалої кишки та клітинами проксимального відділу порожньої кишки. Секретин стимулює секрецію бікарбонату та води підшлунковою залозою у відповідь на надходження в кишечник кислих продуктів шлунка.

Іншою групою гормонів, що секретуються у ШКТ є індоламіни, зокрема, серотонін(5-гідрокситриптамін) – біогенний амін, біологічні функції якого в організмі людини різноманітні. Крім нейромедіаторної дії в спеціальних (серотонінергічних) ділянках центральної нервової системи та участі в реалізації складних інтегративних психічних функцій, серотонін здійснює регуляторні ефекти щодо діяльності гладеньких м'язів та, відповідно, функцій серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, бронхів, модулює розвиток запальних та алергічних реакцій, процесів згортання крові. Найвищий вміст серотоніну знайдено в ентерохромафінних клітинах дванадцятипалої кишки, тромбоцитах, тучних клітинах сполучної тканини, центральній нервовій системі. 90 % серотоніну продукується у ШКТ, зокрема в ентероцитах, який транспортується до всього тіла через тромбоцити. Різні бактерії, такі як *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Bacillus spp.*, *Lactobacillus plantarum*, *Klebsiella pneumonia* та *Morganella morganii* також мають здатність виробляти серотонін. Крім того, 5-НТ є структурним аналогом ауксинів, знайдених серед інших бактерій у *E. faecalis*, *R. rubrum* і *Staphylococcus aureus*. Серотонін як і гама-аміномасляна кислота (ГАМК), гліцин належать до гальмівних нейромедіаторів. Тому можна припустити що збільшення кількісного і якісного показника мікробіому серед перерахованих мікроорганізмів, які здатні секретувати серотонін, може призвести до підвищення рівня серотоніну і тим самим впливати на репродуктивну систему. А як відомо, 5-НТ пригнічує еякуляцію та регулює в'ялість і детумесценцію статевого члена, шляхом контролю опору судин, артеріального тиску, гемостазу та функції тромбоцитів. Зв'язування 5-НТ з рецепторами 5-НТ2С і 5-НТ1В збільшує затримку

еякуляції. Клітини яєчка також можуть виробляти ендogenousний 5-НТ, тоді як решта в основному використовується з периферичного кровообігу (Berger et al., 2009).

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) – біогенний амін, що утворюється в результаті N-ацетилювання та O-метилування серотоніну. Біосинтез мелатоніну відбувається в пінеалоцитах епіфіза та деяких периферійних тканинах: шлунково-кишковому тракті, сітківці, ціліарному тілі ока тощо. Продукція мелатоніну в епіфізі має циклічний циркадний характер, вона збільшується у темряві і гальмується яскравим світлом. Мелатонін є універсальним синхронізатором ендogenousних біоритмів в організмі людини, одним із регуляторів циклу «сон-безсоння» (прискорює процес засинання, модулює структуру сну), гальмує секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза, соматотропіну, тиреоїдних гормонів та кортикостероїдів, а також стимулює деякі імунні реакції. Мелатонін має високі антиоксидантні властивості як інгібітор реакцій вільнорадикального окислення, що за деякими параметрами перевищують відповідні характеристики вітаміну Е (α -токоферолу).

З огляду на вище сказане, можна припустити, що зміни мікробіому макроорганізму прямо або опосередковано, залежать від виду бактерій, впливають на гомеостаз ендокринної системи, а також на функціональну здатність самих гормонів. Коменсальний мікробіом може впливати на рівень статевих гормонів через активність своїх ферментів. Передбачувані механізми полягають в дії ліпополісахариду (LPS) клітиноюї стінки грамнегативних бактерій та побічних продуктах його метаболізму.

Як відомо мікроорганізми, що викликають інфекції сечостатевої системи мають як висхідний, так і низхідний характер поширення. Колонізуючи ШКТ, ротову порожнину ці бактерії беруть участь у регуляторних процесах імунного та гормонального гомеостазу. Виникає питання про те, якими будуть наслідки в імунному та гормональному дисбалансі, якщо ці мікроорганізми будуть колонізувати уrogenітальний тракт. З одного боку, бактерії, що заселяють ШКТ, відіграють ключову роль у травленні шляхом ферментативного розщеплення складних вуглеводів на легше засвоювані молекули. Це бродіння призводить до виробництва коротколанцюгових жирних кислот, які служать важливим джерелом енергії для організму господаря [87, 88]. Тому логічно, що саме велика кількість коротколанцюгових жирних кислот в уrogenітальному тракті будуть уже джерелом оксидативного стресу.

Загальновідомо є те що бактерії можуть виробляти, розкласти та модифікувати гормони і, як наслідок, навіть невеликі зміни рівнів тестостерону, андрогенів можуть спричинити значні зміни у виробництві сперми.

Наприклад, ініціація сперматогенезу під час статевого дозрівання вимагає вищої концентрації андрогену, ніж потрібна для підтримки дорослого сперматогенезу. 5-НТ (чотири рази на день, 10 мг/кг), введений у черевну порожнину щурів, зменшував вагу та об'єм яєчок та рівень тестостерону в сироватці крові [89].

Статеві гормони не тільки контролюють репродуктивну систему, але й регулюють розвиток і функціонування імунної відповіді. Оскільки, окрім великої експресії в репродуктивних тканинах, гормони широко експресуються в більшості клітин імунної системи, тому впливають як на вроджену, так і на адаптивну імунну відповідь, гуморальні та клітинно-опосередковані імунні відповіді, а порушення регуляції цих механізмів сприяють розвитку імуноопосередкованих захворювань, включаючи аутоімунні захворювання [90–96]. Існує, залежна від віку та статі, експресія гормонів попередниками лімфоцитів. Активовані Т-клітини експресують рецептори естрогену, і рівні мРНК і білка естрогену були описані для Т-клітин, В-клітин, моноцитів і дендритних клітин.

У той час, як естроген, в цілому, має імуностимулюючу роль, прогестерон і андрогени є імуносупресивними і протидіють шляхам, на які впливає естроген. Прогестерон впливає на диференціювання CD4 Th і продукцію цитокінів із збільшенням IL-4 і збільшенням диференціювання Treg, а також зниженням відповідей IFN- γ , Th17, зниженням проліферації Т-клітин і відповідями залежних від Т-клітин антитіл у периферичній крові людини [97]. Андрогени також мають імуносупресивну дію на імунну відповідь. Низький рівень тестостерону корелює з більш високим рівнем В-клітин і відповідями антитіл. Тестостерон зменшує кількість клітин DP і CD4 SP і сприяє CD8+ тимоцитам, ймовірно, шляхом інгібування проліферації та збільшення апоптозу [98]. Загалом андрогени пригнічують запальні реакції периферичних лімфоїдних клітин через вплив на Т-клітини та непрямий вплив на В-клітини. Баланс між стероїдами та нестероїдами значною мірою опосередковується гідроксистероїддегідрогеназами (HSD) а бактеріями, які виробляють ферменти HSD, є *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Firmicutes* і тому вони відіграють певну роль у регуляції гормонального балансу [97, 98, 99].

Висновки та перспективи. Розуміння впливу мікробних факторів на чоловіче безпліддя має важливе значення як для точної діагностики, так і для ефективного лікування цього складного захворювання.

Чоловіче безпліддя має кореляцію з мікробним дисбактеріозом у генітальній мікробіоті і порушення рівноваги мікробних спільнот може призвести до надмірного вивільнення цитокінів та розвитку оксидативного стресу (OS).

Гормони, які регулюються мікробіотою, здійснюють вагомий вплив на імунітет. В огляді вказано, що для кожного етапу дисбактеріозу потрібні точні маркери, зокрема маркери OS, включаючи концентрації активних форм кисню(АФК), перекисне окислення ліпідів, що можуть надати уявлення про окислювальний стан сім'яної рідини та його зв'язок з дисбактеріозом. Маркери, що пов'язані із запаленням, такі як цитокіни, хемокіни та популяції імунних клітин, можна кількісно визначити в сім'яній рідині для оцінки запалення та його зв'язку з дисбактеріозом різних стадій. Маркери метаболітів можуть допомогти визначити метаболічний стан різних біотопів та вказати на зв'язок з дисбактеріозом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Hughes D.T., Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nature reviews. Microbiology*. 2008; 6 (2): 111–120. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1836>
2. Dominianni C., Sinha R., Goedert J.J., Pei Z., Yang L., Hayes R.B., et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS ONE*. 2015; 10(4): e0124599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124599>.
3. Cani P.D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut*. 2018; 67: 1716–1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
4. Wang H., Xu A., Gong L., Chen Z., Zhang B., Li X. The Microbiome, an Important Factor That Is Easily Overlooked in Male Infertility. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 831272. DOI: 10.3389/fmicb.2022.831272.
5. Magill R.G., MacDonald S.M. Male infertility and the human microbiome. *Front. Reprod. Health*. 2023; 5: 1166201. DOI: 10.3389/frph.2023.1166201.
6. Hou D., Zhou X., Zhong X., Settles M.L., Herring J., Wang L., et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil. Steril.* 2013; 100: 1261–1269.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1991
7. Lundy S.D., Sangwan N., Parekh N.V., Selvam M.K. P., Gupta S., McCaffrey P., et al. Functional and taxonomic dysbiosis of the gut, urine, and semen microbiomes in Male infertility. *Eur. Urol.* 2021; 79: 826–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014
8. Restrepo Arenas V., Velásquez Rivera V., Puerta Suárez J., Cardona Maya W.D. Flujo vaginal y semen: La microbiota de las relaciones sexuales. *Rev. Urol. Colomb. Colomb. Urol. J.* 2021; 30: 140–144. DOI: 10.1055/s-0040-1721325
9. Tomaiuolo R., Veneruso I., Cariati F., D'Argenio V. Microbiota and human reproduction: The case of Male infertility. *High-Throughput*. 2020; 9: 10. DOI: 10.3390/ht9020010

10. Muñoz-Reyes, J.A., Polo, P., Valenzuela, N. et al. The Male Warrior Hypothesis: Testosterone-related Cooperation and Aggression in the Context of Intergroup Conflict. *Sci Rep.* 2020; 10: 375. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57259-0>
11. Korpela K., Kallio S., Salonen A., Hero M., Kukkonen A.K., Miettinen P.J. et al. Gut microbiota develop towards an adult profile in a sex-specific manner during puberty. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 23297. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02375-z>.
12. Yuan X, Chen R, Zhang Y, Lin X, Yang X. (). Sexual dimorphism of gut microbiota at different pubertal status. *Microb Cell Fact.* 2020; 19(1): 152. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01412-2>.
13. Yuan X, Chen R, Zhang Y, Lin X, Yang X. Gut microbiota: effect of pubertal status. *BMC Microbiol.* 2020; 20(1): 334. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02021-0>.
14. Fuhrman B.J., Feigelson H.S., Flores R., Gail M.H., Xu X., Ravel J., et al. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(12): 4632–40. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2222>.
15. Zuber A., Peric A., Pluchino N., Baud D., Stojanov M. Human Male Genital Tract Microbiota. *International journal of molecular sciences.* 2023; 24(8): 6939. <https://doi.org/10.3390/ijms24086939>
16. Aragón I.M., Herrera-Imbroda B., Queipo-Ortuño M.I., Castillo E., Del Moral J.S., Gómez-Millán J., Yucel G., Lara M.F. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur. Urol. Focus.* 2018; 4: 128–138.
17. Hughes D.T., Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nature reviews. Microbiology.* 2008; 6(2): 111–120. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1836>
18. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., Martin C.G., A Lozupone C. Low diversity gut microbiota dysbiosis: Drivers, functional implications and recovery. *Curr. Opin. Microbiol.* 2018; 44: 34–40. DOI: 10.1016/j.mib.2018.07.003.
19. Natarajan A., Bhatt A.S. Microbes and microbiomes in 2020 and beyond. *Nat. Commun.* 2020; 11: 4988. DOI: 10.1038/s41467-020-18850-6.
20. Suárez J.P., Maya W.D.C. Microbiota, Prostatitis, and Fertility: Bacterial Diversity as a Possible Health Ally. *Adv. Urol.* 2021; 2021:1007366. DOI: 10.1155/2021/1007366.
21. Mändar R., Punab M., Korrovits P., Türk S., Ausmees K., Lapp E., Preem J.-K., Oopkaup K., Salumets A., Truu J. Seminal microbiome in men with and without prostatitis. *Int. J. Urol.* 2017; 24: 211–216. DOI: 10.1111/iju.13286.
22. Fraczek M., Kurpysz M. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *J. Androl.* 2006; 28: 325–333. DOI: 10.2164/jandrol.106.001149.

23. Zhao Y., Zhang P., Ge W., Feng Y., Li L., Sun Z., Zhang H., Shen W. Alginate oligosaccharides improve germ cell development and testicular microenvironment to rescue busulfan disrupted spermatogenesis. *Theranostics*. 2020; 10: 3308–3324. DOI: 10.7150/thno.43189.
24. Lundy S.D., Sangwan N., Parekh N.V., Selvam M.K.P., Gupta S., McCaffrey P., Bessoiff K., Vala A., Agarwal A., Sabanegh E.S., et al. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. *Eur. Urol*. 2021; 79: 826–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014.
25. Zhang P., Feng Y., Li L., Ge W., Yu S., Hao Y., Shen W., Han X., Ma D., Yin S., et al. Improvement in sperm quality and spermatogenesis following faecal microbiota transplantation from alginate oligosaccharide dosed mice. *Gut*. 2021; 70: 222–225. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320992.
26. Tomaiuolo R., Veneruso I., Cariati F., D'argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Male Infertility. *BioTech*. 2020; 9: 10.
27. Zuber A., Peric A., Pluchino N., Baud D., Stojanov M. Human Male Genital Tract Microbiota. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24:6939.
28. Fafula R., Melnyk O., Gromnatska N., Vorobets D., Fedorovych Z., Besedina A., Vorobets Z. Prooxidant-antioxidant balance in seminal and blood plasma of men with idiopathic infertility and infertile men in combination with rheumatoid arthritis. *Studia Biologica*. 2023; 17(2): 15–26. DOI: 10.30970/sbi.1702.719
29. Henkel R.R. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian journal of andrology*. 2011; 13(1): 43–52. DOI: <https://doi.org/10.1038/aja.2010.76>
30. Fafula R.V., Onufrovych O.K., Iefremova U.P., Melnyk O.V., Vorobets D.Z., Vorobets Z.D. Glutathione content in sperm cells of infertile men. *Regulatory Mechanism in Biosystems*. 2017; 8(2): 157–161. DOI: 10.15421/021725
31. Kaltsas A., Zachariou A., Markou E., Dimitriadis F., Sofikitis N., Pournaras S. Microbial Dysbiosis and Male Infertility: Understanding the Impact and Exploring Therapeutic Interventions. *Journal of personalized medicine*. 2023; 13(10): 1491. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13101491>
32. Morawiec E., Czerwiński M., Czerwińska A.B., Wiczowski A. (). Semen dysbiosis-just a male problem? *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022; 12: 815786. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.815786>
33. Lundy S.D., Sangwan N., Parekh N.V., Selvam M.K.P., Gupta S., McCaffrey P. et al. (). Functional and taxonomic dysbiosis of the gut, urine, and semen microbiomes in Male infertility. *Eur. Urol*. 2021; 79: 826–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014
34. Yang H., Zhang J., Xue Z., Zhao C., Lei L., Wen Y., et al. Potential pathogenic bacteria in seminal microbiota of patients with different types

of dysspermatism. *Sci. Rep.* 2020; 10: 6876. DOI: 10.1038/s41598-020-63787-x

35. Pagliuca C., Cariati F., Bagnulo F., Scaglione E., Carotenuto C., Farina F. et al. (). Microbiological evaluation and sperm DNA fragmentation in semen samples of patients undergoing fertility investigation. *Genes*. 2021; 12: 654. DOI: 10.3390/genes12050654

36. Chen H., Luo T., Chen T., Wang G. Seminal bacterial composition in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(3): 2884–90. DOI: 10.3892/etm.2018.5778

37. Accetto T., Avgustin G. Polysaccharide utilization locus and CAZYme genome repertoires reveal diverse ecological adaptation of *Prevotella* species. *Syst Appl Microbiol.* 2015; 38 (7): 453–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.syapm.2015.07.007>.

38. Kim S.J. Leptin potentiates *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced production of TNF- α in monocyte-derived macrophages. *J Periodontal Implant Sci.* 2010; 40(3): 119–24. DOI: <https://doi.org/10.5051/jpis.2010.40.3.119>.

39. Nichols F.C., Yao X., Bajrami B., Downes J., Finegold S.M., Knee E. et al. Phosphorylated dihydroceramides from common human bacteria are recovered in human tissues. *PLoS ONE*. 2011; 6(2): e16771. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016771>.

40. Douglas C., Parekh N., Kahn L.G., Henkel R., Agarwal A. (). A Novel Approach to Improving the Reliability of Manual Semen Analysis: A Paradigm Shift in the Workup of Infertile Men. *The world journal of men's health*. 2021; 39 (2): 172–185. DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.190088>

41. Kaltsas A., Zachariou A., Markou E., Dimitriadis F., Sofikitis N., Pournaras S. Microbial Dysbiosis and Male Infertility: Understanding the Impact and Exploring Therapeutic Interventions. *Journal of personalized medicine*. 2023; 13 (10): 1491. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13101491>

42. Pignatelli P., Fabietti G., Ricci A., Piattelli A., Curia M.C. How Periodontal Disease and Presence of Nitric Oxide Reducing Oral Bacteria Can Affect Blood Pressure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7538. DOI: 10.3390/ijms21207538 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Winter S.E., Winter M.G., Xavier M.N., Thiennimitr P., Poon V., Keestra A.M., Laughlin R.C., Gomez G., Wu J., Lawhon S.D. et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science*. 2013; 339: 708–711. DOI: 10.1126/science.1232467.

44. Patwa L.G., Fan T.J., Tchaptchet S., Liu Y., Lussier Y.A., Sartor R.B., Hansen J.J. Chronic intestinal inflammation induces stress-response genes

in commensal *Escherichia coli*. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1842–1851.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.064.

45. Vilorio T., Meseguer M., Martínez-Conejero J.A., O'Connor J.E., Remohí J., Pellicer A., Garrido N. Cigarette smoking affects specific sperm oxidative defenses but does not cause oxidative DNA damage in infertile men. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(2): 631–637. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.024

46. Gavriliouk D., Aitken R.J. Damage to Sperm DNA Mediated by Reactive Oxygen Species: Its Impact on Human Reproduction and the Health Trajectory of Offspring. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015; 868: 23–47. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-18881-2_2

47. Potts J.M., Sharma R., Pasqualotto F., Nelson D., Hall G., Agarwal A. Association of ureaplasma urealyticum with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. *J. Urol.* 2000; 163: 1775–1778. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67540-4.

48. Zeyad A., Hamad M., Amor H., Hammadeh M.E. Relationships between bacteriospermia, DNA integrity, nuclear protamine alteration, sperm quality and ICSI outcome. *Reprod. Biol.* 2018; 18: 115–121. DOI: 10.1016/j.repbio.2018.01.010.

49. Merino G., Carranza-Lira S., Murrieta S., Rodriguez L., Cuevas E., Moran C. Bacterial Infection and Semen Characteristics in Infertile Men. *Arch. Androl.* 1995; 35: 43–47. DOI: 10.3109/01485019508987852.

50. Schulz M., Sánchez R., Soto L., Risopatrón J., Villegas J. Effect of *Escherichia coli* and its soluble factors on mitochondrial membrane potential, phosphatidylserine translocation, viability, and motility of human spermatozoa. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 619–623. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.140.

51. Berjis K., Ghiasi M., Sangy S. Study of seminal infection among an infertile male population in Qom, Iran, and its effect on sperm quality. *Iran. J. Microbiol.* 2018; 10: 111–116.

52. Ricci S., De Giorgi S., Lazzeri E., Luddi A., Rossi S., Piomboni P., De Leo V., Pozzi G. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro Fertilization (IVF) outcome. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0207684. DOI: 10.1371/journal.pone.0207684.

53. Farahani L., Tharakan T., Yap T., Ramsay JW, Jayasena CN, Minhas S. Мікробіом сперми та його вплив на функцію сперми та чоловічу фертильність: систематичний огляд і мета-аналіз. *Андрологія*. 2021 рік; 9: 115–144. DOI: 10.1111/andr.12886.

54. Douglas C.J., Parekh N., Kahn L.S., Henkel R., Agarwal A. A Novel Approach to Improving the Reliability of Manual Semen Analysis: A Paradigm

Shift in the Workup of Infertile Men. *World J. Men's Health*. 2021; 39: 172–185. DOI: 10.5534/wjmh.190088.

55. Ruiz L., García-Carral C., Rodriguez J.M. Unfolding the Human Milk Microbiome Landscape in the Omics Era. *Front. Microbiol*. 2019; 10: 1378. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01378.

56. Khor B., Snow M., Herrman E., Ray N., Mansukhani K., Patel K.A., Said-Al-Naief N., Maier T.R., Machida C.A. Interconnections between the Oral and Gut Microbiomes: Reversal of Microbial Dysbiosis and the Balance between Systemic Health and Disease. *Microorganisms*. 2021; 9: 496. DOI: 10.3390/microorganisms9030496.

57. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab. J. Urol*. 2019; 17: 87–97. DOI: 10.1080/2090598X.2019.1599624.

58. Bajinka O., Tan Y., Abdelhalim K.A., Özdemir G., Qiu X. Extrinsic factors influencing gut microbes, the immediate consequences and restoring eubiosis. *AMB Express*. 2020; 10: 130. DOI: 10.1186/s13568-020-01066-8.

59. Tomaiuolo R., Veneruso I., Cariati F., D'argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Male Infertility. *BioTech*. 2020; 9: 10. DOI: 10.3390/ht9020010.

60. Zuber A., Peric A., Pluchino N., Baud D., Stojanov M. Human Male Genital Tract Microbiota. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24: 6939. DOI: 10.3390/ijms24086939.

61. Farahani L., Tharakan T., Yap T., Ramsay J.W., Jayasena C.N., Minhas S. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021; 9: 115–144. DOI: 10.1111/andr.12886.

62. Lundy S.D., Sangwan N., Parekh N.V., Selvam M.K.P., Gupta S., McCaffrey P., Bessoiff K., Vala A., Agarwal A., Sabanegh E.S., et al. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. *Eur. Urol*. 2021; 79: 826–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014.

63. Wakai K., Utsumi T., Oka R., Endo T., Yano M., Kamijima S., Kamiya N., Hiruta N., Suzuki H. Clinical predictors for high-grade bladder cancer before first-time transurethral resection of the bladder tumor: a retrospective cohort study. *Japanese journal of clinical oncology*. 2016; 46 (10): 964–967. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw111>

64. Sha S., Ni L., Stefil M., Dixon M., Mouraviev V. The human gastrointestinal microbiota and prostate cancer development and treatment. *Investigative and clinical urology*. 2020; 61 (Suppl 1): S43–S50. DOI: <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.S1.S43>

65. Yu S.H., Jung S.I. (). The Potential Role of Urinary Microbiome in Benign Prostate Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms.

Diagnostics (Basel, Switzerland). 2022; 12(8): 1862. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081862>

66. Zafar H., Saier M.H., Jr. Gut Bacteroides species in health and disease. *Gut microbes*. 2021; 13(1): 1–20. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1848158>

67. Clavijo R.I., Hsiao W. Update on male reproductive endocrinology. *Transl Androl Urol*. 2018; 7(Suppl 3): S367–72. DOI: 10.21037/tau.2018.03.25

68. Kahn B.E., Brannigan R.E. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol*. 2017;27(5):441–5. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000417

69. McPherson NO, Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian J Androl*. 2015; 17(3): 450–8. DOI: 10.4103/1008-682X.148076

70. Eslamian G., Amirjannati N., Rashidkhani B., Sadeghi M.R., Hekmatdoost A. Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia: a case-control study. *Hum Reprod*. 2012;27(11):3328–36. DOI: 10.1093/humrep/des311

71. Gaskins A.J., Colaci D.S., Mendiola J., Swan S.H., Chavarro J.E. Dietary patterns and semen quality in young men. *Hum Reprod*. 2012; 27 (10): 2899–907. DOI: 10.1093/humrep/des298

72. Vujkovic M., de Vries J.H., Dohle G.R., Bonsel G.J., Lindemans J., Macklon N.S. Associations between dietary patterns and semen quality in men undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod*. 2009; 24 (6): 1304–12. DOI: 10.1093/humrep/dep024

73. Liu C.Y., Chou Y.C., Chao J.C.J., Hsu C.Y., Cha T.L., Tsao C.W. The association between dietary patterns and semen quality in a general Asian population of 7282 males. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134224. DOI: 10.1371/journal.pone.0134224

74. Vanderhout S.M., Rastegar Panah M., Garcia-Bailo B., Grace-Farfaglia P., Samsel K., Dockray J. Nutrition, genetic variation and male fertility. *Transl Androl Urol*. 2020: 1414–20. DOI: 10.21037/tau-20-592

75. Kumar N., Singh A.K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature. *J Hum Reprod Sci*. 2015; 8 (4): 191–6. DOI: 10.4103/0974-1208.170370

76. Dabbous Z., Atkin S.L. Hyperprolactinaemia in male infertility: clinical case scenarios. *Arab J Urol*. 2017; 16 (1): 44–52. DOI: 10.1016/j.aju.2017.10.002

77. Ross C., Morriss A., Khairy M., Khalaf Y., Braude P., Coomarasamy A. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(6): 711–23. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.03.008

78. Check J.H. Treatment of male infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2007; 34(4): 201–6. DOI: 18225678.18225678

79. Glade M., Smith K. Oxidative stress, nutritional antioxidants, and testosterone secretion in men. *Ann Nutr Disord Ther.* 2015; 2(1): 21.
80. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko C., Prins G.S., Hess R.A. Estrogens in male physiology. *Physiol Rev.* 2017; 97(3): 995–1043. DOI: 10.1152/physrev.00018.2016
81. Darbandi M., Darbandi S., Agarwal A., Sengupta P., Durairajanayagam D., Henkel R. Reactive oxygen species and male reproductive hormones. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16(1): 87. DOI: 10.1186/s12958-018-0406-2
82. Cooper T.G., Noonan E., von Eckardstein S., Auger J., Baker H.W., Behre H.M. World health organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010; 16(3): 231–45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048
83. Liu Y., Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction.* 2017; 154(4): R123–31. DOI: 10.1530/REP-17-0161
84. Hormones and Male Infertility. MetroVan Urology. URL: <http://www.metrovanurology.com/content/hormones-and-male-infertility> (Accessed November 16, 2020).
85. Male Sexual Response and Hormonal Control. SEER Training. URL: <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/male/response.html> (Accessed November 9, 2020).
86. Schulster M., Bernie A.M., Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl.* 2016; 18(3): 435. DOI: 10.4103/1008-682X.173932
87. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The Gastrointestinal Microbiome. *A Review. J. Vet. Intern. Med.* 2018; 32: 9–25.
88. Valdes A.M., Walter J., Segal E., Spector T.D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018; 361: k2179.
89. Shi Z., Zhang H., Liu Y., Xu M., Dai J. Alterations in gene expression and testosterone synthesis in the testes of male rats exposed to perfluorododecanoic acid. *Toxicol. Sci.* 2007; 98: 206–215.
90. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 626–38. DOI: 10.1038/nri.2016.90
91. Trombetta A.C., Meroni M., Cutolo M. Steroids and autoimmunity. *Front Horm Res.* 2017; 48: 121–32. DOI: 10.1159/000452911
92. Edwards M., Dai R., Ahmed S.A. Our environment shapes us: the importance of environment and sex differences in regulation of autoantibody production. *Front Immunol.* 2018; 9: 478. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00478
93. Lahita R.G. The immunoendocrinology of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2016; 172: 98–100. DOI: 10.1016/j.clim.2016.08.014

94. Hughes G.C., Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 740–51. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.144
95. Ortona E., Pierdominici M., Maselli A., Veroni C., Aloisi F., Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016; 52: 205–12. DOI: 10.4415/ANN_16_02_12
96. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol.* 2015; 294: 63–9. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.01.018
97. Doden HL, Ridlon JM. Microbial hydroxysteroid dehydrogenases: from alpha to omega. *Microorganisms.* 2021; 9: 3. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030469>
98. Kisiela M., Skarka A., Ebert B., Maser E. Hydroxysteroid dehydrogenases (HSDs) in bacteria: a bioinformatic perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012; 129 (1–2): 31–46.
99. Patwa L.G., Fan T.J., Tchaptchet S., Liu Y., Lussier Y.A., Sartor R.B., Hansen J.J. Chronic intestinal inflammation induces stress-response genes in commensal *Escherichia coli*. *Gastroenterology.* 2011; 141: 1842–1851.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.064.

DYSBIOSIS OF THE MALE URINARY SYSTEM AND DISORDER OF HORMONAL HOMEOSTASIS (LITERATURE REVIEW)

**Melnyk O.V., Kovalenko I.V., Nemchenko O.O.,
Pavlyak U.V., Shikula R.G.**

Abstract. *Advances in the study of the human microbiome have shown its important role in various physiological processes, including the absorption of nutrients and the development of the immune system. We review the relationship between microbial dysbiosis and male infertility, where inflammation, oxidative stress and structural deterioration of sperm are key mechanisms linking microbial dysbiosis to infertility. Through a comprehensive review, this study points to microbial signatures associated with male infertility, such as changes in bacterial diversity, dominance of pathogenic species, imbalances in the genital microbiome, and the relationship of the genitourinary tract microbiome with gastrointestinal (GI) microorganisms. Bacteria of the gastrointestinal tract play an important role in the biosynthesis of a number of hormones vital for human reproductive health. Hormones regulated by the microbiota have positive effects on host behavior, metabolism, and reproduction. In addition, the intestinal microbiota plays an indispensable role in the regulation of the immune system, ensuring a balanced immunological response in inflammatory diseases of the genitourinary system in men. Recognizing individual microbial imbalances is critical to addressing the root causes of male infertility.*

Key words: *men injured as a result of hostilities, idiopathic infertility, urogenital system, interleukins, cytokines, hormones, dysbiosis, serotonin, testosterone.*

Мельник О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2097-596X>,
viruszet8@gmail.com
Немченко О.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0437-8898>
Коваленко І.В. ORCID: <https://orcid.org/ID 0000-0003-3217-2117>
Павляк У.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-7098>
Шикiула П.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9302-6127>

ГІГІЄНІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ УМОВ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ШКОЛЯРІВ ПІД ЧАС ДІЇ ВОЄННОГО СТАНУ

Мізюк М.І., Павликівська Б.М., Суслик З.Б.,
Тимошук О.В., Токар І.Т.

*Івано-франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна*

***Анотація.** Вивчено якість життя дітей старшого шкільного віку двох ліцейів під час запровадження воєнного стану. Проведено анонімне анкетування 148 школярів за такими розділами: дані про себе, режим і характер харчування, рухова активність, вживання алкоголю та паління, інформованість про стан свого здоров'я, умови побуту. Особливостями способу життя сучасних школярів є неповноцінність харчового та рухового режимів, недостатня санітарно-просвітницька робота по боротьбі зі шкідливими звичками, і як наслідок, відсутність мотивації до здорового способу життя. За результатами досліджень встановлено, що анкетування дає змогу швидко та інформативно оцінити спосіб життя школярів, виявити фактори ризику в порушенні стану здоров'я і може бути використана як моніторинг якості життя.*

***Ключові слова:** сучасні заклади освіти, ліцей, старший шкільний вік, якість життя.*

Вступ. Однією найважливіших складових процесу проведення адекватної оцінки особливостей відхилень з боку функціональних можливостей організму учнівської молоді, яка перебуває в умовах сучасних закладів освіти під час війни, від популяційної норми, незаперечно, є здійснення оцінки санітарно-гігієнічних умов навчання та перебування в різноманітних закладах сучасної системи освіти, вивчення соціальних і житлово-побутових умов життя, режиму дня, сну та відпочинку, занять у гуртках за інтересами і спортивних секціях, дослідження стану здоров'я учнів шляхом застосування сучасних гігієнічних та медико-соціальних методик [1].

Представники різних наук та фахів робили спроби проникнути в таємниці феномену здоров'я та благополуччя, визначити його сутність для того, щоб навчитися вміло керувати ним, економно «використовувати» здоров'я протягом усього життя та знаходити засоби для його збереження.

Здоров'я нації визначається, насамперед, станом здоров'я її дітей. Дані досліджень показують, що джерело виникнення відхилень у здоров'ї

дорослих треба шукати в їхньому дитинстві. На сьогодні не викликає сумніву постулат щодо основ формування здоров'я людини, починаючи з моменту її зачаття, народження та дитинства. Більшість захворювань дорослих мають коріння в дитячому віці, що обумовлює якість та тривалість усього життя [2]. Здоров'я дітей є показником розвитку суспільства, а також тонким індикатором усіх соціальних та екологічних негараздів [3].

Незамінним та практично єдиним (після сім'ї) органом, який спроможний впливати на стан здоров'я дітей та підлітків, є шкільний заклад. Високий темп та ритм життя, модернізація навчального процесу (перехід навчальних закладів на новий зміст, структуру і термін навчання), інформаційні перенавантаження висувають високі вимоги до організму школярів [4]. Дослідженнями встановлено, що малорухливий спосіб життя характерний для 75,6% сучасних міських учнів середнього шкільного віку. За останні 5–7 років відбулось зниження рівня рухової активності дітей на 16,5%, особливо виражено – серед дівчат. У дівчат ймовірність вести малорухливий спосіб життя вище в 2,5 рази, ніж у хлопців [5].

Погіршення здоров'я школярів та проблеми їхньої шкільної адаптації часто зумовлені не лише спадковістю, біологічним віком дитини та наявними мінімальними мозковими дисфункціями, але й комплексом соціально-економічних причин, частина з яких є керованими. Останнім часом ситуація зі здоров'ям дітей наблизилась до критичної: підвищується рівень загальної захворюваності та поширеність захворювань окремих органів і систем. Цьому сприяє: зростання інтенсивності впливу на здоров'я дітей і підлітків факторів екологічного та соціального-економічного ризику, погіршення структури харчування, зниження ефективності проведення традиційних профілактичних заходів, особливо в умовах карантину.

На формування здоров'я дитячого організму впливають різні фактори, знання й керування якими дає можливість зменшити ступінь їх негативної дії. Загальновідомо, що стан здоров'я людини на 20–40% залежить від стану навколишнього середовища, на 15–20% – від генетичних факторів, на 25–50% – від способу життя, на 10% – від діяльності органів охорони здоров'я. Спосіб життя розглядається як комплексне поняття, що включає біологічні, соціальні, етнічні та інші аспекти і згідно стратегії ВООЗ по профілактиці захворювань названий одним з перших факторів ризику, що впливають на здоров'я [4]. Провідними з групи соціальних факторів є харчування та спосіб життя, які повинні відповідати віку дитини. Поєднання збільшеного апетиту і, як правило, малорухомого способу життя через зменшення участі в активних видах спорту, регулярної потреби у навчальній підготовці, а також – роботи за комп'ютером, збільшує шанси ожиріння [6]. Таким чином, характер харчування школярів та поведінкові

реакції відіграють істотне значення у формуванні здоров'я підростаючого покоління. І вивчення цих факторів є актуальним та доцільним для усунення відхилень та формування здорової української нації.

Мета дослідження. Вивчення якості життя дітей старшого шкільного віку в умовах сучасних закладів освіти під час війни.

Матеріали та методи досліджень. Для виконання поставленої мети було проведено анкетування 148 школярів старших класів (з них 84 дівчинки та 64 хлопця) двох ліцеїв міста. Один з цих ліцеїв (назвемо його умовно ліцей № 1–Л1) протягом тривалого часу займає перші місця у всеукраїнських рейтингових списках за результатами ЗНО. Іншому ліцею присвоєно номер 2 (Л2). В опитуванні прийняли участь 25 школярів 14-річного віку, 115 – 15 річного віку, 8 – 16-річного віку.

Анкета-опитувальник була розроблена на кафедрі пропедевтики педіатрії медичного університету. Питання анкети були об'єднані в розділи: дані про себе, режим і характер харчування, рухова активність, вживання алкоголю та паління, звички, інформованість про стан свого здоров'я, умови побуту. Анкетування було анонімним.

Результати та їх обговорення. За результатами проведеного анкетування встановлено режим харчування учнів і споживання ними окремих харчових продуктів. Переважна більшість дітей Л2 (66,3 %) та Л1 (71,4 %) вважають своє харчування регулярним. Нерегулярно харчуються, в основному, дівчатка, причому з віком зростає частка дівчат, які оцінили своє харчування як нерегулярне. Сніданок діти всіх вікових груп споживають переважно вдома, не снідають 6,52 % дівчат та 2,2 % хлопців Л2. Учні Л1, які не снідають, значно менше – по 3,06 %.

Серед опитаних 54,73 % дітей обідають вдома, 41,89 % дітей – в школі, причому це в основному учні Л1. Обідають вдома через відсутність коштів 9,8 % опитаних учнів Л 2. Частина учнів Л1 (17,86 %) не обідають через брак часу. Вечеряють вдома практично всі опитані, однак 6,08 % опитаних не вечеряють і це, в основному, дівчата.

Вивчення продуктових наборів, що використовуються в харчуванні школярів, показало, що забезпечення основними харчовими продуктами можна охарактеризувати як дефіцитне для всіх вивчених груп школярів. М'ясні страви щоденно споживають від 27,17 % (учні Л2) до 55,36 % (учні Л1) опитаних. Значна частина дітей (47,97 %) отримують м'ясо один раз в декілька днів. Аналогічна ситуація і зі споживанням молока та молочо – кислих продуктів: 31,76 % дітей харчуються даними продуктами щодня, 41,22 % дітей – один раз в декілька днів. Слід зауважити, що відсутні статеві та вікові відмінності у споживанні даних продуктових наборів.

Основний дефіцит продуктів поповнюється у школярів за рахунок хліба та макаронних виробів: щоденно вживають дані продукти 53,4 %

школярів. Різниця у споживанні хліба та макаронних виробів між дівчатками та хлопцями Л1 нема, однак у школярів Л2 спостерігається зменшене вживання даної групи продуктів у дівчат. Близько половини опитаних школярів (53,3 %) відмітили, що щоденно включають в свій раціон перші страви.

Відрадним є той факт, що овочі та фрукти щоденно споживають в своєму раціоні 47,97 % дівчат та 35,13 % опитаних хлопців. Звертає на себе увагу те, що учні Л1 в більшій кількості споживають овочі і фрукти щодня.

Аналізуючи вказані дані, можна зробити висновок, що харчовий раціон більшості сучасних учнів характеризується недостатнім вживанням необхідних фруктів, овочів, молочних продуктів, продуктів із цільного зерна, нежирного м'яса, тощо. Ця зміна в моделях харчування призводить до потрапляння в організм зайвих жирів, в т.ч. насичених жирів і транс-жирів, вуглеводів, різних хімічних добавок на тлі дефіциту тваринних білків, поживних мікроелементів (кальцію, заліза, калію, цинку тощо) і необхідних вітамінів А, D, С, групи В, К.

Незаперечним є той факт, що сучасні школярі живуть в умовах гіпокінезії, яка негативно впливає на розвиток організму та його опірність. Тільки 10,8 % опитаних (в основному хлопці) роблять ранкову руханку щодня. Більшість вказує на нерегулярність у виконанні ранкових вправ. У спортивних секціях та танцювальних колективах (що по навантаженню прирівнюються до спортивних секцій) займається 36,49 % опитаних школярів, з них 29 дівчат та 25 хлопців. Значна частина опитаних (33,7 %) проводять свій вільний час за комп'ютером, 13 % – перед екраном телевізора. За читанням художньої літератури проводять свій вільний час тільки 7,6 % школярів (з однаковою частою дівчата та хлопці). Решта дітей у вільний час сплять та інше. 38,5 % школярів (з них переважно дівчатка) бувають на свіжому повітрі тільки по дорозі з дому і додому, регулярно гуляють на вулиці – 35,8 % дітей (переважно хлопці). Учні Л1 в порівнянні з учнями Л2 гуляють на свіжому повітрі рідше. Таким чином, слід відмітити той факт, що школярі старших класів (9 та 10) мало витрачають часу на прогулянки, що має негативний вплив на формування здоров'я.

Важливе значення у формуванні захворювань у дітей відіграють такі шкідливі звички, як: тютюнопаління, вживання алкогольних напоїв та наркотичних речовин. За даними аналізу анкет не вживають спиртні напої 42,6 % опитаних, а нерегулярно споживають їх 29,7 % дітей. Серед напоїв віддають перевагу: слабоалкогольним напоям – 17,6 % дітей (в основному дівчата), пиву – 17,6 % (переважно хлопці), шампанському – 12,8 % опитаних, вину – 16,2 %. Не палять 73,6 % опитаних школярів. Серед школярів, які палять регулярно, частка дівчаток є незначною. Насторожує той факт, що 7,4 % опитаних дітей вживали речовини для підняття настрою.

Мотиваційними чинниками такого поводження у підлітків є зацікавленість (52,02 %), бажання наслідувати друзів (15,5 %), бажання випробувати нові відчуття (10,1 %). 6,08 % опитаних відмітили, що у них були статеві контакти, причому дівчат серед цієї групи було менше.

Важливе значення в формуванні способу життя школяра має інформованість про стан свого здоров'я. Вважають себе здоровою людиною 70,9 % школярів. Однак 36,5 % дітей, включаючи тих, що вважають себе здоровим, мають скарги щодо стану свого здоров'я.

Аналіз соціально-побутових факторів показав, що більша частина опитаних (79,1 %) проживають у повних сім'ях, загальна кількість проживаючих в середньому становить 4–5 осіб. Однак, 4,7 % школярів оцінюють якість свого житла як незадовільну. Слід зауважити, що порівняння соціально-побутових умов та якості харчування показало, що у дітей з низьким рівнем життя сім'ї, характер харчування бажає бути кращим. Необхідно проводити роз'яснювальну роботу зі школярами та їхніми батьками про необхідність покращення раціону харчування (щоденне споживання м'ясних і молочних страв, овочів та фруктів), збільшення рухової активності, своєчасне виявлення появи шкідливих звичок.

Висновки та перспективи:

1. Анкета дає змогу швидко та інформативно оцінити якість життя учнів старшого шкільного віку, виявити фактори ризику в порушенні стану здоров'я і може бути використана в моніторингу якості життя.

2. Особливостями способу життя сучасних школярів є неповноцінність харчового та рухового режимів, недостатня робота по боротьбі зі шкідливими звичками, і як наслідок, відсутність мотивації до здорового способу життя.

3. Виявлені фактори ризику необхідно усувати або зменшувати їх вплив шляхом проведення бесід з дітьми та їх родичами, оскільки дані чинники поглиблюють дію факторів ризику медико-біологічного характеру.

Перспективним напрямком дослідження є вивчення особливостей перебігу процесів психофізіологічної адаптації і формування психофізіологічних функцій організму учнів ліцею у мирний час, як важливої складової оцінки якості життя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Тимошук О.В., Полька Н.С., Сергета І.В. Наукові основи комплексної гігієнічної оцінки якості життя та адаптаційних можливостей сучасної учнівської і студентської молоді. Вінниця : ТОВ «ТВОРИ». 2020. 272 с.

2. Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни. *Здоров'я дитини*. 2018. № 13 (1). С. 13–19.

3. Няньковський С.Л., Яцула М.С., Няньковська О.С., Титуса А.В. Динаміка стану здоров'я школярів в Україні за даними анкетного опитування. *Здоров'я дитини*. 2018. №13 (5). С. 14.

4. Тимошук О.В. Особливості проведення регіональних досліджень якості життя учнів та студентів сучасних закладів освіти різних типів. *East European Scientific Journal*. Warsaw, 2019. № 4. С. 53–58.

5. Гозак С.В. Здоров'я дітей в умовах сучасних викликів. URL: <http://www.health.gov.ua/www.nsf/all/u03-01-03-03?opendocument>.

6. Gzhegotsky M.R., Tymoschuk O.V., Cherkasov V.G., Dmytrenko S.V., Shapoval O.M. Features of the interaction of indicators of peculiarities of personality and characteristics of the quality of life of pupils and student youth by the cluster analysis. *Reports of morphology*. Vinnytsya. 2019. № 25. P. 25–32.

REFERENCES:

1. Tymoshchuk O.V., Polka N.S., Sergeta I.V. Scientific basis of a complex hygienic assessment of the quality of life and adaptation possibilities of modern pupils and students. Vinnitsa : "CREATIONS" LLC, 2020. 272 p.

2. Antipkin South. The state of health of children is the future of the country. *Child's health*. 2018. № 13 (1). P. 13–19.

3. Nyankovsky S.L., Yatsula M.S., Nyankovsky O.S., Titusa A.V. Dynamics of the state of health of schoolchildren in Ukraine according to questionnaire data. *Child's health*. 2018. № 13 (5). P. 14.

4. Tymoshchuk O.V. Peculiarities of conducting regional research on the quality of life of pupils and students of modern educational institutions of various types. *East European Scientific Journal*. Warsaw, 2019. № 4. P. 53–58.

5. Gozak St. Children's health in the conditions of modern challenges. URL: <http://www.health.gov.ua/www.nsf/all/u03-01-03-03?opendocument>.

6. Gzhegotsky M.R., Tymoschuk O.V., Cherkasov V.G., Dmytrenko S.V., Shapoval O.M. Features of the interaction of indicators of peculiarities of personality and characteristics of the quality of life of pupils and student youth by the cluster analysis. *Reports of morphology*. Vinnytsya. 2019. № 25. P. 25–32.

HYGIENE ENSURING THE LIVING CONDITIONS OF SCHOOL STUDENTS DURING THE ACTION OF THE STATE OF MARTIAL Miziuk M.I., Pavlykivska B.M., Suslyk Z.B., Tymoshchuk O.V., Tokar I.T.

Abstract. *The quality of life of high school-aged children of two lyceums during the introduction of martial law was studied. An anonymous survey of 148 schoolchildren was conducted according to the following sections: information about themselves, mode and nature of nutrition, physical activity, alcohol consumption and smoking, awareness of the state of their health, living conditions.*

The peculiarities of the lifestyle of modern schoolchildren are the inferiority of food and movement regimes, insufficient sanitary and educational work to combat bad habits, and as a result, the lack of motivation for a healthy lifestyle. Based on the results of the research, it was found that the questionnaire makes it possible to quickly and informatively assess the lifestyle of schoolchildren, identify risk factors for health disorders and can be used as a monitoring of the quality of life.

Key words: modern educational institutions, lyceum, high school age, quality of life.

Мізюк М.І. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5664-9971>,
+38(050)2132364, michaylo.m@gmail.com

Павликівська Б.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2489-1824>

Суслик З.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2833-7663>

Тимошук О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9179-9951>

Токар І.Т. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1014-7730>

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ВОДОЕМУЛЬСІЙНОГО ПОКРИТТЯ «СНЄЖКА ПЛАТІНІУМ КІТЧЕН-БАС» ДО ГРАМПОЗИТИВНИХ ТА ГРАМНЕГАТИВНИХ БАКТЕРІЙ

Платонова І.І., Сирота Г.І., Патько І.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Анотація. Вивчення антибактеріальної активності фарби водоемульсійної «Сніжка Платиніум Кітчен-Бас» проводили відповідно до ISO 22196:2011(E). У випробуванні використали музейні штами грамнегативних (*Escherichia coli* B-906 = ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* GICK 144, *Pseudomonas aeruginosa* B-900 = ATCC 9027) та грампозитивних (*Staphylococcus aureus* B-904 = ATCC 25923, *Listeria monocytogenes* GICK 05902) бактерій. Основою під фарбу були фрагменти керамічної плитки.

Встановлено, що «Сніжка Платиніум Кітчен-Бас» здатна нейтралізувати на плівковому покритті життєздатність грампозитивних та грамнегативних бактерій більше ніж на три порядки (≥ 3), що відповідає коефіцієнту редукції $\geq 99,9\%$.

Фарба водоемульсійна латексна з додаванням силікону та частинок срібла «Сніжка Платиніум Кітчен-Бас» запобігає поверхневому мікробному забрудненню, володіє вираженою антибактеріальною активністю до грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Ключові слова: водоемульсійні фарби, «Сніжка», грампозитивні, грамнегативні бактерії, антибактеріальна активність.

Вступ. Водоемульсійні фарби відіграють важливу роль у життєдіяльності людини завдяки широкому спектру застосування та ряду цінних властивостей притаманних даному типу продукції. Позитивними сторонами, які підкреслюють переваги водоемульсійних фарб над плівковим покриттям, на основі розчинників, є їх екологічність, здоров'я та безпека, простота застосування, швидке висихання, легке очищення, універсальність. Низькі рівні летких органічних сполук у водоемульсійних фарбах впливають на якість повітря в приміщенні, зменшують ймовірність подразнення дихальних шляхів та виникнення інших проблем зі здоров'ям. Останнім часом, активно застосовують покриття з антибактеріальними властивостями, так звані «самодезінфікуючі поверхні», які протидіють мікробному забрудненню поверхонь. Для досягнення антибактеріального ефекту

у рецептуру фарб вносять компоненти з біоцидною дією: хлороксиленол (CLX), терпінеол (TRP) або їх поєднання, іони срібла, оксид цинку та ін. [1–4].

Із водоемульсійних фарб, наявних на ринку України, великим попитом користується продукція торгової марки «Снежка». Фарба водоемульсійна латексна з додаванням силікону та частинок срібла «Снежка Платініум Кітчен-Бас», є матеріалом нового покоління. Її основним розчинним компонентом є вода, а вміст летких органічних сполук не перевищує 30 %. Фарба гіпоалергенна, паропроникна, що запобігає накопиченню на її поверхні вологи [5, 6]. Завдяки вмісту іонів срібла, має антимікробні властивості, здатна нейтралізувати на плівковому покритті життєздатність бактерій та плісневих грибів. Біоцидні характеристики фарби водоемульсійної «Снежка Платініум Кітчен-Бас», у доступній фаховій літературі обмежені, що робить даний напрямок досліджень актуальним і важливим.

Мета дослідження. Вивчити антибактеріальну активність водоемульсійного покриття «Снежка Платініум Кітчен-Бас» до грам позитивних та грам негативних бактерій.

Матеріали та методи досліджень. Об'єкт випробування – фарба водоемульсійна латексна з додаванням силікону та іонів срібла «Снежка Платініум Кітчен-Бас», виробник ТзОВ «Снежка-Україна».

Дослідження антибактеріальної активності зразка фарби проводили відповідно до ISO 22196:2011(E) “Measurement of antibacterial activity on plastics and other non-porous surfaces”. Цей стандарт розглядає метод оцінки антибактеріальної ефективності засобу для придушення росту мікроорганізмів на поверхнях, в тому числі пластику [7].

Основою для нанесення фарби обрали фрагменти керамічної плитки, розміром 50x50x8 мм – 9 штук для одного випробування: 6 фрагментів для контролю (по 3 фрагменти для контролю K_0 і K_{24}) та 3 фрагменти для дослідного зразка D_{24} . K_0 та K_{24} це фрагменти плитки не покриті Снежкою, інокульовані бактеріальною суспензією в нульовій точці експозиції (K_0) та у точці контакту 24 год. (K_{24}). D_{24} – основа покрита фарбою, інокульована бактеріальною суспензією з часом контакту 24 год. Об'єм інокуляту нанесений на керамічну плитку K_0 , K_{24} , D_{24} – 0,25 мл. Фрагменти основи покривали плівкою – 40 мм × 40 мм, інкубували 24 год. При 35 ± 1 °С, відносній вологості не менше 90 %. Відновлення життєздатності випробувальних культур бактерій з фрагментів: K_0 , K_{24} , D_{24} проводили шляхом застосування нейтралізуючої речовини, визначення життєздатних клітин – методом культури на твердих поживних середовищах [7–9].

Приготування суспензій бактеріальних культур здійснювали денситометрично при довжині хвилі $\lambda = 565 + 15$ нм. Оптична густина кожної окремої бактеріальної суспензії знаходилася в межах показників 0,5–0,56, що за кількісною оцінкою відносно шкали Мак-Фарланда

відповідало приблизній кількості бактеріальних клітин від $6,0 \times 10^8$ КУО/см³ до $6,7 \times 10^8$ КУО/см³. Приготування робочої суспензії проводили методом десятикратних розведень з потрібним вмістом клітин у випробній суспензії, яка знаходилася у межах від $5,7 \times 10^5$ КУО/см³ до $7,0 \times 10^5$ КУО/см³. Відповідно до нормативного документу ISO 22196:2011(E) кількість життєздатних мікроорганізмів (N) у робочій суспензії повинен перебувати у діапазоні значень від $2,5 \times 10^5$ КУО/см³ до 1×10^6 КУО/см³.

У випробуваннях використовували музейні штами грампозитивних та грамнегативних бактерій. Грампозитивні: *Staphylococcus aureus* B-904 = ATCC 25923, *Listeria monocytogenes* ГІСК 059024. Грамнегативні: *Escherichia coli* B-906 = ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ГІСК 144, *Pseudomonas aeruginosa* B-900 = ATCC 9027. В якості нейтралізуючої речовини обрали суміш: polysorbat-80 (30 g/l) + saponin (30 g/l) + lecithin (3 g/l) [7]. Оцінювання ефективності впливу фарби для придушення росту бактеріальних клітин проводили за шкалою оцінки антибактеріальної активності (табл. 1).

Результати та їх обговорення. Дослідженню біоцидної ефективності фарби «Снежка Платініум Кітчен-Бас» передували два етапи випробувань, зокрема: визначення мікробного забруднення фарби та культуральне підтвердження відповідності вмісту життєздатних мікроорганізмів (КУО/см³) тестових бактеріальних суспензій до денситометричних вимірів. Проведені випробування констатували відсутність у фарбі бактерій, дріжджів та плісневих грибів (табл. 2).

Таблиця 1

Шкала оцінки антибактеріальної активності лакофарбових покриттів

Показник зниження рівня життєздатності мікроорганізмів	Коефіцієнт редукції (R, %)	Оцінка антибактеріальної активності
< 1,0	< 90 %	відсутня
1,0 – < 2,0	90 % – < 99 %	слабка
2,0 – < 3,0	99 % – < 99,9 %	помірна
≥ 3,0	≥ 99,9 %	виражена

Таблиця 2

Показники мікробного забруднення фарби «Снежка Платініум Кітчен-Бас»

Зразок/показники	Бактерії, КУО/см ³	Дріжджі, КУО/см ³	Гриби, КУО/см ³
Фарба водоемульсійна «Снежка Платініум Кітчен-Бас»	< 10	< 10	< 10

Культуральне підтвердження кількості життєздатних мікроорганізмів (КУО/см³) у випробувальних тестових суспензіях музейних штамів бактерій вказали на їх відповідність до вимог нормативного документу ISO 22196:2011(E). Кількість клітин у робочих бактеріальних суспензіях, після десятикратних розведень, перебувала у діапазоні значень від $5,7 \times 10^5$ КУО/см³ до $7,0 \times 10^5$ КУО/см³, зокрема: для *Escherichia coli* – $5,8 \times 10^5$ КУО/см³, для *Salmonella typhimurium* – $6,7 \times 10^5$ КУО/см³, для *Pseudomonas aeruginosa* – $6,5 \times 10^5$ КУО/см³, для *Staphylococcus aureus* – $6,0 \times 10^5$ КУО/см³, для *Listeria monocytogenes* – $6,9 \times 10^5$ КУО/см³ (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст життєздатних клітин (КУО/см³) у випробувальних тестових культурах музейних штамів мікроорганізмів

N п/п	Культури бактеріальних клітин	Оптична густина при 550 нм	Приблизна кількість м.о. (КУО/см ³)	Кількість м.о. у робочій суспензії, N (КУО/см ³)	log ₁₀ від числа N
1	2	3	4	5	6
1	<i>Escherichia coli</i> B-906 ATCC 25922	0,50	$6,0 \times 10^8$	$5,8 \times 10^5$	5,76
2	<i>Salmonella typhimurium</i> GICK 144	0,53	$6,4 \times 10^8$	$6,7 \times 10^5$	5,83
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> B-900 ATCC 9027	0,55	$6,6 \times 10^8$	$6,5 \times 10^5$	5,81
4	<i>Staphylococcus aureus</i> B-904 ATCC 25923	0,52	$6,2 \times 10^8$	$6,0 \times 10^5$	5,78
5	<i>Listeria monocytogenes</i> GICK 059024	0,56	$6,7 \times 10^8$	$6,9 \times 10^5$	5,84

Результати випробувань антибактеріальної активності фарби водоемульсійної «Снежжа Платиніум Кітчен-Бас» до грампозитивних та грамнегативних бактерій показали, що у дослідних пробах D_{24} , кількість життєздатних бактерій, у порівнянні з K_{24} , знизилася більш ніж на три порядки. Так, в K_{24} для *Escherichia coli* кількість життєздатних клітин дорівнювала показнику ($2,9 \times 10^5$) КУО/см², логарифмічна величина цього показника становила 5,46. Для дослідного D_{24} – $\log_{10} 200 = 2,30$. Відповідно, показник зниження рівня життєздатності бактерій ($K_{24} - D_{24}$) = 3,16, коефіцієнт редукції $R \geq 99,9\%$. Для інших тестових бактеріальних культур, а саме: *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Staphylococcus aureus, *Listeria monocytogenes* показники зниження рівня життєздатності бактерій – 3,24; 3,14; 3,14; 3,14, відповідно, що більше ≥ 3 , $R \geq 99,9\%$. Показник зниження рівня життєздатності бактеріальних клітин ≥ 3 вказував на виражені антибактеріальні властивості фарби водоемульсійної «Снежка Платиніум Кітчен-Бас» до тестових штамів культур: *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* (табл. 4).

Таблиця 4

Показники антибактеріальної активності фарби водоемульсійної «Снежка Платиніум Кітчен-Бас» до грам позитивних та грам негативних бактерій

N п/п	Культури бактеріальних клітин	K ₀ (абс.зн., log ₁₀ X) (КУО/см ²)	K ₂₄ (абс.зн., log ₁₀ X) (КУО/см ²)	D ₂₄ (абс.зн., log ₁₀ X) (КУО/см ²)	Коефіцієнт редукції (%)	Антибактеріальна активність
1	2	3	4	5	6	7
1	<i>Escherichia coli</i> B-906 ATCC 25922	$5,7 \times 10^5$ (5,76)	$2,9 \times 10^5$ (5,46)	$2,0 \times 10^2$ (2,30)	3,16 $\geq 99,9\%$	виражена
2	<i>Salmonella typhimurium</i> ГІСК 144	$6,0 \times 10^5$ (5,83)	$3,3 \times 10^5$ (5,52)	$1,9 \times 10^2$ (2,28)	3,24 $\geq 99,9\%$	виражена
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> B-900 ATCC 9027	$5,9 \times 10^5$ (5,81)	$3,3 \times 10^5$ (5,52)	$2,4 \times 10^2$ (2,38)	3,14 $\geq 99,9\%$	виражена
4	<i>Staphylococcus aureus</i> B-904 ATCC 25923	$5,5,0 \times 10^5$ (5,78)	$3,0 \times 10^5$ (5,48)	$2,2 \times 10^2$ (2,34)	3,14 $\geq 99,9\%$	виражена
5	<i>Listeria monocytogenes</i> ГІСК 059024	$6,2 \times 10^5$ (5,84)	$2,8 \times 10^5$ (5,45)	$2,1 \times 10^2$ (2,32)	3,13 $\geq 99,9\%$	виражена

Висновки та перспективи. Фарба водоемульсійна латексна з додаванням силікону та частинок срібла «Снежка Платиніум Кітчен-Бас» запобігає поверхневому мікробному забрудненню, володіє вираженою антибактеріальною активністю до грампозитивних та грамнегативних бактерій: *Staphylococcus aureus* B-904 = ATCC 25923, *Listeria monocytogenes* ГІСК 059024, *Escherichia coli* B-906 = ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ГІСК 144, *Pseudomonas aeruginosa* B-900 = ATCC 9027 з показником зниження рівня життєздатності бактерій ≥ 3 , коефіцієнтом редукції $\geq 99,9\%$.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Farsinia Fatemeh, Goharshadi E., Ramezani N., Sangatash M.M., Moghayed M. Antimicrobial waterborne acrylic paint by the additive of graphene nanosheets/silver nanocomposite. *Materials Chemistry and Physics*. 2023 March; 297 (1): 127355. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.127355>
2. Fernández Tornero AC, García Blasco M, Chiquirín Azqueta M, Fernández Acevedo C, Salazar Castro C, Ramos López S. Antimicrobial ecological waterborne paint based on novel hybrid nanoparticles of zinc oxide partially coated with silver. *Progress in Organic Coatings*. 2018 August; 121: 130–41. URL: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2018.04.018>
3. Sonali Gupta, Puttaiahgowda Yashoda, Akshatha Nagaraja, Manohar Jalageri. Antimicrobial polymeric paints: An up to date review. *Polymers for Advanced Technologies*. 2021; 1–21. DOI:10.1002/pat.5485
4. Караваєв Т.А. Водно-дисперсійні фарби: товарознавча оцінка : монографія. Київ : Київ. нац. торг.-екон. ун-т. 2015. 288.
5. Юридичний інтернет ресурс. Протокол. Водоемульсійні фарби: переваги та недоліки. URL: <https://protocol.ua/ru/vodoemulsyn-farbi-perevagi-ta-nedolki>
6. Бізнес новини. Переваги водоемульсійних фарб для інтер'єрів ТМ Sniezka. URL: <https://www.4594.com.ua/list/193490>
7. Standart International. ISO 22196:2011(E). Measurement of antibacterial activity on plastics and other non-porous surfaces. 2011.
8. Державний Стандарт України. ДСТУ ISO 1513:2014. Фарби та лаки. Перевіряння та готування проб для випробування (ISO 1513:2010, IDT) [Чинний від 2015–01–01]. Київ; 2015. 12 с.
9. Державний Стандарт України. ДСТУ ISO 3270:2019 Фарби, лаки і сировина для них. Значення температури і вологості для кондиціонування та дослідження (ISO 3270:1984, IDT) [Чинний від 2020–10–01]. Київ; 2020. 12 с.

REFERENCES:

1. Farsinia Fatemeh, Goharshadi E., Ramezani N., Sangatash M.M., Moghayed M. Antimicrobial waterborne acrylic paint by the additive of graphene nanosheets/silver nanocomposite. *Materials Chemistry and Physics*. 2023 March; 297 (1): 127355. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.127355>
2. Fernández Tornero A.C., García Blasco M., Chiquirín Azqueta M., Fernández Acevedo C., Salazar Castro C., Ramos López S. Antimicrobial ecological waterborne paint based on novel hybrid nanoparticles of zinc oxide partially coated with silver. *Progress in Organic Coatings*. 2018 August; 121: 130–41. URL: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2018.04.018>

3. Sonali Gupta, Puttaiahgowda Yashoda, Akshatha Nagaraja, Manohar Jalageri. Antimicrobial polymeric paints: An up-to-date review. *Polymers for Advanced Technologies*. 2021: 1–21. DOI:10.1002/pat.5485
4. Karavaiev T.A. Vodo-dyspersiini farby: tovaroznavcha otsinka [Water-dispersion paints: commodity assessment]. Kyiv: Kyivskyy natsionalnyi torhovelnno-ekonomichnyi universytet, 2015 (in Ukrainian).
5. Yurydychnyi internet resurs. Protokol. Vodoemulsiini farby: perevahy ta nedoliky [Internet]. URL: <https://protocol.ua/ru/vodoemulsyn-farbi-perevagi-ta-nedolki> (in Ukrainian).
6. Biznes novyny. Perevahy vodoemulsiinykh farb dlia interieriv TM Sniezka. URL: <https://www.4594.com.ua/list/193490> (in Ukrainian).
7. Standart International. ISO 22196:2011(E). Measurement of antibacterial activity on plastics and other non-porous surfaces. 2011.
8. *Paints and varnishes. Inspection and preparation of samples for testing*. DSTU ISO 1513:2014 from 01th January 2015. Kyiv: Derzhstandart Ukraine, 2014 (in Ukrainian).
9. *Paints, varnishes and raw materials for them. The value of temperature and humidity for conditioning and research* () DSTU ISO 3270:2019 from 01th October 2020. Kyiv: Derzhstandart Ukraine, 2019 (in Ukrainian).

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF WATER-EMULSION COATING “SNOWE PLATINUM KITCHEN-BAS” AGAINST GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE BACTERIA

Platonova I.L., Syrota H.I., Patko I.M.

Abstract. *The study of the antibacterial activity of the water-based paint “Snow White Platinum Kitchen-Bass” was carried out in accordance with ISO 22196:2011(E). The test used museum strains of gram-negative (*Escherichia coli* B-906 = ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* GISK 144, *Pseudomonas aeruginosa* B-900 = ATCC 9027) and gram-positive (*Staphylococcus aureus* B-904 = ATCC 25923, *Listeria monocytogenes* GISK 05902) bacteria. The basis for the paint was fragments of ceramic tiles.*

It was established that “Snezhka Platinum Kitchen-Bass” is capable of neutralizing the viability of gram-positive and gram-negative bacteria on a film coating by more than three orders of magnitude (≥ 3), which corresponds to a reduction factor of $\geq 99.9\%$.

Water-emulsion latex paint with the addition of silicone and silver particles “Snowflake Platinum Kitchen-Bass” prevents surface microbial contamination, has pronounced antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria

Key words: *water-based paints, “Snezhka”, gram-positive, gram-negative bacteria, antibacterial activity.*

Платонова І.І. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3171-5706>,
+38(097)8695614, Platonova_IL@ukr.net
Яськів Г.І. ORCID: <https://orcid.org/0000-00027910-3525>

ІНФІКУВАННЯ РАН В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ ПРИ ВІДКРИТИХ ТА МАЛОІНВАЗИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ

Тимчук І.В., Бурова Л.М., Панас М.А., Король Я.А., Корнійчук О.П.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

Анотація. Одними із найпоширеніших ускладнень пацієнтів у після-операційному періоді залишається інфікування ран, що спричиняють ускладнення перебігу захворювання та залишаються гострою проблемою охорони здоров'я. Мета дослідження полягала у встановленні частоти інфікування ран при відкритих та малоінвазивних оперативних втручаннях, встановленні видового спектру та антибіотикочутливості виділених мікроорганізмів. Частота інфікування ран після відкритого хірургічного втручання була на 25 % вища ніж після лапароскопічного втручання. Тому, при можливості необхідно надавати перевагу саме лапароскопічним операціям.

Виділені 2 штами *K. pneumoniae* та 3 штами *P. aeruginosa*, відповідно до критеріїв, що визначають ППМД, були саме госпітальними штамами, мали резистентність практично до усіх антибіотиків, що рекомендовані для тестування керівництвом EUCAST. Проте, до препарату «Колістин» чутливими виявилися усі виділені ізоляти. Найбільшу активність виявили ізоляти *S. aureus*, *S. epidermidis* до амоксицивалу – 89 % штамів.

Для запобігання розвитку інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги необхідно суворо дотримуватись правил дезінфекції хірургічних відділень та проводити щомісячний мікробіологічний моніторинг за станом мікробіоти у відділенні.

Ключові слова: інфекції пов'язані з наданням медичної допомоги; інфікування ран, абдомінальна хірургія, малоінвазивні втручання.

Вступ. Одними із найпоширеніших ускладнень пацієнтів у після-операційному періоді залишається інфікування ран, що спричиняють ускладнення перебігу захворювання та залишаються гострою проблемою охорони здоров'я. Згідно даних досліджень, які проводились у різних країнах, інфекція ран абдомінальної хірургії є однією із найчастіших післяопераційних ускладнень. За даними ВООЗ її відсоток становить від 16 до 30 без тенденції зниження [1, 2]. Висока частота розвитку гнійно-запальних та післяопераційних ускладнень спричиняє ускладнення у діагностиці та профілактиці клінічної хірургії. Ускладнення при

лікуванні хворих з інфекцією ран при хірургічних втручаннях зумовлені: підвищенням частоти висівання мікробних асоціацій, зростанням полірезистентності мікрофлори до антибактеріальних препаратів, зниженням реактивності організму із ослабленням захисних реакцій на інфекцію. Все це свідчить про необхідність вивчення методів діагностики інфекцій ран абдомінальної хірургії з врахуванням сучасних наукових досягнень. Інфекції в хірургічних стаціонарах, які надають допомогу, можуть бути спричиненими інфекціями нозокоміального походження. Їхня етіологія зазвичай полімікробна, з участю грамнегативних і грампозитивних анаеробних і аеробних мікроорганізмів [3]. За даними звітів Національної системи спостереження за нозокоміальними інфекціями (CDC's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS), США, інфекції ділянки оперативного втручання займають третє місце серед нозокоміальних інфекцій (НІ) і становлять від 14 до 16 % усіх НІ серед госпіталізованих пацієнтів [4, 5]. Частота НІ по відношенню до операційної ділянки, а також залучення навколишніх факторів та їх антибіотикорезистентність недостатньо вивчено. Зокрема, мікробіологічні результати можуть значно відрізнятися між різними закладами охорони здоров'я та навіть між різними палатами одного закладу (наприклад, загальна хірургічна палата проти палати відділення інтенсивної терапії для оптимального догляду за хірургічними пацієнтами) [6, 7].

Мікробіологічна діагностика відіграє ключову роль у наданні інформації щодо інфекцій ран при хірургічних втручаннях, особливо при вторинному інфікуванні, коли може йти мова про ПІНМД. Основні патогени або групи мікроорганізмів, які виявляються у процесі мікробіологічної діагностики (з наданням антибіограм, якщо це необхідно), є такими: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, β -гемолітичний стрептокок, пігментовані грамнегативні анаероби (*Prevotella* та *Porphyromonas spp.*) непігментовані грамнегативні анаероби (в основному *Bacteroides*, *Prevotella* та *Fusobacterium spp.*), *Peptostreptococcus spp.*, та *Clostridium spp.* [8].

Фактичними етіологічними агентами, інфікованих ран при хірургічних втручаннях, являються види бактерій, які залежать від вірулентності, відносної чисельності та вибіркового факторів, таких як середовище рани та антибіотики. Бактеріальна флора відкритої рани рідко буває статичною, зазвичай змінюється, в ранах з'являються нові мікроорганізми, а старі можуть не виявлятися [9, 10]. Вплив окремих видів мікроорганізмів на загоєння ран широко вивчено, в основному інфікування носить полімікробний характер із залученням як аеробів, так і анаеробів. Ці збудники викликають уповільнення фізіологічного процесу загоєння на тлі розвитку інфекції [11].

Мета дослідження. Вивчення ролі анаеробів та аеробів при інфікованих ранах для визначення оптимальної антимікробної терапії.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні брали участь 40 пацієнтів, яким було проведено хірургічне втручання. Було відібрано матеріал з ран 20 пацієнтів після лапароскопічних втручань та 20 пацієнтів після відкритого оперативного втручання. Збір здійснювали стерильними тампонами із транспортним поживним середовищем. Матеріал засівали на кров'яний агар, середовище Ендо, CHROMID® P. aeruginosa Agar, МПА та інкубували при температурі 37 °С упродовж 24 год. Біохімічну ідентифікацію проводили за допомогою тест-систем “Enterotest 24” та “Nefermtest 24» (Lachema, Чехія). Дослідження чутливості до протимікробних препаратів визначали методом Кірбі-Баурата визначенням МІК за допомогою мікророзведень у бульйоні згідно рекомендацій EUCAST 2023 [12].

Статистичний аналіз було проведено за допомогою програмного забезпечення Excel.

Результати та їх обговорення. Частота інфікування рани при відкритих втручаннях становила 45 % (9 пацієнтів), з них у 20 % (4 пацієнти) рівень інфікування рани не перевищував

10^{-5} на 1 г тканини, у 25 % (5 пацієнтів) рівень інфікування становив більш, як 10^{-6} на 1 г тканини. Частота інфікування ран при лапароскопічних втручаннях становила 20 % (4 пацієнти), в тому числі у 15 % (3 пацієнти) рани були частково забруднені та у 5 % (1 пацієнт) сильно забруднені. Видовий спектр виділених мікроорганізмів був представлений *Staphylococcus aureus* (14,28 %), *Staphylococcus epidermidis* (35,7 %), *Escherichia coli* (42,86 %), *Klebsiella spp.* (21,42 %), *Acinetobacter baumannii* (14,28 %), *Pseudomonas aeruginosa* (35,7 %), *Candida albicans* (7,4 %) у монокультури, так і у асоціаціях мікроорганізмів (таблиця 1).

Таблиця 1

Видовий спектр мікробіоти інфікованих ран

	Монокультура (у %)	Асоціації (у %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9,0	6,28
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24,0	26,0
<i>Escherichia coli</i>	12,0	14,86
<i>Klebsiella spp.</i>	21,42	18,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8,28	6,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25,3	26,0
<i>Candida albicans</i>	0	2,86

Визначаючи чутливість ізолятів до протимікробних препаратів ми керувались документом Європейського комітету (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST). Основу лікування гнійно-запальних захворювань, спричинених представниками родини *Enterobacteriaceae*, складають беталактамі антибіотики. Однак для цих мікроорганізмів характерне широке розповсюдження стійкості, спричиненої з продукцією різноманітних β -лактамаз (плазмідних широкого та розширеного спектрів, а також хромосомних). Препаратами, альтернативними беталактамам, є аміноглікозиди та фторхінолони. У випадку важких, а також інфекцій нозокоміального походження, застосовують карбапенемні препарати, уреїдопеніциліни, комбіновані препарати. Представники родини *Enterobacteriaceae*, на противагу псевдомонадам, практично однаковою мірою чутливі до всіх цефалоспоринів III покоління, спостерігається також й виражена перехресна резистентність між окремими представниками цієї групи антибіотиків. Водночас на практиці зустрічаються ситуації, коли при використанні існуючих критеріїв мікроорганізм слід оцінювати як чутливий до одних із цефалоспоринів III покоління, але стійкими до інших. Неспівпадіння результатів оцінки резистентності мікроорганізмів до окремих цефалоспоринів III покоління може бути пов'язана з різною відмінністю в чутливості цих антибіотиків до гідролізу беталактамазами розширеного спектру (БЛРС). Частіше всього продукція БЛРС відмічається серед мікроорганізмів роду *Klebsiella* та *E.coli*, але зустрічається і в інших представників родини *Enterobacteriaceae*. Встановлено, що при інфекціях, викликаних мікроорганізмами, продукуючими БЛРС всі цефалоспорини I–IV поколінь можуть бути клінічно неефективні. При інтерпретації результатів оцінки чутливості до аміноглікозидів слід орієнтуватись на широкий субстратний профіль аміноглікозидмодифікуючих ферментів, можливість продукції мікроорганізмами родини *Enterobacteriaceae* одночасно декількох ензимів, що часто приводить до перехресної резистентності між окремими препаратами.

Для оцінки антибіотикочутливості *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*, керуючись документом EUCAST, ми використовували препарати, які відмічають найбільш природну активність. При цьому враховували очікувану стійкість синьої палички до гентаміцину. На відміну від ентеробактерій, мікроорганізми вказаної групи, суттєво різняться по рівню чутливості до окремих цефалоспоринів III покоління. Враховували чутливість до поліміксину. Слід зауважити, що «неферментуючі» мікроорганізми не можна розглядати, як єдину групу з точки зору природної чутливості до антибіотиків.

Препаратами вибору для лікування *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* є беталактамні антибіотики. Стійкість стафілококів до даних препаратів пов'язана з продукцією β -лактамаз або з наявністю додаткового пеніцилінзв'язуючого білка–ПСБ2а. Можливий частковий гідроліз цефалоспоринові I покоління. Також при дослідженнях враховували природну чутливість до аміноглікозидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів, глікопептидів, рифампіцину тощо.

При оцінці наших досліджень встановлено: один ізолят *K. pneumoniae* виявив чутливість до амікацину та іміпенему; серед ізолятів *P. aeruginosa* виявили чутливість до піперацилін-тазобактаму (60 % виділених штамів) та незначну чутливість до іміпенему та цефтазидиму – 20 % ізолятів; помірну чутливість синьої паличка проявила до амікацину – 40 % виділених ізолятів та тікарцилін-клавуланату – 20 % відповідно, що дає змогу підвищити ефективність протимікробного лікування шляхом збільшення дозування препарату; до препарату «Колістин» чутливими виявилися усі виділені ізоляти (100 %).

Чутливість грамположитивних ізолятів *S. aureus*, *S. epidermidis* виявилася наступною: найбільшу активність виявили до синтетичного пеніциліну, захищеного клавулановою кислотою (амоксикілін + клавуланова кислота) – 89 % ізолятів. Як і очікувалось, малочутливими виявилися ізоляти до напівсинтетичних антибіотиків пеніцилінового ряду (піперациліну, амоксициліну, ампіциліну) – менше 50 %, що пов'язано з продукцією β -лактамаз. Чутливість до ванкомицину становила 56 % ізольованих штамів.

Відтак, клініцисти все частіше використовують поліміксини, як засоби останньої інстанції для мультирезистентних грамнегативних патогенів таких як *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae* [1, 2] та амоксиклав для *S. aureus*, *S. epidermidis*.

Висновки та перспективи. Частота інфікування ран після відкритого хірургічного втручання була на 25 % вища, ніж після лапароскопічного втручання. Тому, при можливості необхідно надавати перевагу саме лапароскопічним операціям.

Виділені 2 штами *K. pneumoniae* та 3 штами *P. aeruginosa*, відповідно до критеріїв, що визначають ІПНМД, були саме госпітальними штамми, мали резистентність практично до усіх антибіотиків, що рекомендовані для тестування керівництвом EUCAST. Проте, до препарату «Колістин» чутливими виявилися усі виділені ізоляти.

Важливим є проведення антибіотикопрофілактики, загальний принцип якої – введення антибіотика до операції (або на операційному столі) і протягом 6–48 год після неї. Для запобігання розвитку інфекцій, пов'язаних

з наданням медичної допомоги необхідно суворо дотримуватись правил дезінфекції хірургічних відділень та проводити щомісячний мікробіологічний моніторинг за станом мікробіоти у відділенні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Салманов А.Г. Визначення рівня розповсюдження інфекцій в області хірургічних втручань із використанням стандартних критеріїв захворювань. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можасєва*. 2007. Т. 8, № 4. С. 49–51.
2. Циганенко А.Я., Коваленко Н.І., Габишева Л.С., Косілова О.Ю. Етіологічна роль умовно-патогенних мікроорганізмів при інтраабдомінальних інфекціях. *Медицина сьогодні і завтра*. 2012. Т. 54, № 1. С. 6–10.
3. Jannasch O., Kelch B., Adolf D. et al. Nosocomial Infections and Microbiologic Spectrum after Major Elective Surgery of the Pancreas, Liver, Stomach, and Esophagus. *Surgical infections*. 2015. Vol. 16, № 3. P. 338–345.
4. Міщук В.Р., Борова О.Є. Прогнозування та профілактика післяопераційних гнійно-септичних ускладнень. *Сучасна педіатрія*. 2009. Т. 3, № 25. С. 59–63.
5. Eckmann C. et al. Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Intra-abdominal infections. *GMS Infection Diseases*. 2020 Mar 26.
6. Khilnani G.C. et al. Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 23, № 1. P. 1–63.
7. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev*. 2001. P. 244–269.
8. Aminul, P., Anwar, S., Molla, M.M. A., & Miah, M.R. A. Evaluation of antibiotic resistance patterns in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Bangladesh. *Biosafety and Health*. 2021. Vol. 3, № 6. P. 301–306.
9. Bessa L.J., Fazii P., DiGiulio M., Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *Int Wound J*. 2015. Vol. 12. P. 47–52.
10. Santosh S. et al. Surgical infections: a microbiological study. *Braz J Infect Dis*. Vol. № 8 Apr 2004
11. Документи Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST). URL: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/antimikrobn-rezistentnist/normativna-dokumentaciya>.

REFERENCES:

1. Salmanov A.H. Vyznachennia rivnia rozpovsiudzhennia infektsii v oblasti khirurhichnykh vtruchan iz vykorystanniam standartnykh kryteriiv zakhvoriuvan. *Ukrainskyi zhurnal ekstremalnoi medytsyny imeni H.O. Mozhaieva*. 2007. T. 8, № 4. S. 49–51.
2. Tsyhanenko A.Ia., Kovalenko N.I., Habysheva L.S., Kosilova O.Iu. Etiolohichna rol umovno-patohennykh mikroorhanizmiv pry intraabdominalnykh infektsiiakh. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2012. T. 54, № 1. S. 6–10.
3. Jannasch O., Kelch B., Adolf D. et al. Nosocomial Infections and Microbiologic Spectrum after Major Elective Surgery of the Pancreas, Liver, Stomach, and Esophagus. *Surgical infections*. 2015. Vol. 16, № 3. P. 338–345.
4. Mishchuk V.R., Borova O.Ie. Prohnozuvannia ta profilaktyka pisliaoperatsiinykh hniino-septychnykh uskladnen. *Suchasna pediatriia*. 2009. T. 3, № 25. S. 59–63.
5. Eckmann C. et al. Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Intra-abdominal infections. *GMS Infection Diseases*. 2020 Mar 26.
6. Khilnani G.C. et al. Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 23, № 1. P. 1–63.
7. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol. Rev*. 2001. P. 244–269.
8. Aminul P., Anwar S., Molla M.M.A., Miah M.R. A. Evaluation of antibiotic resistance patterns in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Bangladesh. *Biosafety and Health*. 2021. Vol. 3, № 6. P. 301–306.
9. Bessa L.J., Fazii P., DiGiulio M., Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *Int Wound J*. 2015. Vol. 12. P. 47–52.
10. Santosh S. et al. Surgical infections: a microbiological study. *Braz J. Infect Dis*. Vol. 8. Apr 2004.
11. Dokumenty Yevropeiskoho komitetu z vyznachennia chutlyvosti do antymikrobnnykh preparativ (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/antimikrobna-rezistentnist/normativna-dokumentaciya>.

INFECTION OF WOUNDS IN ABDOMINAL SURGERY WITH OPEN AND MINIMALLY INVASIVE OPERATIONAL INTERVENTIONS

Tymchuk I., Burova L., Panas M., Korol Y., Korniychuk O.

Abstract. One of the most common complications of patients in the postoperative period remains infection of wounds, which cause complications of the course of the

disease and remain an acute health care problem. The purpose of the study was to establish the frequency of wound infection during open and minimally invasive surgical interventions, to establish the species spectrum and antibiotic sensitivity of the isolated microorganisms. The frequency of wound infection after open surgery was 25 % higher than after laparoscopic surgery. Therefore, if possible, it is necessary to give preference to laparoscopic operations.

The isolated 2 strains of *K. pneumoniae* and 3 strains of *P. aeruginosa*, in accordance with the criteria defining HAIs, were precisely hospital strains, had resistance to almost all antibiotics recommended for testing by the EUCAST guidelines. However, all isolated isolates were sensitive to the drug “Colistin”. The most active isolates of *S. aureus* and *S. epidermidis* showed the highest activity against amoxiclav – 89 % of the strains.

To prevent the development of infections associated with the provision of medical care, it is necessary to strictly follow the rules of disinfection of surgical departments and conduct monthly microbiological monitoring of the state of microbiota in the department.

Key words: healthcare-associated infections; wound infection, abdominal surgery, minimally invasive interventions.

Дане дослідження було профінансоване Міністерством Охорони Здоров'я України [грант номер: 0123U100153]

Funding: This work was supported by the Ministry of Health of Ukraine [grant number: 0123U100153]

Тимчук І.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9290-2954>,
+38(067)1910117, hometira@ukr.net

Бурова Л.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0832-729X>

Панас М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3302-6974>

Король Я.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-3035>

Корнійчук О.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-0525>

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИПЕДИКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Чіпак Н.І., Генік І.Д., Ключенко М.М.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

Анотація. Протипедикульозні засоби, які реалізуються в Україні, мають 100 % інсектицидну дію, овицидна дія спостерігається лише при троекратному застосуванні. Для лікування педикульозу доцільно застосовувати зареєстровані медичні препарати.

Ключові слова: воші *Pediculus humanus*, педикульоз.

Вступ. Педикульоз залишається одним із найпоширеніших паразитарних захворювань і, не зважаючи на прогрес цивілізації, все ще становить значну санітарно-епідеміологічну та соціальну проблему [1–8]. У відповідності до сучасних уявлень критерієм наявності педикульозу є виявлення у ураженої особи вошами на одній з стадій їх розвитку – яйце («гнида»), личинка або імаго.

Для лікування педикульозу у людини використовують різні форми протипедикульозних засобів, які містять одну або декілька активно діючих речовин (АДР): шампуні, лосьйони, емульсії, мазі, спреї та інші [9–11]. В літературі описано випадки, які пов'язані з різними причинами (зниження біологічної активності АДР, її недостатня кількість, невідповідність рН АДР та інших компонентів засобу та інші), спостерігається зниження біологічної активності протипедикульозних засобів [10, 12–15]. Це проявляється у загибелі менше 100 % піддослідних тест-інсектів, а з оброблених яєць вошей спостерігається вихід живих личинок. Є необхідність біологічного та токсикологічного контролю якості протипедикульозних засобів, які використовуються в практичних умовах при санітарній обробці та реалізуються населенню через аптечну мережу в Україні.

Мета дослідження. Дослідження інсектицидної і овоцидної дії протипедикульозних засобів, які наявні в аптечній та торговій мережах в Україні.

Матеріали та методи досліджень

1. Опис тест-інсектів

Тест-інсект – лабораторна популяція *Pediculus humanus humanus*, що культивується в лабораторії природно-вогнищевих трансмісивних інфекцій НДІЕГ ЛНМУ ім. Данила Галицького понад 70 років, не мала жодного прямого контакту з будь-якими інсектицидними засобами і має високу чутливість до них. Всі дослідження проводились згідно із «Методичними вказівками з уніфікованих методів проведення біологічного контролю якості антипедикульозних засобів» [16].

При дослідженні інсектицидної активності в кожній повторності використано по 50 екземплярів 19-денних імаго, окремо самиць та самців, в двох повторностях. Овіцидну дію досліджували на яйцях вошей, відкладених самицями з маточного поголів'я протягом 14 діб, в двох повторностях, не менше як на 100 яйцях в одній повторності. Всього на дослідження використано 2200 імаго вошей, 8200 яєць вошей маточного поголів'я. Всього було досліджено 10 протипедикульозних засобів (засоби 1–10), які були рандомно придбані в аптечній мережі або отримані безоплатно від гуманітарних організацій. Засоби були у формі: шампунів, лосьонів, кремів та спрею. Контрольна група – це маточне поголів'я і яйця вошей, які не піддавались обробці. Було проведено сумарно – чотири дослідження: однократна, двохкратна через дві, двохкратна через три доби, троекратна через дві доби обробка відповідними засобами.

Результати та їх обговорення. Дослідження показали, 100 % інсектицидну дію всіх засобів. Овіцидна дія була негативна у всіх випадках при однократному застосуванні (таблиця 1, таблиця 2, рисунок 1, рисунок 2).

Середня максимальна кількість личинок, при однократному застосуванні, становила 3,4 живих личинок і спостерігалась на 7 добу дослідження (табл. 1), середня кількість живих личинок становила 16,8 % за період 14 діб (табл. 2). На 3–4 добу дослідження в піддослідних групах не було жодної живої личинки, але спостерігалась наявність живих гнид, що дає підставу для розвитку зрілих форм та подальших досліджень, а саме застосування засобу дво- або троекратно.

Після застосування засобів із інтервалом дві доби, троекратно, живих личинок не виявлено – овіцидна дія спостерігалась в повній мірі.

Після двократного застосування із інтервалом дві або три доби овіцидна дія була значно вища і живих личинок менше (табл. 3, табл. 4, рис. 2).

Таблиця 1

Репродуктивність яєць вошей про однократному застосуванні засобу

Засоби	Доба											
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
контроль	3	6	7	8	12	10	11	9	7	4	2	0
1	0	0	2	5	6	6	3	2	1	0	0	0
2	0	0	1	2	4	3	3	3	2	1	0	0
3	0	0	0	1	1	2	1	2	1	1	0	0
4	0	0	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0
5	0	0	1	1	2	2	2	2	2	1	0	0
6	0	0	0	3	4	4	4	4	3	2	0	0
7	0	0	2	2	5	3	1	1	1	0	0	0
8	0	0	1	3	5	6	4	3	2	1	0	0
9	0	0	0	3	3	2	2	2	0	0	0	0
10	0	0	1	1	2	2	1	1	1	1	1	0
Середнє значення	0	0	1,1	2,4	3,4	3,2	2,3	2,1	1,4	0,8	0,1	0

Таблиця 2

Життєздатність яєць вошей після однократного застосування засобів

Засіб	Життєздатність, %	
	Вижили	Загинули
Контроль	79	21
1	25	75
2	19	81
3	9	91
4	15	85
5	13	87
6	24	76
7	15	85
8	25	75
9	12	88
10	11	89
Середнє значення	16,8	83,2

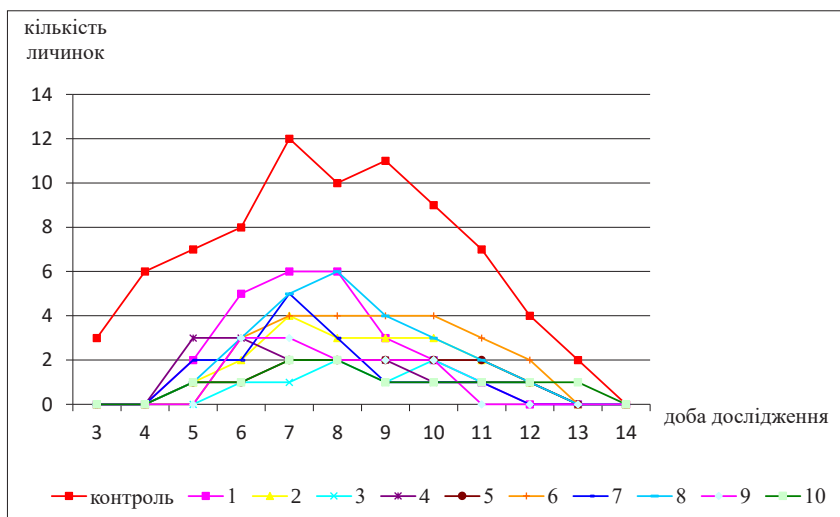


Рис. 1. Репродуктивність яєць вошей про однократному застосуванні засобу

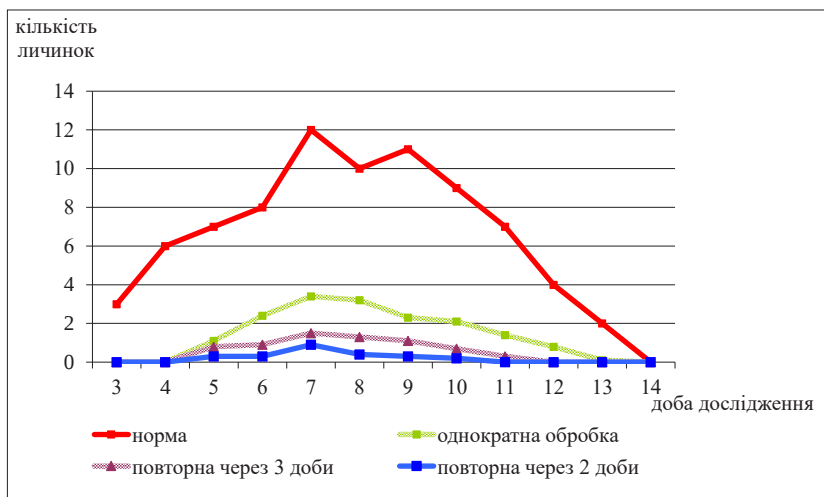


Рис. 2. Репродуктивність яєць вошей при двократному застосуванні засобу

Таблиця 3

Репродуктивність яєць вошей при двократному застосуванні засобу

Група	Доба												
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
контроль	3	6	7	8	12	10	11	9	7	4	2	0	
однократна обробка	0	0	1,1	2,4	3,4	3,2	2,3	2,1	1,4	0,8	0,1	0	
повторна через 2 доби	0	0	0,3	0,3	0,9	0,4	0,3	0,2	0	0	0	0	
повторна через 3 доби	0	0	0,8	0,9	1,5	1,3	1,1	0,7	0,3	0	0	0	

Таблиця 4

Життєздатність яєць вошей після застосування засобів

Група	Життєздатність, %	
	Вижили	Загинули
норма	79	21
обробка	16,8	83,2
повторна через 3 доби	6,6	93,4
повторна через 2 доби	2,4	97,6
трьократна обробка	0	100

При повторній обробці кількість личинок суттєво знизилась, в 7 раз, через 2 доби. Повторна обробка яку проводили через три доби, кількість личинок зменшувалась лише в 2,5 рази, або була відсутня при трьократній обробці, це може свідчити про недостатню активність певних активних інгредієнтів, а в подальшому про набуту резистентність до цих засобів. Всі наявні протипедикульозні засоби, які розповсюджуються через аптечну мережу в Україні, є БАДами (біологічно-активні добавки) або косметичними засобами, і не проходять перевірку, як медичні препарати, для лікування педикульозу, як інфекційного захворювання, відповідно не перевіряється активність діючих інгредієнтів цих засобів при їх реєстрації.

Висновки та перспективи. Всі досліджені протипедикульозні засоби мають 100 % інсектицидну дію. Овіцидна дія засобів спостерігається лише при трьократному застосуванні, що створює негативний вплив на волоссяний покрив та шкіру голови, оскільки для отримання бажаного ефекту потрібно використовувати засоби кратну кількість разів.

При багаторазовому використанні одного і того ж засобу – може спостерігатись набута резистентність та інші негативні впливи на шкіру голови. Для лікування педикульозу доцільно застосовувати зареєстровані медичні препарати.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Apet R., Prakash L., Shewale K.H., Jawade S., Dhamecha R. Treatment Modalities of Pediculosis Capitis: A Narrative Review. *Cureus*. 11 Sep. 2023. Vol. 15 (9). e45028. DOI: 10.7759/cureus.45028. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37829988/>
2. Bragg B.N., Wills C. Pediculosis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 14 Mar. 2023 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262055/>
3. Morales-Suarez-Varela M., Álvarez-Fernández B.E., Peraita-Costa I., Llopis-Morales A., Valero M.A. Pediculosis humanus capitis in 6–7 years old schoolchildren in Valencia, Spain. *Central European journal of public health*. Jun 2023. Vol. 31 (2). P. 144–150. DOI: 10.21101/cejph.a7640. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37451249/>
4. Valero M.A., Haidamak J., Santos T.C.O, Prüss I.C., Bisson A., Santosdo Rosário C., Fantozzi M.C., Morales-Suárez-Varela M., Klisiowicz D.R. Pediculosis capitis risk factors in schoolchildren: hair thickness and hair length. *Acta Tropica*. 14 Nov. 2023. Vol. 249. 107075. DOI: 10.1016/j.actatropica.2023.107075 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37967666/>
5. Ouarti B., Mbogning Fonkou D.M., Houhamdi L., Mediannikov O., Parola P. Lice and lice-borne diseases in humans in Africa: A narrative review. *Acta Tropica*. January 2023. Vol. 237. 106709. DOI: 10.1016/j.actatropica.2022.106709. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36198330/>
6. Kitvatanachai S., Kritsiriwutthinan K., Taylor A., Rhongbutsri P. Head Lice Infestation in Pre-High School Girls, Lak Hok Suburban Area, Pathum Thani Province, in Central Thailand. *Journal of Parasitology Research*. 24 January 2023. Vol. 2023. 8420859. 8 p. DOI: 10.1155/2023/8420859. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36733373/>
7. Özden Ö., Timur İ., Açma H.E., Şimşekli D., Gülerman B., Kurt Ö. Assessment of the Prevalence of Head Lice Infestation and Parents' Attitudes Towards Its Management: A School-based Epidemiological Study in İstanbul. Türkiye. *Türkiye parazitolojii dergisi*. 2023. Vol. 47 (2). P. 112–116. DOI: 10.4274/tpd.galenos.2023.84803. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37249115/>
8. Ryoo S., Hong S., Chang T., Shin H., Park J.Y., Lee J., Nah E.H., Lee E.H., Jung B.K., Chai J.Y. Prevalence of head louse infestation among primary schoolchildren in the Republic of Korea: nationwide observation of trends in 2011–2019. *Parasites, hosts and diseases*. 22 Feb. 2023. Vol. 61 (1). P. 53–59. DOI: 10.3347/PHD.22134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37170464/>
9. Ghalandari N., Edalatkhah Tatafi A., Mohammadnezhad G., Nasimi M., Esmaily H. Comparing the efficacy of three methods of permethrin application

in pediculosis capitis: A randomized clinical trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*. Nov. 2023. Vol. 22 (11). P. 3065–3071. DOI: 10.1111/jocd.15817. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37218578/>

10. Shea L.A., Lourenço Freitas E., Nguyen T., Salawu D.W., Soquinase N. Over-the-counter *Pediculus humanus capitis* treatment: The nit comb is not appropriate for all hair types! *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*. Jan-Feb 2003. Vol. 63 (1). P. 46–49. DOI: 10.1016/j.japh.2022.09.005. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36241488/>

11. Yingklang M., Gordon C.N., Jaidee P.H., Thongpon P., Pinlaor S. Comparative efficacy of chemical and botanical pediculicides in Thailand and 4 % dimeticone against head louse, *Pediculus humanus capitis*. *Public Library of Science one*. 23 Jun. 2023. Vol. 18 (6): e0287616. DOI: 10.1371/journal.pone.0287616. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29411351/>

12. Mallick P.K., Sindhanía A., Gupta T., Singh D.P., Saini S., Singh O.P. First report of classical knockdown resistance (kdr) mutation, L1014F, in human head louse *Pediculus humanus capitis* (Phthiraptera: Anoplura). *Medical and veterinary entomologi*. Jun. 2023. Vol. 37 (2). P. 209–212. DOI: 10.1111/mve.12596. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35822871/>

13. Udonsan P., Aukkanimart R., Prathumtet J., Butnan S., Sriraj P. Ovicidal and Pediculicidal Activity of *Indigofera suffruticosa* Mill. Leaf Oil on *Pediculus humanus capitis* Egg to Adult Stages. *Acta parasitologic*. Dec 2023. Vol. 68 (4). P. 853–861. DOI: 10.1007/s11686-023-00716-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37828250/>

14. Burgess I.F. Head lice: an inexpensive bioassay for use as guidance for healthcare workers monitoring treatment failures for insecticide resistance (1994–1999). *Parasitology research*. Feb 2023. Vol. 122 (2). P. 425–433. DOI: 10.1007/s00436-022-07737-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36422709/>

15. Ghavami M.B., Panahi S., Nabati S.M., Ghanbari M., Taghiloo B. A comprehensive survey of permethrin resistance in human head louse populations from northwest Iran: ex vivo and molecular monitoring of knockdown resistance alleles. *Parasites & vectors*. 6 Feb. 2023. Vol. 16 (1). P. 57. DOI: 10.1186/s13071-023-05652-0. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36747269/>

16. Методичні вказівки з уніфікованих методів проведення біологічного контролю антипедикульозних засобів : методичні вказівки / Укл.: І.І. Курганова, М.Д. Климчук, А.М. Зарицкий. Київ, 2000. 17 с. (Затверджені Головним державним санітарним лікарем України № 5.09.19 – 604 від 09.08.2000.)

REFERENCES:

1. Apet R., Prakash L., Shewale K.H., Jawade S., Dhamecha R. Treatment Modalities of Pediculosis Capitis: A Narrative Review. *Cureus*. 2023 Sep 11;15 (9): e45028. DOI: 10.7759/cureus.45028. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37829988/>
2. Bragg B.N., Wills C. Pediculosis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2023 Mar 14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262055/>
3. Morales-Suarez-Varela M., Álvarez-Fernández B.E., Peraita-Costa I., Llopis-Morales A., Valero M.A. Pediculosis humanus capitis in 6–7 years old schoolchildren in Valencia, Spain. *Cent Eur J Public Health*. 2023 Jun; 31 (2): 144–150. DOI: 10.21101/cejph.a7640 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37451249/>
4. Valero M.A., Haidamak J., Santos T.C.O., Prüss I.C., Bisson A., Santosdo Rosário C., Fantozzi M.C., Morales-Suárez-Varela M., Klisiowicz D.R. Pediculosis capitis risk factors in schoolchildren: hair thickness and hair length. *Acta Trop*. 2023. Nov 14: 249: 107075. DOI: 10.1016/j.actatropica.2023.107075. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37967666/>
5. Ouarti B., Mbogning Fonkou D.M., Houhamdi L., Mediannikov O., Parola P. Lice and lice-borne diseases in humans in Africa: A narrative review. *Acta Trop*. 2023. Jan: 237: 106709. DOI: 10.1016/j.actatropica.2022.106709. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36198330/>
6. Kitvatanachai S., Kritsiriwutthinan K., Taylor A., Rhongbuttri P. Head Lice Infestation in Pre-High School Girls, Lak Hok Suburban Area, Pathum Thani Province, in Central Thailand. *J Parasitol Res*. 2023. Jan 24: 2023: 8420859. DOI: 10.1155/2023/8420859 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36733373/>
7. Özden Ö., Timur İ., Açma H.E., Şimşekli D., Gülerman B., Kurt Ö. Assessment of the Prevalence of Head Lice Infestation and Parents' Attitudes Towards Its Management: A School-based Epidemiological Study in İstanbul, Türkiye. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2023; 47(2): 112–6. DOI: 10.4274/tpd.galenos.2023.84803 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37249115/>
8. Ryoo S., Hong S., Chang T., Shin H., Park J.Y., Lee J., Nah E.H., Lee E.H., Jung B.K., Chai J.Y. Prevalence of head louse infestation among primary schoolchildren in the Republic of Korea: nationwide observation of trends in 2011–2019. *Parasites Hosts Dis*. 2023 Feb; 61(1): 53–59. DOI: 10.3347/PHD.22134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37170464/>
9. Ghalandari N, Edalatkhah Tatafi A, Mohammadnezhad G, Nasimi M, Esmaily H. Comparing the efficacy of three methods of permethrin application in pediculosis capitis: A randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol*.

2023 Nov; 22(11): 3065–3071. DOI: 10.1111/jocd.15817. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37218578/>

10. Shea L.A., Lourenço Freitas E., Nguyen T., Salawu D.W., Soquinase N. Over-the-counter *Pediculus humanus capitis* treatment: The nit comb is not appropriate for all hair types! *J Am Pharm Assoc.* 2023 Jan-Feb; 63 (1): 46–49. DOI: 10.1016/j.japh.2022.09.005 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36241488/>

11. Yingklang M., Gordon C.N., Jaidee P.H., Thongpon P., Pinlaor S. Comparative efficacy of chemical and botanical pediculicides in Thailand and 4 % dimeticone against head louse, *Pediculus humanus capitis*. *PLoS One.* 2023 Jun 23; 18(6): e0287616. DOI: 10.1371/journal.pone.0287616. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29411351/>

12. Mallick P.K., Sindhanía A., Gupta T., Singh D.P., Saini S., Singh O.P. First report of classical knockdown resistance (kdr) mutation, L1014F, in human head louse *Pediculus humanus capitis* (Phthiraptera: Anoplura). *Med Vet Entomol.* 2023 Jun; 37(2): 209–212. DOI: 10.1111/mve.12596. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35822871/>

13. Udonsan P., Aukkanimart R., Prathumtet J., Butnan S., Sriraj P. Ovicidal and Pediculicidal Activity of *Indigofera suffruticosa* Mill. Leaf Oil on *Pediculus humanus capitis* Egg to Adult Stages. *Acta Parasitol.* 2023 Dec; 68(4): 853–861. DOI: 10.1007/s11686-023-00716-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37828250/>

14. Burgess I.F. Head lice: an inexpensive bioassay for use as guidance for healthcare workers monitoring treatment failures for insecticide resistance (1994–1999). *Parasitol Res.* 2023 Feb; 122(2): 425–433. DOI: 10.1007/s00436-022-07737-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36422709/>

15. Ghavami M.B., Panahi S., Nabati S.M., Ghanbari M., Taghiloo B. A comprehensive survey of permethrin resistance in human head louse populations from northwest Iran: ex vivo and molecular monitoring of knockdown resistance alleles. *Parasit Vectors.* 2023 Feb 6; 16 (1) :57. DOI: 10.1186/s13071-023-05652-0. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36747269/>

16. Methodological guidelines for unified methods of biological control of antipediculosis agents: methodological guidelines / Incl.: I.I. Kurganova, M.D. Klymchuk, A.M. Zarytskyi. Kyiv, 2000. 17 p. (Approved by the Chief State Sanitary Doctor of Ukraine № 5.09.19 – 604 dated 09.08.2000.)

RESEARCH OF ANTI-PEDICULOUS PRODUCTS IN UKRAINE

Chipak N.I., Genyk I.D., Kliuchenko M.M.

Abstract. *Antipediculosis products sold in Ukraine have 100 % insecticidal effect, the ovicidal effect is observed only with three times application. For the treatment of pediculosis, it is advisable to use registered medical preparations.*

Key words: *lice Pediculus humanus, pediculosis*

Чіпак Н.І. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5149-2330>,

+38(096)2747199, nata-sofia@ukr.net

Геник І.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-1982>

Ключенко М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8897-7005>

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ ЛІКАРНЯНОГО СЕРЕДОВИЩА В УМОВАХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

Яворовський О.П., Скалецький Ю.М., Брухно Р.П., Зінченко Т.О.,
Брухно О.М., Петровська О.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. Мета. Оцінити вплив надзвичайних ситуацій різного характеру на стан безпеки лікарняного середовища. **Матеріали та методи.** При проведенні дослідження використані бібліосемантичний, статистичні та математичні методи. Опрацьовано дані офіційної статистики. **Результати досліджень.** Лікарняне середовище є складною багатокомпонентною системою, в умовах якої виконуються специфічні медико-соціальні завдання, реалізація яких супроводжується шкідливим та небезпечним впливом на персонал, пацієнтів та оточуюче середовище чинників біологічного, психо-фізіологічного, хімічного, фізичного та соціального характеру. Поєднаний вплив негативних чинників лікарняного середовища на персонал посилюється в умовах надзвичайних ситуацій та зумовлює виникнення стресу, функціональне накопичення у медичних працівників втоми, провокує зростання кількості помилок, що в свою чергу підвищує ризик виникнення виробничого травматизму, професійних захворювань та виробничо-обумовлених захворювань та призводить до підвищення небезпеки лікарняного середовища як для персоналу, так, і для пацієнтів. **Висновки.** Стійкість закладів охорони здоров'я України до надзвичайних ситуацій різного характеру є важливою складовою забезпечення безпеки лікарняного середовища та потребує свого удосконалення.

Ключові слова: заклади охорони здоров'я, виробничий травматизм, стаціонарна летальність, післяопераційна летальність, надзвичайна ситуація, пандемія COVID-19, воєнний стан.

Вступ. Заклади охорони здоров'я є далеко не таким вже безпечними, як може здаватися на перший погляд. Так, за не смертельним виробничим травматизмом охорона здоров'я є однією з найбільш небезпечних у США. Медичні працівники через небезпечні, важкі і напружені умови праці живуть в середньому менше ніж інші громадяни. І це при тому, що, за даними ВООЗ, у світі налічується понад 59 мільйонів медичних працівників. Зокрема, в Україні (за даними Центру медичної статистики МОЗ України), станом на 2021 рік, працювало 147 400 лікарів усіх спеціальностей і 273 526 осіб середнього медичного персоналу [1–5].

В лікарняних стаціонарах кожний десятий пацієнт наражається на ненавмисну шкоду у ході надання медичної допомоги. Через помилки медичного персоналу та інші інциденти, яких можна запобігти, в країнах з низьким і середнім рівнем доходів щороку помирає 2,6 млн пацієнтів. Недавні звіти Організації економічного співробітництва і розвитку (2017, 2018) показали, що на лікування наслідків, спричинених інцидентами безпеки пацієнтів у стаціонарах, загальні бюджети охорони здоров'я втрачають до 1,5 %, що становить 15 % коштів, які виділяються на стаціонарну медичну допомогу [6–7].

Небезпека, важкість і напруженість праці в охороні здоров'я різко зростає в умовах надзвичайних ситуацій різного характеру. Перший удар пандемії COVID-19 прийняли на себе медичні працівники. При масових інфекційних захворюваннях страждає не лише персонал окремих медичних підрозділів, але й цілих лікарень – привносячи значні труднощі у надання медичної допомоги місцевим спільнотам, що автоматично погіршує стан безпеки пацієнтів у окремо взятих відділеннях, лікарнях, громадах, регіонах чи навіть країнах загалом. Значною мірою медичний персонал є першим і в боротьбі з наслідками воєнної агресії, першим відчуває на собі тиск воєнного стану [4, 5, 8].

Мета роботи. Оцінити вплив надзвичайних ситуацій різного характеру на стан безпеки лікарняного середовища.

Матеріали та методи досліджень. Аналізувалися дані щорічних звітів про стан охорони здоров'я населення України ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Використовувалися дані ВООЗ, МОП, Кабінету Міністрів України, оперативна інформація Державної служби з питань праці, дані Національної служби здоров'я України, Центру громадського здоров'я МОЗ України, поглиблено аналізувалися дані наших попередніх досліджень [4, 5, 8–10].

При проведенні дослідження використані бібліосемантичний, статистичні та математичні методи.

Стаття є частиною науково-дослідної роботи, яка фінансується Міністерством охорони здоров'я України «Наукове обґрунтування методологічного підґрунтя та розробка алгоритму з оцінки культури безпеки у медичних закладах в умовах надзвичайних ситуацій» (Державний реєстраційний номер: 0123U101056) та ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи «Наукове обґрунтування концепції із впровадження культури безпеки у вітчизняних закладах охорони здоров'я» (Державний реєстраційний номер: 0122U000632).

Результати та їх обговорення. Медичні працівники в закладах охорони здоров'я працюють в умовах високого ризику впливу біологічних, психофізіологічних (фізичне і нервово-емоційне напруження), хімічних

та фізичних чинників виробничого середовища, а їх пріоритетність варіює в залежності від специфіки медичної спеціальності та умов праці на конкретному робочому місці. У поєднанні названі чинники посилюють дію один одного і зумовлюють функціональне накопичення втоми у медичних працівників, сприяють розвитку професійних та виробничо-обумовлених захворювань, збільшенню частоти нещасних випадків та аварій на робочому місці. І варто розуміти, що в умовах надзвичайних ситуацій значно посилюється вплив окремих небезпечних чинників на організм працюючих.

Так, в ході аналізу даних офіційної статистики встановлено різке зростання частоти виробничого травматизму у сфері охорони здоров'я та надання соціальних послуг (рис 1, 2).



Рис. 1. Динаміка виробничого травматизму в галузі охорони здоров'я та надання соціальних послуг



Рис. 2 Динаміка летального виробничого травматизму в галузі охорони здоров'я та надання соціальних послуг

Як видно на рисунку 1, пандемія COVID-19 спровокувала різке зростання виробничого травматизму у вітчизняній галузі охорони здоров'я та надання соціальних послуг. Якщо в період із 2013 по 2019 роки рівні виробничого травматизму коливалися в межах від 233 до 365 випадків, то в 2020 році даний показник збільшився фактично в 10 раз та досягнув рівня 3228 випадків, а 2021 році – 8885 випадків.

У 2022 році, на фоні зниження рівнів захворюваності на COVID-19 та початку повномасштабного вторгнення збройних сил рф на територію України, зафіксовано зниження рівня виробничого травматизму до рівня 2045 випадків (на нашу думку, це значною мірою обумовлено ускладненням реєстрації нещасних випадків на виробництві в умовах війни).

Для смертельного виробничого травматизму, як видно з рисунку 2, властива аналогічна динаміка: від 7 осіб у 2019 році до 70 осіб у 2020 році, 226 осіб у 2021 році та 30 осіб у 2022 році.

При цьому приріст, як не летального, так і летального травматизму відбувся в основному за рахунок зростання кількості потерпілих працівників в охороні здоров'я.

Небезпечні умови праці медичних працівників негативно відбилися і на результатах їх професійної діяльності (рис. 3).

Рисунок 3 демонструє не лише зростання стаціонарної летальності дорослого населення (з 1,72 % до 2,90 %), яке виявилось найбільш уразливе вірусом SARS-CoV-2. Аналогічні стрімкі тренди до зростання у 2020 році в порівнянні з 2019 роком виявила загальна стаціонарна летальність дітей

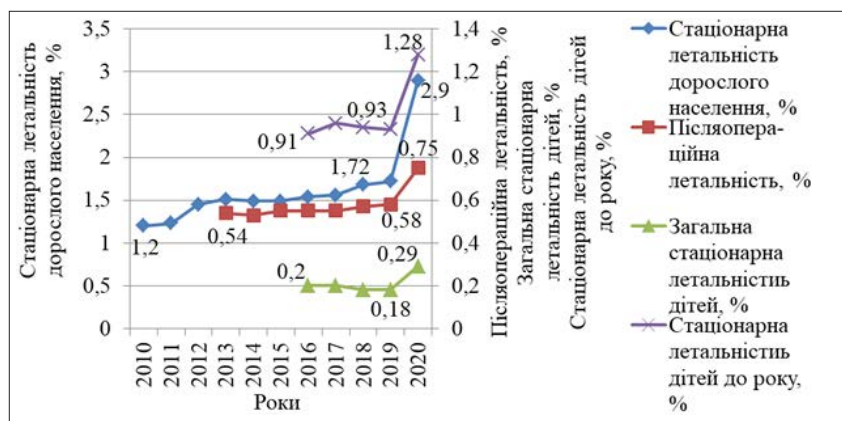


Рис. 3. Динаміка показників стаціонарної та післяопераційної летальності дорослого населення і дітей у ЗОЗ України

(з 0,18 % до 0,29 %), а також дітей у віці до 1 року (з 0,93 % до 1,28 %). Значно зросла і післяопераційна летальність у вітчизняних лікарняних стаціонарах (з 0,58 % до 0,75 %).

Тобто загалом підтверджена теза про те, що не можна забезпечити безпеку пацієнтів не створивши безпечних умов праці для медичного персоналу.

Крім того, варто звернути увагу на те, що за останні неповні два роки було продемонстровано катастрофічний вплив надзвичайних ситуацій соціально-політичного характеру на безпеку лікарняного середовища.

Так, від початку повномасштабної війни країна-агресорка РФ пошкодила 1468 закладів охорони здоров'я України, ще 193 було зруйновано вщент. Фактично, кожен десятий заклад охорони здоров'я України пошкоджено внаслідок воєнних дій. Ворогом було знищено 253 автомобілів екстреної медичної допомоги, ще 103 автівки було пошкоджено, а 125 автівок викрадено. За перший рік війни в Україні загинуло 106 медичних працівників, з них – 33 на робочому місці.

Навіть у відносно спокійних регіонах медичні працівники змушені працювати в умовах емоційного та фізичного перенапруження, спровокованого війною. Часто, робота виконується на необладнаних для цього робочих місцях. І це не може не впливати на якість та безпечність надання медичної допомоги. В окремих регіонах країни (в зоні активних бойових дій, певною мірою у прифронтовій зоні) надання медичної допомоги населенню фактично повністю призупинилося. І тут варто розуміти, що, насправді, про наслідки цього ми можемо лише здогадуватися, адже в умовах війни є ускладненим збір первинного матеріалу для проведення адекватного статистичного аналізу.

Висновки.

1. В ході своєї трудової діяльності в ЗОЗ медичні працівники зазнають ризику негативного впливу біологічних, психофізіологічних, хімічних, фізичних та соціальних шкідливих і небезпечних чинників. Несприятливі виробничі чинники лікарняного середовища впливають на медпрацівника не ізольовано, а чинять комплексну, комбіновану або поєднану дію, а їх пріоритетність варіює в залежності від специфіки медичної спеціальності та умов праці на конкретному робочому місці.

2. Зафіксовано, спровоковане пандемією COVID-19, різке зростання виробничого травматизму у вітчизняній галузі охорони здоров'я та надання соціальних послуг. Так, загальні рівні травматизму зросли із 233–365 випадків на рік (у період до пандемії) до рівня 3228–8885 випадків на рік (під час пандемії). У десятки разів збільшилися і показники летального травматизму, професійної та виробничо-обумовленої захворюваності.

3. На фоні пандемії COVID-19 встановлено зростання стаціонарної летальності дорослого населення (з 1,72 % до 2,90 %), загальної стаціонарної летальності дітей (з 0,18 % до 0,29 %), а також дітей у віці до 1 року (з 0,93 % до 1,28 %), післяопераційної летальності у вітчизняних лікарняних стаціонарах (з 0,58 % до 0,75 %).

4. Результатом надзвичайної ситуації соціально-політичного характеру, за період менше ніж два роки, стало пошкодження 1468 закладів охорони здоров'я України, ще 193 було зруйновано вщент. Було знищено 253 автомобілів екстреної медичної допомоги, ще 103 автівки було пошкоджено, а 125 автівок викрадено. За перший рік війни в Україні загинуло 106 медичних працівників, з них – 33 на робочому місці.

5. Стійкість закладів охорони здоров'я до надзвичайних ситуацій різного характеру є вкрай важливою складовою забезпечення безпеки лікарняного середовища та, як показує практика, потребує свого удосконалення. Зокрема, на нашу думку, є нагальна потреба в розробці чітких алгоритмів реакції закладів охорони здоров'я на розвиток надзвичайних ситуацій, які можуть на них впливати.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Employer-reported workplace injuries and illnesses – 2018. Bureau of Labor Statistics, U.S. Department of Labor, Survey of Occupational Injuries and Illnesses, in cooperation with participating state agencies. 2019. URL: <https://www.bls.gov/news.release/pdf/osh.pdf>

2. Frans Van Poppel, Govert Bijwaard, Mart Van Lieburg, Fred Van Lieburg, Rik Hoekstra, Frans Verkade. The Life Expectancy of Medical Professionals in the Netherlands, Sixteenth to Twentieth Centuries. *Population*. 2016; 71 (4): 619–40. URL: https://www.cairn-int.info/article-E_POPU_1604_0659--the-life-expectancy-of-medical.htm

3. Pandey Suresh. Doctor heal thyself. Addressing the shorter life expectancy of doctors in India. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2019; 67 (7): 1248–50.

4. Oleksandr P. Yavorovskiy, Oleksandr M. Naumenko, Yurii M. Skaletsky et al. Covid-19 as a stress test of healthcare establishments effectiveness and reliability measured nationally and globally. *Wiadomosci lekarskie*. 2021; LXXIV (10 pt 1): 2471–76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34897007/>

5. Яворовський О.П., Скалецький Ю.М., Брухно Р.П. та інші. Проблеми безпеки, гігієни праці та інфекційного контролю в боротьбі з професійними захворюваннями медичних працівників на COVID-19 у закладах охорони здоров'я України. *Медичні перспективи* 2020. Т. 25, № 4. С. 159–165 URL: <https://medpers.dmu.edu.ua/issues/2020/N4/159-165.pdf>

6. Patient Safety Incident Reporting and Learning Systems Technical report and guidance. WHO. 2020. 72 p. URL: 9789240010338-eng.pdf.

7. Donaldson Liam. Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management. Liam Donaldson, Walter Ricciardi, Susan Sheridan, Riccardo Tartaglia. Springer. 2021. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-59403-9>

8. Яворовський О.П., Брухно Р.П., Брухно О.М. Збудники інфекційних захворювань як шкідливі та небезпечні фактори умов праці медичних працівників. *Актуальні проблеми профілактичної медицини* : збірник наукових праць. Випуск 20, 2020. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. С 3–15. URL: <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/2046>

9. Тенденції стаціонарної та післяопераційної летальності як показників безпеки пацієнтів в Україні / Ю.М. Скалецький, О.П. Яворовський, С.Г. Гичка, М.М. Риган, В.Л. Дідковський, та інш. *Український медичний часопис*. № 3 (137), Т. 2 – V/VI 2020. <http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/2062/1/4885.pdf>

10. Тенденції стаціонарної та післяопераційної летальності як показників безпеки пацієнтів на рівні окремих закладів охорони здоров'я (повідомлення 2) / Ю.М. Скалецький, О.П. Яворовський, С.Г. Гичка, М.М. Риган, А.К. Горваль та ін. *Український медичний часопис*. 2020. № 6 (140), Т. 2 – XI/XII. <https://www.umj.com.ua/article/196368/tendentsiyi-statsionarnoyi-ta-pisl-yaoperatsijnoyi-letalnosti-yak-pokaznikiv-bezpeki-patsiyentiv-na-rivni-okremih-zakladiv-ohoroni-zdorov-ya-povidomlennya-2>

REFERENCES:

1. Employer-reported workplace injuries and illnesses – 2018. Bureau of Labor Statistics, U.S. Department of Labor, Survey of Occupational Injuries and Illnesses, in cooperation with participating state agencies. 2019. URL: <https://www.bls.gov/news.release/pdf/osh.pdf>

2. Frans Van Poppel, Govert Bijwaard, Mart Van Lieburg, Fred Van Lieburg, Rik Hoekstra, Frans Verkade. The Life Expectancy of Medical Professionals in the Netherlands, Sixteenth to Twentieth Centuries. *Population*. 2016; 71 (4): 619–40. URL: https://www.cairn-int.info/article-E_POPU_1604_0659--the-life-expectancy-of-medical.htm (Mode of Access : 08.07.2021).

3. Pandey Suresh. Doctor heal thyself. Addressing the shorter life expectancy of doctors in India. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2019;67(7):1248–50.

4. Oleksandr P. Yavorovskyi, Oleksandr M. Naumenko, Yurii M. Skaletsky et al. Covid-19 as a stress test of healthcare establishments effectiveness and reliability measured nationally and globally. *Wiadomosci lekarskie*. 2021;

LXXIV(10 pt 1): 2471–76 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34897007/>

5. Yavorovskiy O.P., Shkurba A.V., Skaletskiy Yu.M. et al. Problemy bezpeky, hihiieny pratsi ta infektsiinoho kontroliu v borotbi z profesiinymy zakhvoriuvanniamy medychnykh pratsivnykiv na COVID-19 u zakladakh okhorony zdorovia Ukrainy [Problems of safety, occupational hygiene and control over infections in fighting with occupational diseases of healthcare workers with COVID-19 in treatment facilities of Ukraine]. *Medicni Perspektivi*. 2020; 25 (4): 159–65. URL: <https://medpers.dmu.edu.ua/issues/2020/N4/159-165.pdf>. Ukrainian.

6. Patient Safety Incident Reporting and Learning Systems Technical report and guidance. WHO. 2020. 72 p. URL: [9789240010338-eng.pdf](https://www.who.int/publications-detail/patient-safety-incident-reporting-and-learning-systems-technical-report-and-guidance).

7. Donaldson Liam. Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management. Liam Donaldson, Walter Ricciardi, Susan Sheridan, Riccardo Tartaglia. Springer. 2021. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-59403-9>.

8. Yavorovskiy O.P., Brukhno R.P. and Brukhno O.M. Zbudnyky infektsiinykh zakhvoriuvan yak shkidlyvi ta nebezpechni faktory umov pratsi medychnykh pratsivnykiv [Pathogens of Infectious Diseases as Harmful and Dangerous Factors of Working Conditions in Medical Workers]. In: *Aktualni problemy profilaktychnoi medytsyny*: zb. nauk. pr. Lviv; 2020; 20: 3–15. URL: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/2046>. Ukrainian.

9. Skaletskiy YuM, Yavorovskiy OP, Hychka SH, et al. Tendentsii statsionarnoi ta pisliaoperatsiinoi letalnosti yak pokaznykiv bezpeky patsiientiv v Ukraini [Trends in inpatient and postoperative mortality as indicators of patient safety in Ukraine]. *Ukrainskyi medicnyi chasopys* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 02];3(2) (137)-5/6:38–41. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.137.182411. Ukrainian.

10. Skaletskiy YuM, Yavorovskiy OP, Hychka SH, et al. Tendentsii statsionarnoi ta pisliaoperatsiinoi letalnosti yak pokaznykiv bezpeky patsiientiv na rivni okremykh zakladiv okhorony zdorovia (povidomlennia 2) [Trends in in-hospital and postoperative mortality as indicators of patient safety at the level of individual healthcare facilities (message 2)]. *Ukrainskyi medicnyi chasopys* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 02];6(2)(140)-9/12:36–9. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.140.196368. Ukrainian.

CURRENT ISSUES OF HOSPITAL ENVIRONMENT SAFETY IN EMERGENCY SITUATIONS

Yavorovsky A.P., Skaletsky Yu.M., Brukhno R.P.,
Zinchenko T.O., Brukhno O.M., Petrovska O.S.

Abstract. Purpose. To assess the impact of various emergency situations on the safety of the hospital environment. **Materials and methods.** The study utilized bibliosemantic, statistical, and mathematical methods. Official statistical data were processed. **Research results.** Hospital environment represents a complex multi-component system, in which specific medical and social tasks are executed, with their fulfillment accompanied with hazardous and unsafe biological, psycho-physiological, chemical, physical and social effects on the staff, patients and the environment. The combined effect of negative factors in the hospital environment on the personnel intensifies in emergency situations, leading to stress, functional accumulation of fatigue in medical workers, an increase in the number of errors, thereby raising the risk of occupational injuries, professional and work-related diseases. This, in turn, elevates the danger of the hospital environment for both staff and patients. **Conclusions.** The resilience of healthcare institutions in Ukraine to various emergency situations is a crucial component of ensuring the safety of the hospital environment and requires improvement.

Key words: healthcare institutions, occupational injuries, in-hospital mortality, postoperative mortality, emergency situation, COVID-19 pandemic, state of war.

Яворовський О.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4573-8039>

Скалецький Ю.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-6827>

Брухно Р.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6666-397X>, +38(044)4544930,
bruhnoroman@ukr.net

Зінченко Т.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-2800>

Брухно О.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0561-6747>

Петровська О.С. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-03924489>

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

К

Kuzminov B.P. 5

С

Smolnytska V.L. 5

Б

Бек Н.Г. 12, 38

Біла Г.І. 21

Білий Р.О. 21

Біличенко Н.П. 101

Бончужна М.В. 29

Боржієвська О.Є. 59

Брухно О.М. 160

Брухно Р.П. 160

Бурова Л.М. 142

В

Васерук А.Я. 21

Вольницька Х.І. 59

Г

Геник І.Д. 38, 150

Грицко Р.Ю. 21

З

Завгородня Л.В. 101

Зарічна О.З. 77

Зінченко Т.О. 160

К

Ключенко М.М. 150

Коваленко І.В. 106

Козак Л.П. 52

Козловський М.М. 21, 38

Коник У.В. 52

Корнійчук О.П. 142

Король Я.А. 142

Костик О.П. 59

Крупка Н.О. 66

Кузьмінов Б.П. 77

Л

Лабойко В.В. 86

Літовченко О.Л. 101

М

Мажак К.Д. 29, 77, 92

Махота Л.С. 101

Мельник О.В. 106

Мізюк М.І. 128

Н

Недоспасова О.П. 77

Немченко О.О. 106

П

Павликівська Б.М. 128

Павляк У.В. 106

Панас М.А. 142

Патько І.М. 135

Петровська О.С. 160

Піскур З.І. 59

Платонова І.Л. 29, 135

Р

Рудницька Н.Д. 59

С

Сирота Г.І. 135

Скалецький Ю.М. 160

Суслик З.Б. 128

Сухорукова А.Б. 101

Т

Тимощук О.В. 128

Тимчук І.В. 142

Ткач О.А. 77, 92

Токар І.Т. 128

У

Утка В.О. 21

Ч

Чіпак Н.І. 38, 150

Ш

Шикула Р.Г. 106

Я

Яворовський О.П. 160

Наукове видання

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ГІГІЄНИ, ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗУ

**ЗБІРНИК МАТЕРІАЛІВ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ,
присвяченої пам'яті
видатних вчених доктора медичних наук Генріха Мосінга
та професора Леона Попельського**

31 січня 2024 року

Дизайн обкладинки – *В. Савельєва*
Технічний редактор – *О. Гринюк*
Верстка – *О. Колінковський,
Ю. Семенченко*

Формат 60×84/16. Гарнітура Times.
Ум. друк. арк. 10,00.
Замовлення № 0324-022.

Українсько-польське наукове видавництво “Liha-Pres”
79000, м. Львів, вул. Технічна, 1
87-100, м. Торунь, вул. Лубіцка, 44
Телефон: +38 (050) 658 08 23
E-mail: editor@liha-pres.eu
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 6423 від 04.10.2018 р.