



NORWEGIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT OF THE INTERNATIONAL SCIENCE

No29/2019

Norwegian Journal of development of the International Science

ISSN 3453-9875

VOL.2

It was established in November 2016 with support from the Norwegian Academy of Science.

DESCRIPTION

The Scientific journal “Norwegian Journal of development of the International Science” is issued 12 times a year and is a scientific publication on topical problems of science.

Editor in chief – Karin Kristiansen (University of Oslo, Norway)

The assistant of the editor in chief – Olof Hansen

- James Smith (University of Birmingham, UK)
 - Kristian Nilsen (University Centre in Svalbard, Norway)
 - Arne Jensen (Norwegian University of Science and Technology, Norway)
 - Sander Svein (University of Tromsø, Norway)
 - Lena Meyer (University of Gothenburg, Sweden)
 - Hans Rasmussen (University of Southern Denmark, Denmark)
 - Chantal Girard (ESC Rennes School of Business, France)
 - Ann Claes (University of Groningen, Netherlands)
 - Ingrid Karlsen (University of Oslo, Norway)
 - Terje Gruterson (Norwegian Institute of Public Health, Norway)
 - Sander Langfjord (University Hospital, Norway)
 - Fredrik Mardosas (Oslo and Akershus University College, Norway)
 - Emil Berger (Ministry of Agriculture and Food, Norway)
 - Sofie Olsen (BioFokus, Norway)
 - Rolf Ulrich Becker (University of Duisburg-Essen, Germany)
 - Lutz Jäncke (University of Zürich, Switzerland)
 - Elizabeth Davies (University of Glasgow, UK)
 - Chan Jiang (Peking University, China)
- and other independent experts

1000 copies

Norwegian Journal of development of the International Science

Iduns gate 4A, 0178, Oslo, Norway

email: publish@njd-iscience.com

site: <http://www.njd-iscience.com>

CONTENT

CHEMICAL SCIENCES

Khalilov Ya., Khalilov M., Muradov R., Jamalov J., Hajiyeva K., Abbasova N., Gamidov R.	
STUDYING THE INFLUENCE OF HYDROPHOBIZED SODIUM ABIETATE OF SODIUM BELIEFICULAR LIMESTONE OF DASH-SALAKHLIN DEPOSIT ON THE PROPERTIES OF CEMENT BASED ON THE NORMAL PLANT CLINKER	3

ECONOMIC SCIENCES

Arsenyev Yu., Davydova T.	Danko V.
DECISION THEORY: EVOLUTION, PRESENT, FUTURE	FORMATION OF THE MODERN MODEL OF MANAGEMENT OF HEALTH INSTITUTIONS IN UKRAINE
Valiullina Z.	Chernenko V., Slon Ya.
INFLUENCE OF THE CORPORATIONS' PROVIDING INFORMATION SERVICES ACTIVITIES TO GLOBAL INVESTMENT TRENDS	INNOVATION APPROACH TO ONLINE FORECASTING THE DYNAMICS OF HOUSE PRICES IN UKRAINE

MEDICAL SCIENCES

Bocharova K., Olenskaya T., Polev A., Satardinova E.	Kozko V., Hvozdetska M., Hoidenko A.
ADRENOPROTECTIVE EFFECTS OF THE PEPTIDE IPH LGA	LABORATORY INDICATORS OF CEREBROSPINAL FLUID AND BLOOD ASSOCIATED WITH UNFAVORABLE OUTCOMES IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS WITH NEUROINFECTIONS
Apanasenko G.	Nazarova D., Kramar S., Gorshkova A., Kramar A.
LAWS OF THERMODYNAMICS AND HEALTH PROTECTION	EDUCATIONAL WORK AS A METHOD OF IMPLEMENTATION OF PLANS FOR THE DEVELOPMENT OF A TRAINING GROUP IN MEDICAL UNIVERSITIES.....
Bukata V., Chornomydz A.	Nikolaenko E.
PREVENTION OF PERITONEAL ADHESIONS: FROM SURGERY TO FARMACOLOGY.....	DYNAMICS OF DETERIORATION OF HEALTH INDICATORS OF STUDENTS AGED 10-17 YEARS OF EDUCATIONAL INSTITUTIONS OF THE CITY OF PETROPAVLOVSK-KAMCHATSKY
Isayeva A., Buriakovska O., Smolkin M.	
INFLUENCE OF DAYTIME SLEEPINESS ON THE EFFECTIVENESS OF HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT	

PHARMACEUTICS

Nemchenko A., Gladukh Ie., Bondarenko A., Mishchenko V.	Leontiiev B., Khvorost O., Fedchenkova Yu.
PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF AVAILABILITY OF MEDICINAL PRODUCTS USED IN SYMPTOMATIC THERAPY OF RESPIRATORY DISEASES	FATTY ACIDS IN THE COMPONENTS OF VIBURNUM OPULUS FRUIT

CHEMICAL SCIENCES

STUDYING THE INFLUENCE OF HYDROPHOBIZED SODIUM ABIETATE OF SODIUM BELIEFICULAR LIMESTONE OF DASH-SALAKHLIN DEPOSIT ON THE PROPERTIES OF CEMENT BASED ON THE NORMAL PLANT CLINKER

*Khalilov Ya.,
Khalilov M.,
Muradov R.,
Jamalov J.,
Hajiyeva K.,
Abbasova N.,
Gamidov R.*

*Institute of Catalysis and Inorganic Chemistry named after acad. M.Nagiyev
of the National Academy of Sciences Azerbaijan*

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИДРОФОБИЗОВАННОГО АБИЕТАТОМ НАТРИЯ МЕЛОПОДОБНОГО ИЗВЕСТНЯКА ДАШ САЛАХЛИНСКОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ НА СВОЙСТВА ЦЕМЕНТА НА ОСНОВЕ КЛИНКЕРА ЗАВОДА НОРМ

*Халилов Я.Х.,
Халилова М.И.,
Мурадов Р.М.,
Джамалов Дж.,
Гаджиева К.И.,
Аббасова Н.И.,
Гамидов Р.Г.*

Институт катализа и неорганической химии им. акад. М.Нагиева НАНА

Abstract

In this paper, the conditions for hydrophobization of chalk-like limestone from the Dash Salakhinsky deposit were studied. As a result of research, the possibility of using hydrophobized chalk to intensify grinding and improve the physicomechanical characteristics of Portland cement produced by Norm's plant is shown. Studies have shown the high efficiency of using hydrophobized sodium biodegradable chalk to reduce the fineness of the cement and increase its strength.

Аннотация

В настоящей работе были изучены условия гидрофобизации мелоподобного известняка Даш Салахлинского месторождения. В результате исследований показана возможность применения гидрофобизированного мела для интенсификации помола и улучшения физико-механических характеристик портландцемента производства завода Норм. Проведенные исследования показали высокую эффективность использования гидрофобизированногоабиетатом натрия мела для снижения тонкости помола цемента и повышения его прочности.

Keywords: Hydrophobization, sodium abietta, portland cement, calcite, chalk, water repellent, grinding fineness.

Ключевые слова: Гидрофобизация, абиетат натрия, портландцемент, кальцит, мел, гидрофобизатор, тонкость помола.

Гидрофобизация различных материалов, изделий и композиций является средством придания им новых, часто неожиданных свойств, позволяющих по-новому решать многие технические задачи. При гидрофобизации материала на его поверхность наносится незначительное количество химических реагентов - гидрофобизаторов, которые способны изменить характер взаимодействия поверхности материала с водой – превратить поверхность из гидрофильной в гидрофобную, т.е. придать ей водоотталкивающие свойства [1-3].

Гидрофобизация материалов – это принципиально новое научно-техническое решение получе-

ния материала, обладающего рядом новых полезных свойств. К числу таких свойств относятся водонепроницаемость, низкая теплопроводность, неспособность поглощать пары воды из воздуха и смачиваться водой [3].

Известно [3], что карбонаты в качестве наполнителей широко применяются в различных отраслях промышленности. Они являются компонентами отделочных материалов, сырьем при производстве извести, стекла, керамики, цемента. Карбонаты применяются для известкования кислых почв, подкормки птиц и животных, в производстве комбикормов, кабельной, резиновой, лакокрасочной, полимерной промышленностях.

Гидрофобизацию карбонатов проводят с целью придания карбонатам водоотталкивающих свойств, предупреждения их увлажнения, улучшения адгезии между массой полимера и частичками карбоната при использовании его в качестве наполнителя в полимерной промышленности и в качестве гидрофобизатора строительных материалов.

Целью наших исследований является изучение гидрофобизации Даш-Салахлинского мелоподобных известняков с помощью солей монокарбоновых кислот и возможности применения гидрофобизированного материала в производстве портландцемента.

Методика исследований. Оценка гидрофобизации проводилась по результатам определения угла смачивания. Угол смачивания определяли следующим образом. Пробу гидрофобного мела массой 20 гр выравнивали стеклом при некотором давлении и устанавливали горизонтально на пути светового луча. С помощью пипетки на измельченную мелоподобную пробу наносили капли жидкости определенных размеров. Проекция капли фиксируется на экране и по ней определяют угол смачивания.

Анализ литературных источников [1-3] показывает, что все гидрофобизаторы по их химической природе можно разделить на четыре группы: низкомолекулярные органические, кремнеорганические, полимерные и неорганические. Результаты исследований показывают, что наиболее распространеными гидрофобизаторами являются карбоновые кислоты и их соли, что, очевидно, обусловлено наличием у этих веществ достаточно длинных уг-

леводородных цепей и реакционно-способной карбоксильной группы. В качестве гидрофобизатора использовали абиетат натрия, синтезированный нами по реакции канифоли с гидроксидом натрия по следующей методике.

Раствор щелочи нагревали до кипения и всыпали в него раздробленную канифоль при непрерывном перемешивании. Соотношение веса канифоли в кг и объема раствора щелочи в литрах составляло 1:1. Кипячение проводили в течение 2 часов до исчезновения комков и крупинок канифоли и приобретения раствором однородного цвета. Затем доливали горячую воду с температурой 70°C до первоначального объема взятой щелочи и канифольному мылу-абиетату натрия дали остыть.

Оценка влияния гидрофобизированного мела на свойства портландцемента, полученного из клинкера завода Норм проводилась по результатам степени помола цемента без и с добавками гидрофобизированного мела. Свойства цемента без и с добавками определяли по стандартной методике [4-7].

Результаты исследований. Степень гидрофобизации мелоподобного известняка Даш-Салахлинского месторождения изучали в образцах с содержанием гидрофобизатора в интервале 0-3% от массы мела. Гидрофобизатор, приготовленный вышеизложенным способом вводили в состав абсолютно сухого мела интенсивным растиранием в фарфоровой ступке в течении 30 мин. Затем были изучены степени гидрофобности по описанной выше методике. Результаты проведенных испытаний приведены в виде рис. 1.

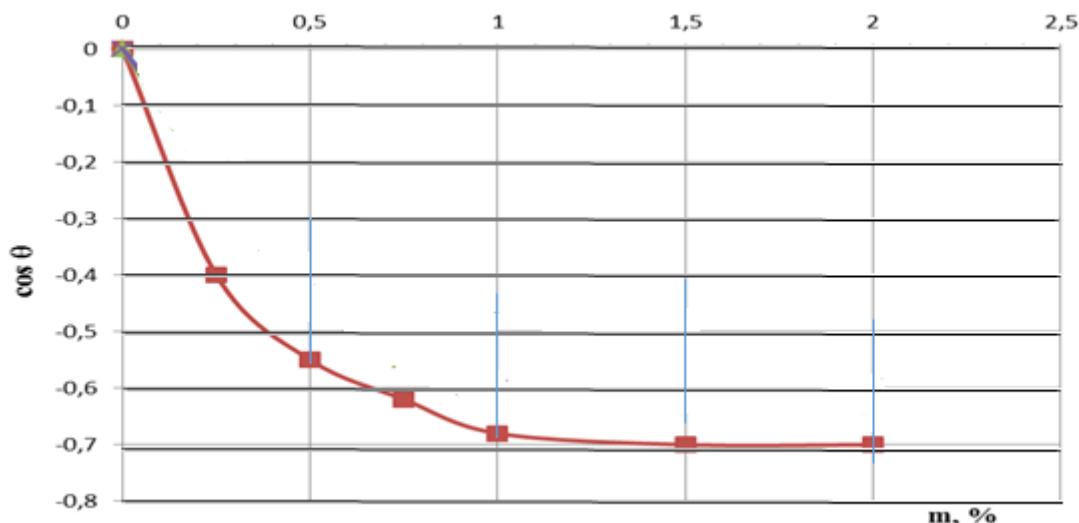
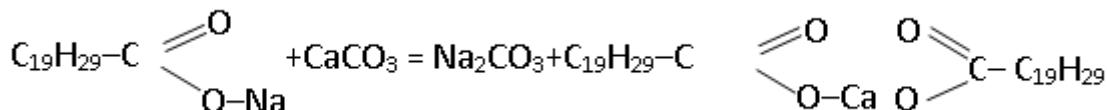


Рис.1. Влияние абиетата натрия на гидрофобность мела.

Как показали исследования, гидрофобность мела зависит от содержания абиетата натрия, нанесенного на поверхность его частиц. С увеличением количества гидрофобизатора степень гидрофобности мела растет и принимает постоянное значение в интервале 1,5-2% гидрофобизатора. На наш взгляд, механизм гидрофобизации заключается во взаимодействии по схеме физической адсорбции через образование водородных связей между ионами CO_3^{2-}

и CO_3^{2-} , находящимися на поверхности частиц и катионом карбоксильной группы. При этом поверхность частиц мела также становится гидрофобной, но прочность водородных связей значительно меньше, чем химических. Кроме того, часть молекул может адсорбироваться гидрофобными концами к ранее адсорбированным молекулам, образуя второй и последующие слои. Не исключается также возникновение химических взаимодействий [1], по

схеме в результате обменного взаимодействия абиетата натрия с солями:



Образование парных молекул трудно растворимых воде солей карбоновых кислот обеспечивает гидрофобность карбонатов кальция.

На следующем этапе исследований были изучены влияния гидрофобного мела на технологические и физико-механические свойства портландцемента производства завода Норм. Было изучено влияние гидрофобного мела на процесс интенсификации помола, на водопотребность цемента нормальной консистенции и прочности на сжатие. Помол клинкера с добавлением 5% двуводного гипса с гидрофобным мелом и без него производился в шаровой лабораторной мельнице периодического типа в течение 22 минут. Содержание основных минералов в клинкере колебалось в следующих пределах: C_3S – 62%, C_2S – 20%, C_4AF – 12%, C_3A – 6%. Активность цементов после помола клинкеров с добавкой 5% гипса, определяли по методу ЦНИИПС-2 [4-7]. Определение консистенции цементного раствора осуществляли по ГОСТ 310.4-81.

Цементы. Методы определения предела прочности при изгибе и сжатии. Для определения консистенции цементного раствора отвешивали 1500 г нормального песка по ГОСТ 6139, 500 и 200 г воды ($\text{B}/\text{Ц}=0,40$). Компоненты загружали в предварительно протертую влажной тканью чашу лопастной мешалки в следующей последовательности: песок, вода, цемент. Чашу устанавливали на мешалку и производили перемешивание в течение (120 ± 10) с.

Затем в центре сухой смеси делали лунку, вливали в нее воду массой 200 г ($\text{B}/\text{Ц}=0,40$), дали воде впитаться в течение 0,5 мин и перемешивали смесь в течение 1 мин.

Результаты изучения влияния гидрофобного мела на интенсификацию помола и физико-механические свойства портландцемента.

№ по пор.	Исследуемые свойства цемента	Свойства цемента и цементных растворов при количестве добавок, %					
		Клинкер без добавок гидрофобного кальцита	5% гидрофобный кальцит	5	8	10	
1	Остаток на сите №0045 после помола в течение 22 мин.	24	23	22	21,7	21	
2	Водоцементное отношение	0,5	0,52	0,4	0,38	0,37	
3	Прочность на сжатие, МПа, в после твердения в течении:						
	2 суток	26	24	26	28	29	
	7 суток	39	39	40	41	40	
	28 суток	46					

Форму-конус с центрирующим устройством устанавливали на диск встремывающего столика. Внутреннюю поверхность конуса и диск столика перед испытанием протирали влажной тканью.

По окончании перемешивания заполняли раствором форму-конус на половину высоты и уплотняли 15штыкованиями металлической штыковкой. Затем наполняли конус раствором с небольшим избытком и штыковали 10 раз.

После уплотнения верхнего слоя избытка раствора удаляли ножом, расположенным под небольшим углом к торцевой поверхности конуса, заглаживая с нажимом раствор вровень с краями конуса, затем конус снимали в вертикальном направлении. Нож предварительно протирали влажной тканью.

Раствор встремывали на столике 30 раз за (30 ± 5) с, после чего штангенциркулем измеряли диаметр конуса по нижнему основанию в двух взаимно перпендикулярных направлениях и брали среднее значение. Расплыв конуса с $\text{B}/\text{Ц}=0,40$ должен быть в пределах 106–115 мм. Если расплыв конуса окажется менее 106 мм, количество воды увеличивают для получения расплываконуса 106–108 мм. Если расплыв конуса окажется более 115 мм, количество воды уменьшают для получения расплыва конуса 113–115 мм.

Водоцементное отношение, полученное при достижении расплыва конуса 106–115 мм, принимали для проведения дальнейших испытаний.

Результаты помола контролировались по остаткам на сите №0045.

Результаты исследований приведены в табл.1.

Таблица 1

Как видно из результатов исследования, добавка гидрофобного кальцита улучшает размалываемость цемента, оказывая расклинивающее действие на частиц цементного клинкера адсорбируясь на поверхности частиц. Понижение тонкости помола от 24% до 21% по остатку на сите №0045 при повышении вводимого гидрофобного кальцита от 5 до 10% объясняется также предотвращением слипания-агрегации микрочастиц после помола. Улучшение физико-механических свойств цементного камня с гидрофобными добавками связано, на наш взгляд, как снижением водопотребности, так и получением плотневшей упаковки за счет внедрения частиц кальцита в межпустотное пространство цементного камня.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено условие гидрофобизации мелоподобного известняка Даш-Салахлинского месторождения. В результате исследований показана также возможность применения гидрофобизованного мела для интенсификации помола и улучшения физико-механических характеристик портландцемента производства завода Норм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Пащенко А.А., Воронков М.Г., Михайленко Л.А., Круглицкая В.Я., Ласская Е.А. Гидрофобизация. Киев: Наукова Думка, 1973.-237с.
2. Алентьев А.А., Клетченков И.И., Пащенко А.А. Кремнеорганические гидрофобизаторы.: Киев, Гостехиздат, 1962.
3. Паус К.Ф., Евтушенко И.С. Химия и технология мела. М.: Стройиздат, 1977.-138 с.
4. Бутт Ю.М., Сычев М.М., Тимашев В.В. Химическая технология вяжущих материалов. – М.: Высшая школа, 1980. – 472 с.
5. Горшков В.С., Тимашев В.В., Савельев В.Г. Физико-химические методы исследования вяжущих веществ.- М.: Высшая школа, 1981. 335 с.
6. ГОСТ 310.1-76. Цементы. Методы испытаний.
7. ГОСТ 310.3-76 Цементы. Методы определения нормальной густоты, сроков схватывания и равномерности изменения объема (с Изменением N 1)

ECONOMIC SCIENCES

DECISION THEORY: EVOLUTION, PRESENT, FUTURE

Arsenyev Yu.,

*Dr. Technical Science, Professor,
The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), a branch in
the city of Tula*

Dayyova T.

*Candidate of Science (pedagogics), Associate Professor,
Tula State Pedagogical University*

Abstract

The article is devoted to the features of the evolution of public policymaking in Russia and in other countries.

Keywords: theory, public policymaking, public administration, processes, authorities, management.

From the beginning of the second half of the XXth century a number of new social and human sciences have appeared in foreign countries. They are: political science, public administration (PA), public policymaking. This has happened because of the both theoretical and applied circumstances that are related to the need to optimize the processes of public administration, to the study of the connections between PA and business, intellectual support of the efficient achievement of state goals with limited resources, including the smart power in policy of Western countries and development of their long-term strategies. Later, three subject areas have coalesced into one cluster: a) sociopolitical area – politics, sociology, economics; b) cognitive-epistemological area – philosophy, psychology, informatization, communications; c) management area – public administration, organization theory, management, military science [1-10].

Active applying of the both system-functional approach and many borrowed methods of solving macro - and microeconomic problems on the criteria of "cost – benefit", "cost – effectiveness" is good for efficient solving of urgent issues of politics and PA. It is necessary to note, that nowadays they are actively used in PA.

The American concept of public policymaking is based on the philosophy and methods of pragmatism and instrumentalism proposed by a number of scientists: J. Dewey, H. Lasswell (behavioral approach); H. Simon (psychological approach); J. Mooney, A. Reilly (enterprise management) and others. In 1968 C. Lindblom published the first book "A strategy of decision: policy evaluation as a social process". Later in the United States the new political and management disciplines have appeared: Policy Analysis, Public Policy-making, Public Policy. Gradually the United States carried out the organization of: a) internal specialization of scientists working on these issues; b) the formation of international organizations: "Policy Studies Organization" (1972), "Association of Public Policy Analysis and Management" (1979); c) the edition of "Journal of Policy Analysis and Management"; etc.

At the same time similar courses have appeared in Europe, then in Asia, Africa and Australia. In some uni-

versities in USSR such educational disciplines as "Public Policy and Management", "Political Analysis and Prediction".

The founder of the scientific concept H. Lasswell believes that political and management sciences should include: 1) the methods by which the political and management process is studied; 1) the methods that are used for studying the political and management process; 2) the scientific results of research; 3) the elaboration of analytical technologies.

It should be noted that in the XIXth century, A.I. Stronin in his fundamental work "Politics as a science" (1872) [8] proposed to combine theoretical constructions with practical knowledge, but "political science should include political art". B.N. Chicherin in the "Course of state science" (1894-1898) defined politics as the science of achievement state goals: "From this point of view it matches to applied sciences, which, based on reliably studied physical laws, show how a person, using them, can achieve political goals" [4].

In [1], the decision theory (DT) is understood as "political and management science that studies the mechanisms and laws of the development of public-state decisions that make up the political course in certain problematic situations for scientific and intellectual support of the efficiency of public administration" on a multidisciplinary basis. Decision theory is a kind of link between fundamental and applied knowledge. The object of analysis in the fundamental and applied research is the same. The DT is at the junction of: a) fundamental political theory (policymaking in the mechanism of power and management); b) comparative political science (comparative studies of public policy, public administration); c) political analysis and development of technologies of political management and managerial influence, in other words of applied political science.

Y. Dror in [11] identifies 23 scientific disciplines, divided into four groups that form the Foundation of political management: a) traditional disciplines - history, law, etc.; b) social disciplines - psychology, sociology, political and economic science, etc.; c) new multidisciplinary areas - management, systematic analysis,

conflict and communication study, etc.; d) abstract sciences - logic and semantics, philosophy and ethics, mathematics and statistics.

It is said in modern "Encyclopedia of political and management research" (1994) that the study of public policy includes the fundamental and applied research, however, poorly related to each other." This subject field includes: a) the theory describing and explaining political and administrative process; b) prescriptive theories explaining the mechanisms of influence on the same process to improve its efficiency. The main question of the DT is related to power relations and to the answer to the questions: what and how do society and the state get from specific political decisions? In General, these areas are connected with each other. The results and knowledge take into account the static and dynamic criteria for the analysis of the public policymaking system.

According to dynamic criterion there are three fields: 1) the research on the formulation and selection of public policymaking projects; 2) the analysis of their implementation in politics; 3) the study of the consequences and assessment of their practical implementation results.

According to the static criterion, the study of the structure of the public policymaking mechanism (PPM) includes a number of study alternatives: a) political and manager networks; b) problematic complexes; c) environmental effects; d) institutional and instrumental aspects; e) analysis of the values, knowledge, norms and emotions role in public policymaking.

The phenomenon of public policymaking is a science, art and profession revealed in historical works: "The Nicomachean Ethics" of Aristotle [5], "The Prince" N.Machiavelli [6], "History of Political Theories" B.N. Chicherin [4], "Political Treatise" B. Spinoza [7], "Politics as a Vocation" M. Weber (1918) [9]. B. Spinoza emphasized the gap in policy between the theory and practice and said that the philosophers are more capable to run the state. M. Weber identified three political strata, applying professional stratification: a) professional politicians, for whom politics is the main business; b) "politicians concurrently" (party activists during elections); C) "politicians on occasion", in other words, ordinary voters. Ensuring the preparation, adoption and implementation of state policymaking is the main content of the so-called "political class" professional activities. So what is policymaking?

With the most traditional types of professions like the head (ruler), adviser and official, there appeared others no less important professions: parliamentary legislator, political writer, party functionary or activist, lobbyist, analyst-expert, consultant-technologist, political columnist. These professions as a set of certain qualities are closer to the concept of "professionalism". What special professional qualities have public policymakers (PP), deputies, Senior Executive authorities as the elite of the "political class"?

First of all, we distinguish: 1) the presence of certain professional skills and abilities arising from the political and life experience of the PP associated with their diverse communication with people and organizations

of different categories; communication skills of business and public communication, maintaining a positive image and professional authority; 2) analytical and technical skills in working with government documents, laws projects, as well as management in accordance with formal regulations and informal procedures; 3) organizational skills of people management, including the ability to defend and realize "common will", the ability to work in a team with the staff of the apparatus or colleagues of the Committee or faction; 4) the professionalism of the politician and the administrator, manifested in strict adherence to certain principles, which are based on the interests of citizens and the purposes of the state, that are usually related to the requirements of justice, efficiency, accountability and reliability.

C. Lindblom in [10] singled out the components of public policymakers (PP) professional activity: a) practical technologies that can be taught in absentia; b) the skills of the metier acquired in the course of direct training; c) "unsettled practice", acquired on the basis of their own experience.

Government policymaking is based on rational analysis, scientific evaluation by advisors and experts, accurate mathematical calculations, computer modeling using applied models. Along with practical skills, scientific knowledge, political art of making the right decisions is difficult to understand from the side of political activity that is associated with creativity and imagination, will and flexibility, talent and intuition, precaution and endurance, patience and insistence, determination and caution, etc. PP constantly face non-standard and non-programmable political situations, for which it is difficult or simply impossible to offer a ready-made model or template. Decisions are often made in conditions of time deficit, lack of information and resource limitation [1, 2]. In real politics, when making decisions, there is a combination of knowledge (science), skills (professional metier) and creativity (art), without which it is impossible to achieve a successful and effective result. German theorist C. Clausewitz in his treatise "On war" [12] pointed out: it is more correct to talk about "the art", which in some ways absorbs "the science" and "the craft". Although, when "creativity and creation are the aim, there is the art, science dominated, where the goal is research and knowledge."

All the facts discussed above allow us to conclude [1, 2]: public policymaking combines scientific, cognitive, intuitive, creative and routine professional activities, in another words it combines fundamental knowledge with creative imagination and intuition, and applied principles and technologies with the proficiency of purely practical skills and abilities.

REFERENCES:

1. Degtyarev A.A. Public Policymaking. M.: Publishing House "University", 2004.
2. Arsenyev Yu.N., Davydova, T.Yu., Razumovskaya T.I., Public management and administrative law: Theory and practice. M.-Tula, TSU, 2018.
3. Simon H., Smithburg D., Thompson W. Management in organizations. M.: Economics, 1995.

4. Chicherin B.N. The course of state science. Part III. Policy. M., 1898.
5. Aristotle, Works In 4 volumes, Moscow: Mir, 1984.
6. Machiavelli N. Selected works. M.: Mir, 1982.
7. Spinoza Political treatise. M.: Mir, 1998.
8. Stronin A. I. Politics as a science. SPb., 1872.
9. Weber M. Politics as a vocation and a profession // FAV. Works. M.: Mir, 1990.
10. Lindblom H. Comments on Decisions in Organization // Perspectives on Organizational Design and Behavior /Ed. By Vandeven. N.Y., 1981.
11. Dror Y. Public Policymaking Reexamined. Brunswick; Oxford, 1989.
12. Clausewitz K. On war. M.: Politics, 1994.

INFLUENCE OF THE CORPORATIONS' PROVIDING INFORMATION SERVICES ACTIVITIES TO GLOBAL INVESTMENT TRENDS

Valiullina Z.

PhD, Associate Professor of the Department of International Economic Relations, National University of Water and Environmental Engineering, Ukraine

ВЛИЯНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КОРПОРАЦИЙ ПО ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ ИНФОРМАЦИОННЫХ УСЛУГ НА МИРОВЫЕ ИНВЕСТИЦИОННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

Валиуллина З.В.

кандидат экономических наук, доцент кафедры международных экономических отношений, Национальный университет водного хозяйства и природопользования, Украина

Abstract

The article substantiates the impact of corporations' providing information services activities to world investment trends. It is proved that the activity of corporations providing information services contributes to the formation and development of regional integration associations through the development of their own corporate networks, based on direct foreign investment.

Аннотация

В статье обосновано влияние деятельности корпораций по предоставлению информационных услуг на мировые инвестиционные тенденции. Доказано, что деятельность корпораций по предоставлению информационных услуг способствует формированию и развитию региональных интеграционных объединений за счет развития собственных корпоративных сетей на основе прямых иностранных инвестиций.

Keywords: influence, corporation, investment, information services, development.

Ключевые слова: вплив, корпорації, інвестиції, інформаційні послуги, розвиток.

Информационные системы неразрывно связаны со всеми аспектами экономических отношений. Не исключено деятельность корпораций по предоставлению информационных услуг, в новейшее время является доминирующей формой предпринимательской деятельности [1]. Отметим, что на современном этапе развития экономики корпорации по оказанию информационных услуг отыгрывают большую роль в формировании стратегии развития национальной экономической системы, а в частности привлечения инвестиций.

Поэтому в собственных научных исследованиях Д. Лукьяненко отмечает, что, доминируя на рынках товаров, услуг, капиталов, технологий, управляемых инноваций глобальные корпорации становятся реально влиятельными субъектами глобальной экономики и одновременно динамичными ее структурными элементами. По мобильности, способности адекватного реагирования на изменения в конкурентной среде они явно преобладают, традиционные забюрократизированные государственные, международные и региональные надгосударственные институции. Деятельность глобальных корпораций, которые, очевидно, не будут иметь рыночной альтернативы, в значительной

мере будет определять контуры будущей глобальной экономики и философию глобальной конкурентоспособности и лидерства [2]. В этом контексте актуальность приобретают исследования влияния деятельности корпораций по предоставлению информационных услуг на мировые инвестиционные тенденции, имеет значительный, как научный, так и практический интерес для стимулирования и развития национальной и мировой экономики.

Научному решению исследования мировых инвестиционных процессов посвящены работы таких ученых, как Б. Гаврилишин, Д. Лукьяненко [2], Т. Цыганкова [3], Ю. Макогон, В. Мельник, А. Филипенко, О. Сазонец, И. Сазонец [4], О. Даций.

Целью исследования является определение влияния деятельности корпораций по предоставлению информационных услуг на мировые инвестиционные тенденции.

Эпоха глобализации характеризуется стремительным развитием процессов транснационализации производства и капитала. Одной из важнейших составляющих современного этапа интернационализации хозяйственной жизни становится развитие корпораций, которые в свою очередь способствуют усилению национальной экономики через переход

их в состав международной экономического сообщества.

Для исследования важности влияния деятельности корпораций по предоставлению информационных услуг в мировой экономике, учитывая важную роль международных корпораций в данных процессах, для исследования указанных процессов нами были выбраны показатели входных и выходных прямых иностранных инвестиций (ПИИ), распределенных между региональными интеграционными объединениями – НАФТА, ЕС, АСЕАН (включая Японию, Китай, Корею) и ЛАС. ПИИ на сегодня есть наиболее динамичной и чувствительной к изменениям условий конкурентной среды формой международных экономических отношений. Индикаторы, которые отражают общемировые тенденции развития мирового хозяйства, а поскольку носителями их являются международные корпорации, как мы выяснили ранее, составляют основу экономической интеграции, исследования особенностей указанных показателей, особенно в разрезе региональных объединений, является особенно актуальным.

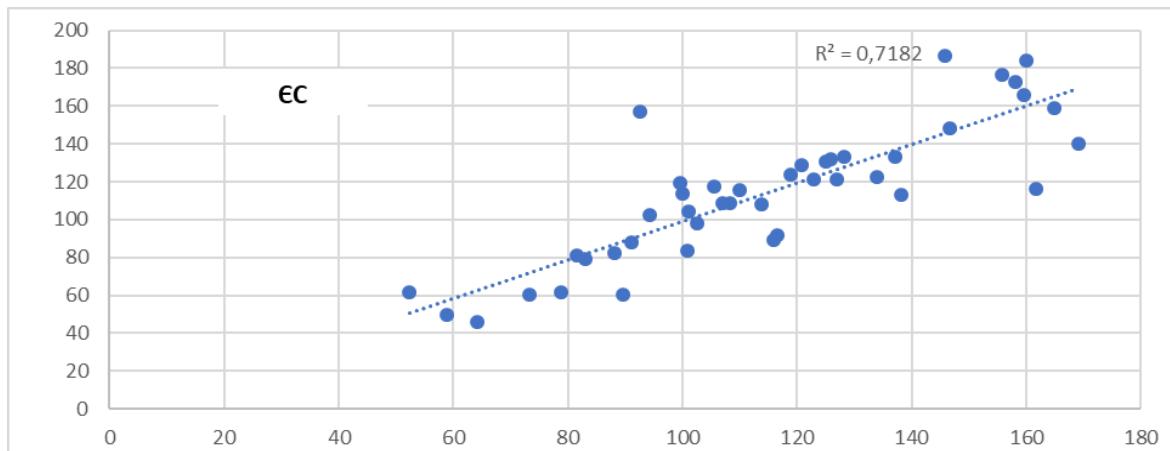
В исследовании были использованы показатели потоков входящих и исходящих инвестиций за период 1970-2016 гг. Для четырех региональных интеграционных объединений. На основе расчетов нами было определено значение индекса динамики ПИИ по данным [5, 6].

Значение индекса больше единицы свидетельствует о росте объемов ПИИ в текущем году по сравнению с предыдущим, а меньше единицы, соответственно, об уменьшении. Наибольшие темпы роста как входящих, так и исходящих ПИИ зафиксировано для стран НАФТА и ЕС, наименьшие – соответственно для регионального объединения ЛАС. Таким образом, подтверждены и определены общемировые тенденции доминирования развитых стран, а соответственно и их корпораций в глобальных потоках ПИИ. Однако стоит отметить, что

наибольшего прогресса в привлечении ПИИ достигли именно страны АСЕАН, является практическим отражением общемировых тенденций укрепления позиций развивающихся стран в мировой экономике.

Приведенные расчеты подтверждают фактическую динамику указанных показателей. В частности, после высокого роста в 2015 глобальные потоки ПИИ в 2016 потеряли нарастающую динамику, преимущественно в условиях слабого экономического роста и серьезных политических рисков для международных корпораций, их потоки сократились на 2% и составили 1750 млн долл. США. Причем особенно потеряли потоки в страны развивающихся что сократились на 14%, достигнув значения 646 млрд долл. США (одновременно и для стран Азии, Африки, Латинской Америки). При этом потоки ПИИ в развитые страны выросли на 5% и составили 1 трлн долл. США. Причем сокращение ПИИ в Европе с избытком компенсировалось их определенным ростом в Северной Америке и значительным ростом в других развитых странах. В крупнейших интеграционных объединениях все большую роль начинают играть потоки ПИИ между странами-участницами, а основой роста потоков ПИИ для развитых стран стали успешные сделки трансграничных слияний и поглощений, большие приватизационные сделки, инвестиции в новые проекты. В потоках выходных ПИИ стоит отметить замедление темпов роста ПИИ европейских корпораций, стабильные показатели для американских и определенное восстановление индикаторов для азиатских компаний после кризиса 2008 года.

На основе рассчитанных данных нами определено уровень взаимозависимости индексов динамики входных и выходных ПИИ за региональными объединениями и общемировыми показателями (рис. 1, рис. 2).



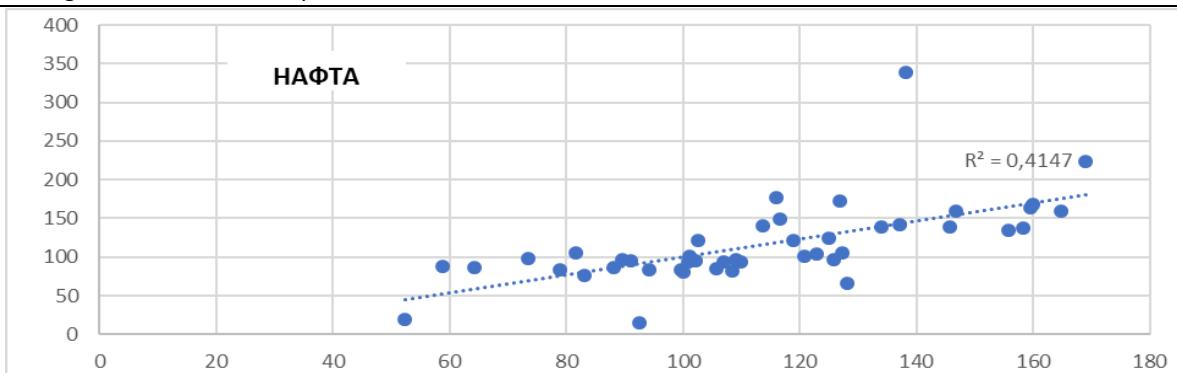


Рис. 1. Соотношение мирового и регионального индексов выходных ПИИ международных корпораций (для ЕС и НАФТА)

Источник: рассчитано и составлено автором.

Таким образом, можно утверждать о высоких темпах взаимозависимости между показателями выходных ПИИ европейских корпораций по предоставлению информационных услуг и общемировых показателей. Коэффициент детерминации составляет 0,71, а с приближением его значения к 1 уровень взаимозависимости между рассматриваемыми показателями растет, то есть можно утверждать,

что выходные потоки ПИИ от европейских корпораций на 71% определяют общемировую тенденцию развития соответствующих индикаторов. Для корпораций регионального объединения НАФТА данное утверждение верно на 41%, что также свидетельствует о важной роли американских корпораций по предоставлению информационных услуг в формировании общемировых потоков выходных ПИИ.

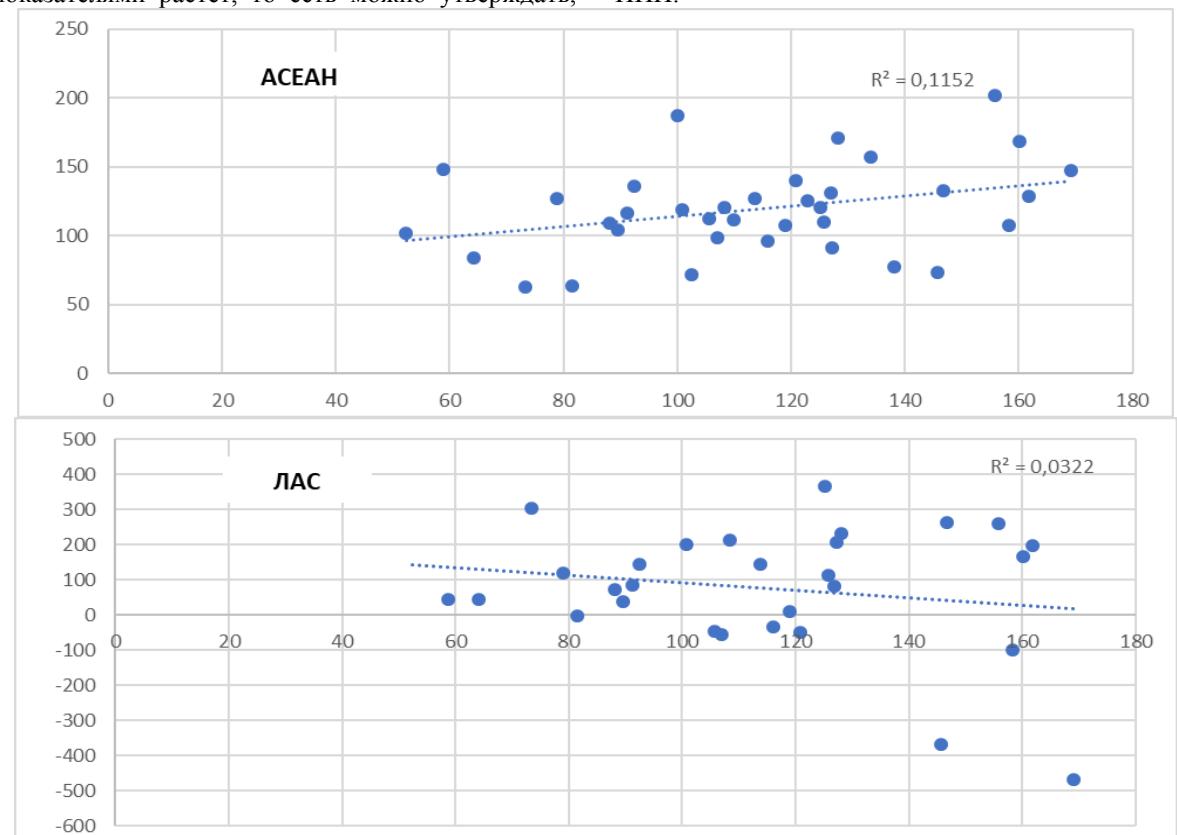


Рис. 2. Соотношение мирового и регионального индексов выходных ПИИ международных корпораций (для АСЕАН и ЛАС)

Источник: рассчитано и составлено автором.

Показатели взаимозависимости между региональными и общемировыми потоками выходных ПИИ для стран АСЕАН и ЛАС находятся на сравнительно низком уровне – 11,5% и 3,2% соответственно. Это определенным образом подтверждает тот факт, что развивающиеся страны, в большей степени выступают в качестве реципиентов ПИИ,

чем инвесторов. Соответственно, международные корпорации по предоставлению информационных услуг из этих стран еще не укрепили свои позиции на международных рынках, чтобы влиять на мировые инвестиционные тенденции, и не реализовали в полной мере стратегии роста.

Доминирование европейских и американских корпораций в качестве ключевых игроков международного инвестиционного рынка подтверждают,

рассчитаны индикаторы для входных ПИИ (рис. 3, рис. 4).

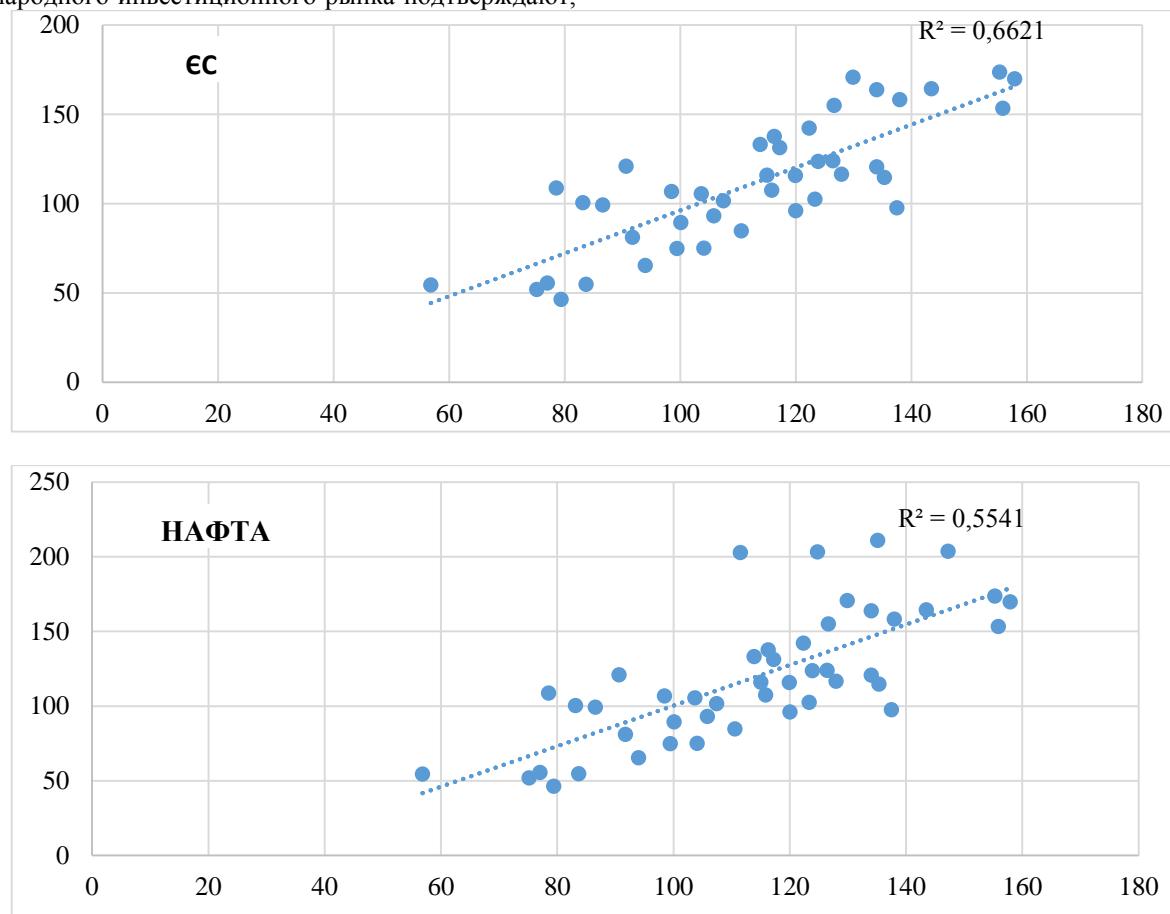


Рис. 3. Соотношение мирового и регионального индексов входящих ПИИ международных корпораций
(для ЕС и НАФТА)

Источник: рассчитано и составлено автором.

Так, показатели взаимозависимости между региональными и общемировыми потоками входящих ПИИ для стран ЕС и НАФТА подтверждают активные позиции международных корпораций по предоставлению информационных услуг из этих стран на мировом рынке капиталов. Показатели детерминации находятся на сравнительно высоком

уровне – 0,66 и 0,55 соответственно, что свидетельствует о сравнительно высоком уровне взаимосвязи – 66% и 55% соответственно. Зато для стран региональных объединений стран Азии и арабских государств значение взаимосвязи входящих ПИИ выше, чем соответствующие рассчитаны индикаторы выходных ПИИ (20% и 11,6% соответственно).

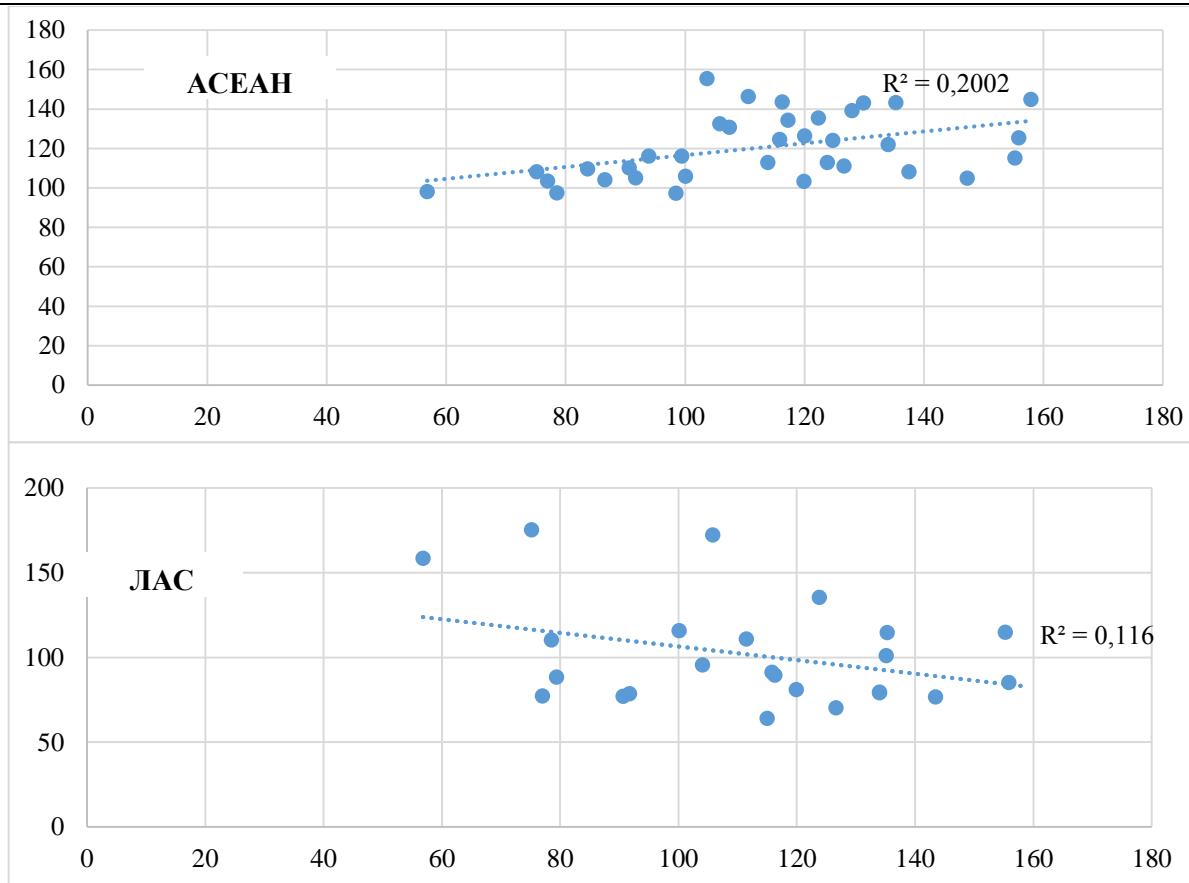


Рис. 4. Соотношение мирового и регионального индексов входящих ПИИ международных корпораций
(для АСЕАН и ЛАС)

Источник: рассчитано и составлено автором

Таким образом, деятельность корпораций по предоставлению информационных услуг способствует формированию и развитию региональных интеграционных объединений. Во-первых, за счет развития собственных корпоративных сетей на основе ПИИ, во-вторых, стимулирования международной торговли и передачи технологий призваны выровнять диспропорции в уровнях экономического развития стран-участниц региональных объединений, сглаживать перепады хозяйственной конъюнктуры и создать мощный фундамент для социально-экономического развития региона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Валіулліна З. В. Формування інформаційно-інституційного середовища діяльності корпорацій / З. В. Валіулліна // Інноваційна економіка, 2018. – № 5-6 . – С. 37-42

2. Лук'яненко Д.Г. Стратегії глобального управління / Д.Г. Лук'яненко, Т.В. Кальченко // Міжнародна економічна політика. – № 8. – 2008 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://iepjurnal.com/journals/8-9/2008_2_Lukyanenko_Kalchenko.pdf

3. Глобальна торгова система: розвиток інститутів, правил, інструментів СОТ : монографія /

Т.М. Циганкова, А.О. Олефір, О.В. Фурсова. – К.: КНЕУ, 2003. – 660 с.

4. Сазонець І. Л. Посилення ролі ТНК: позитивні і негативні наслідки / І. Л. Сазонець // Проблеми та перспективи розвитку банківської системи України : зб. наук. праць. – Суми, 2009. – Вип. 24. – С. 122–127.

5. UNCTADSTAT. Data center. Foreign direct investment: Inward and outward flows and stock, annual, 1970-2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://unctadstat.unctad.org/wds/ReportFolders/reportFolders.aspx>

6. UNCTADSTAT. Data center. Gross domestic product: Total and per capita, growth rates, annual, 1970-2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://unctadstat.unctad.org/wds/ReportFolders/reportFolders.aspx>

7. Глобальні тенденції і перспективи: світова економіка та Україна. / Наук. ред. В.Юрчишин. – Київ: Заповіт, 2018. – 202 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://razumkov.org.ua/uploads/article/2018_global_trendns.pdf

FORMATION OF THE MODERN MODEL OF MANAGEMENT OF HEALTH INSTITUTIONS IN UKRAINE

Danko V.

PhD student at the Kherson State Agrarian University, Kherson

ФОРМУВАННЯ СУЧАСНОЇ МОДЕЛІ УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДАМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я В УКРАЇНІ

Данько В.В.

здобувач наукового ступеня

ДВНЗ «Херсонський державний аграрний університет», м.Херсон

Abstract

The article deals with the peculiarities of the formation of a modern model of management of health care institutions in Ukraine and in the world. The strategic directions of the development of the health care system have been formed and the ways of informatization of health care have been determined through the creation of an E-health environment.

Анотація

У статті досліджено особливості становлення сучасної моделі управління закладами охорони здоров'я в Україні та світі. Сформовано стратегічні напрями розвитку системи охорони здоров'я та визначено шляхи щодо забезпечення інформатизації охорони здоров'я через створення середовища Е-здоров'я.

Keywords: management of health care institutions, modern management model, strategic development, E-health information environment.

Ключові слова: управління закладами охорони здоров'я, сучасна модель управління, стратегічний розвиток, інформаційне середовище Е-здоров'я.

Розбудова нової системно-збалансованої системи охорони здоров'я має базуватись на успішній стратегії проведення адміністративно-територіальної реформи та реформуванні місцевого самоврядування, насамперед в інтересах охорони здоров'я та освіти громадян. Це дозволить привести до стандартів передових країн фінансово-економічну та медичну складові надання лікарської допомоги. Так, надання профілактичної та первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини стане основним завданням на базовому (село, селище, місто) рівні, спеціалізованої медичної допомоги – на районному та високоспеціалізованої – на обласному рівні. Місія невеликого за штатом МОЗ України полягатиме у розробці та координації впровадження стратегії розвитку сфери охорони здоров'я України.

Зазначений підхід має стати складовою загальнouкраїнської стратегії розвитку суспільства та держави на десятирічний період, а про її виконання щорічно звітуватись у посланнях Президента України до Верховної Ради України. Ефективне проведення адміністративно-територіальної та реформи місцевого самоврядування має базуватись на гармонізації відносин громадяніна з громадами, громад з районами та областями. Центральною фігурою цих змін має стати задоволення потреб пацієнта за місцем його проживання у громаді.

Модель влади, насамперед, у вирішенні питань системи охорони здоров'я має базуватися на адміністративно-територіальній перебудові як найважливішій ділянці державотворення. Вона має зняти конфліктність на ментальному рівні між прагненням до гідного життя, побудованого на індивідуалі-

змі, і бідністю, пов'язаною з несприятливим середовищем самореалізації. Це стосується не тільки пацієнтів, а також лікарів і медичних сестер. Актуальним є впровадження економічних зон для розробки і реалізації нано- і біотехнологій в інтересах охорони здоров'я, розвитку фармацевтичної індустрії. Остання має протягом десятирічного періоду в три-чотири рази наростити свій потенціал.

Мета дослідження – сформувати сучасну модель управління закладами охорони здоров'я в Україні у контексті стратегічного напряму розвитку системи охорони здоров'я. Вона потребує глибокого дослідження причин виникнення існуючих проблем, що спричинила пострадянська модель системи охорони здоров'я, яка виявилася нежиттездальною в сучасних умовах.

Матеріали та методи дослідження.

Дослідження здійснювалося на основі використання теоретико-методичних досягнень вітчизняних і закордонних авторів з питання функціонування закладів охорони здоров'я, фундаментальних положеннях теорії управління, що дало можливість запропонувати актуальні пропозиції щодо формування сучасної моделі управління закладами охорони здоров'я. Україна потребує подвійного нарощування потенціалу надання медичних послуг. Для цього необхідна стратегія стабілізаційної діяльності системи охорони здоров'я. Вона має передбачати 100% охоплення громадян послугами ПМСД на засадах розвиненої сімейної медицини. Фінансових ресурсів на рівні громад, районів та областей на сьогодні достатньо для задоволення потреб найбідніших та бідніших громадян України, які складають до 30% від загальної кількості населення. Насамперед, це сто-

сується дітей, людей з інвалідністю та членів суспільства, які не спроможні подбати самі про себе [2, с.101; 3].

Зростання фінансування пріоритетного розвитку ПМСД на засадах сімейної медицини має базуватись на легалізації неформальних платежів населення в обсягах 5-7% щорічно шляхом надання

права закладам охорони здоров'я встановлювати реальні тарифи. Тому центр ПМСД переходить на фінансування відповідно до укладених декларацій. Тому система фінансування набуває вигляду, як це представлено та рисунку 1.



Рис.1. Впроваджувана схема охорони здоров'я

Оплата за послуги медичним працівникам: відбудеться зміна принципу оплати праці персоналу закладів охорони здоров'я: від фіксованої оплати за штатним розкладом – до оплати за надані послуги, які надаються за контрактом між закладом охорони здоров'я і співробітником. Зарплатня медиків залежатиме від обсягу наданих послуг.

Переваги, які отримують суб'єкти:

Пациєнти: кошти йтимуть за пацієнтом; пацієнти отримуватимуть медичну допомогу, де зручно територіально; держава оплачуватиме послуги незалежно від того, де вони будуть надані.

НОВИЙ РОЗПОДІЛ БЮДЖЕТУ – ОПЛАТА ЗА РЕЗУЛЬТАТ



Рис.2. Схема розподілу бюджетних коштів

Медичний персонал: медики не будуть прив'язані до закладу охорони здоров'я; медики зможуть заключати кілька контрактів з різними закладами охорони здоров'я; доходи медиків будуть легальними і залежатимуть від наданих послуг.

Держава: належне фінансування галузі, базуючись на аналізі показників здоров'я та якості послуг; ефективне використання коштів.

Було

планування	Власник затверджує детальний план на рік по всіх кодах видатків	Стало
зміни плану	Власник затверджує будь-яку зміну призначення	Власник затверджує глобальний бюджет по 2 кодах: – поточні видатки – капітальні видатки
звітність	Щомісячна звітність за відповідність видатків плану	Медзаклад автономно розпоряджується бюджетом Звітує реальні видатки по повному класифікатору видатків

Рис. 3. Система планування та звітності системи охорони здоров'я

Система охорони здоров'я має стати інвестиційно-привабливою у тому числі для іноземних інвесторів. Це можливо на основі рівноправного функціонування всіх форм власності у кожному із видів медичної допомоги, фінансово-економічної прозорості, повної автономності закладів охорони здоров'я з правом встановлення тарифів в межах договірних цін. Останні щорічно юридично закріплюються, як результат узгоджень, між асоціаціями пацієнтів, лікарів, міністерствами фінансів та охорони здоров'я України, Фондом загальнообов'язкового медичного страхування та приватними страховими компаніями.

Особливо актуальним є сприяння у функціонуванні приватних сімейних лікарів, консультативно-діагностичних центрів, паліативної та хоспітної, спеціалізованої та високоспеціалізованої, реабілітаційної медичної допомоги, а також фармацевтичних послуг.

В умовах перебування країни у стані війни, анексії Криму та окупації половини території Донецької та Луганської областей військами РФ, у сфері охорони здоров'я цих регіонів необхідно впровадження спеціального режиму управління. Це має стосуватись і відповідного післявоєнного періоду.

Системні протиріччя існуючої пострадянської монополізованої і тінізованої сфери охорони здоров'я на фоні несприятливих соціально-економічних умов проживання значної частини громадян потребують прийняття кардинальних і вкрай непопулярних рішень.

В умовах підписання та ратифікації Угоди про асоціацію з ЄС та про зону вільної торгівлі, стратегія розвитку системи охорони здоров'я має носити випереджувальний характер на інноваційних засадах. Стратегічна мета – це побудова сучасних функціонально-дієздатних українських державних, комунальних, приватних інститутів в сфері охорони здоров'я для розв'язання завдань забезпечення реальної і доступної для громадян якісної медичної допомоги. Насамперед, це стосується малозабезпечених категорій громадян, дітей та інвалідів. Система державної політики в сфері охорони здоров'я має базуватись на створенні ринкових умов для впровадження інновацій в систему охорони здоров'я, демонополізації і детінізації галузі.

Для системного вирішення концентрованих та інтегрованих проблем у державі, насамперед у сфері охорони здоров'я, необхідне єднання дій Президента України, Верховної Ради України та Кабінету Міністрів України. Діюча законодавча та інша нормативно-правова база, які регулюють насамперед економічну сферу життя, протягом десятиліть нерідко ухвалювалось, як результат лобіювання корпоративних інтересів фінансово – промислових груп та ТНК на шкоду українській державі та суспільству. В зв'язку з цим, доцільно надати Президенту України право протягом п'ятирічного періоду видавати укази з економічних питань, які не врегульовані законами [4, с.107].

Ключові положення стратегії розвитку системи охорони здоров'я України щодо державного

регулювання мають обґрунтовуватись професіоналами з економічних, правових та медичних питань. Стратегія має розроблятися закордонними та вітчизняними фахівцями, які мають особистий успішний досвід обґрунтування і впровадження сучасних управлінських і фінансових стандартів у сфері охорони здоров'я. Корекція має проводитись страховими компаніями, асоціаціями економістів, юристів і медичних працівників різних видів надання медичної допомоги. Це має базуватися на персональній відповідальності розробників стратегії за ефективність впровадження державної політики.

Система охорони здоров'я України потребує щорічного нарощування на 7-8% потенціалу медичних послуг на базовому – районному та обласному рівнях. Воно має базуватись на скороченні нераціональних витрат. Насамперед, це стосується кардинального зменшення фінансування управлінського апарату на всіх рівнях та перерозподілі витрат урядового бюджету на користь місцевих бюджетів системи охорони здоров'я. Це в деякій мірі відповідає положенням «Державного бюджету України на 2016р.» щодо зростання фінансування видатків місцевих бюджетів, у тому числі на охорону здоров'я [5, с.167].

Докорінна зміна системи охорони здоров'я можлива на базі пріоритетного розвитку первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини та впровадженні системи загально обов'язкового медичного страхування, пропозиції доступних і високоякісних фармацевтичних препаратів.

Актуальним є нарощування конкурентоспроможності надання всіх видів медичної допомоги, у тому числі високоспеціалізованої, за стандартами країн ЄС. Архітектура нової системи охорони здоров'я України може стати конкурентоспроможною при належному створенні державою сприятливих умов для розвитку ринку медичних послуг. Вона має базуватись на національних критеріях та індикаторах якості і доступності медичної допомоги. Важливим є збереження сучасних наукових, лікарських, фармацевтичних шкіл, які визначають високоякісний стан окремих медичних закладів в Україні.

Загальний обсяг урядових видатків на систему охорони здоров'я має щорічно скорочуватись на 5% шляхом його перерозподілу на потреби громад. Урядові витрати на систему охорони здоров'я протягом 5 років мають зменшитись на 25%. Вивільнені кошти мають направлятись на фінансування надання медичних послуг на базовому, районному та обласному рівнях.

Розвиток вітчизняної сфери охорони здоров'я можливий завдяки реалізації комплексу заходів управління за такими пріоритетними напрямами: "післядання елементів ринкової саморегуляції з елементами демократичного державного регулювання"; "захист національних інтересів у сфері охорони здоров'я"; "визначення державних гарантій надання громадянам медичної допомоги; забезпечення загальнодоступності медичної допомоги;

пріоритетність первинної медичної допомоги; запровадження обов'язкового медичного страхування" [1, с. 123; 4, с. 107]; "реформування кадрової політики у сфері охорони здоров'я; структурної реорганізації відповідно до потреб населення у різних видах медичної допомоги; впровадження багатоканальної бюджетно-страхової системи фінансування сфери охорони здоров'я у поєднанні із системою контролю за цільовим використанням коштів; державне регулювання фармацевтичної діяльності; створення умов і стимулів профілактики професійних захворювань і травматизму на виробництві; забезпечення законодавчого підґрунтя для проведення медичної реформи; створення раціональної системи державних гарантій щодо забезпечення населення медикаментозними препаратами; посилення захисту прав пацієнтів і медичних працівників" тощо.

Зазначалося, що державне регулювання фармацевтичної діяльності - це сукупність законодавчих, адміністративних, технічних елементів, яких вживає держава для забезпечення ефективності, безпеки і якості лікарських засобів та медичних виробів, а також для надання точної й достовірної інформації про препарати лікарю та пацієнту. При цьому держава має створити умови, при яких фармацевтична продукція для населення має бути фізично та економічно доступною, якісною, безпечною, ефективною, а для виробництва та реалізації - вигідною.

Наразі у МОЗ України за активною участю громадськості триває розробка Національної політики забезпечення лікарськими засобами (National Drug Policy). Національна політика є документом, в якому держава визначає цілі фармацевтичної галузі щодо забезпечення населення медичною продукцією, а також державну стратегію з досягнення їх у розробці, виробництві та забезпеченні лікарськими засобами та медичними виробами населення відповідно до реальних потреб охорони здоров'я. Цей документ формується згідно з рекомендаціями ВООЗ («How To Develop And Implement A National Drug Policy», 2nd ed., World Health Organization, Geneva, 2001) і сприятиме досягненню якомога вищого рівня охорони здоров'я населення. Національна політика покликана сформулювати загальні правила і принципи, що координують діяльність суб'єктів фармацевтичного ринку, — вона не має сили закону, але необхідна для планування роботи Уряду та центральних органів виконавчої влади.

Було проаналізовано державне регулювання фармацевтичної галузі Сингапuru, Іспанії, Канади, Польщі і Норвегії, що мають вдалий досвід реформування фармацевтичного сектора охорони здоров'я (дерегуляція в сфері виробництва, імпорту і дистрибуції, децентралізація управління, допуск відповідної продукції на ринок) та займають провідне місце відповідно у рейтингу ефективності системи охорони здоров'я різних країн Health-Care Efficiency Index, що складається експертами агентства «Bloomberg». На прикладі систем охорони здоров'я провідних країн світу доповідач звернула увагу на такі важливі аспекти:

- В країнах, що розглядаються, витрати на охорону здоров'я становлять 11–15% загальнодержавних витрат;

- питома вага витрат на охорону здоров'я в структурі ВНП варіє в діапазоні 6–8%;

- левова частка витрат на медикаментозне забезпечення покривається за рахунок державного бюджету;

- урядами багатьох країн впроваджуються довгострокові державні програми, що передбачають заходи з оптимізації витрат на потреби охорони здоров'я;

- у всіх країнах діє національна законодавча база, що регулює обіг лікарських засобів та медичних виробів;

- уряди країн наділяють відповідні органи з регулювання фармацевтичного сектора охорони здоров'я повноваженнями, необхідними для виконання покладених на них функцій. В одних країнах (Канада, Сингапур) таким органом є Міністерство охорони здоров'я та уповноважені ним установи, в інших (Іспанія, Польща, Норвегія) — агентство (управління, адміністрація), що має статус центрального органу виконавчої влади, підпорядкованого Уряду.

- в країнах ЄС використовуються методи прямого або непрямого регулювання цін на лікарські засоби з метою контролювання витрат на лікування;

- у всіх країнах діють системи державного медичного страхування та реімбурсації.

Враховуючи, що удосконалення системи регулювання фармацевтичного сектора є невід'ємною складовою процесу підвищення ефективності закладів охорони здоров'я в цілому, тому ми вважаємо необхідне в Україні на державному рівні:

- розробити та затвердити Національну політику щодо забезпечення лікарськими засобами, а також Державну програму забезпечення населення лікарськими засобами на 2017–2027 рр.;

- розвивати та стимулювати вітчизняне виробництво лікарських засобів та медичних виробів як галузь, що створює робочі місця та забезпечує економічну незалежність України;

- прийняти нову редакцію Закону України «Про лікарські засоби» та «реанімувати» розробку Закону України «Про медичні вироби»;

- запровадити ефективну систему державного медичного страхування;

- забезпечити функціонування ефективної системи збору та аналізу даних щодо захворюваності населення з метою об'єктивного оцінювання реальної потреби українських пацієнтів в обсягах медичної та фармацевтичної допомоги;

- визначити економічно обґрунтовану вартість лікарських засобів, без якої неможливо оцінити обсяги державного фінансування для запровадження реімбурсації та страхової медицини;

— переглянути інформаційну політику щодо лікарських засобів та медичних виробів.

Тому, для ефективного розвитку управління закладами охорони здоров'я та медичної сфери загалом, необхідно формування більш численних, сучасних, економічно стійких трудових ресурсів охорони здоров'я, які необхідні для зміцнення здоров'я, профілактики захворювань, задоволення потреб населення і забезпечення інклузивного економічного зростання:

— стимулювати інвестиції у створення робочих місць на гідних умовах у секторі охорони здоров'я, особливо для молоді і жінок, в потрібній кількості і в потрібних місцях;

— розширити участь жінок в економічній діяльності і сприяти розширенню їх прав і можливостей за допомогою інституціоналізації їх провідної ролі, усунення гендерного дисбалансу, забезпечення рівноправного доступу до освіти і ринку праці в секторі охорони здоров'я та врахування гендерних аспектів у процесі реформування охорони здоров'я;

— розвивати систему висококласної освіти, спрямовану на якісні зміни, і систему безперервної професійної підготовки з тим, щоб всі працівники охорони здоров'я могли повною мірою реалізувати свій потенціал;

— реформувати моделі обслуговування, що базуються на наданні допомоги, перш за все, на базі лікарень, з перенесенням акценту на профілактику й ефективне надання високоякісних, доступних, комплексних, що реалізуються на місцевому рівні й орієнтованих на потреби людей послуг первинної та амбулаторної медико-санітарної допомоги з особливою увагою до районів з недостатнім рівнем забезпеченості послугами;

— використовувати потенціал інформаційних і комунікаційних технологій для розвитку санітарної освіти, орієнтованого на потреби людей медико-санітарного обслуговування та систем медико-санітарної інформації;

— забезпечити вкладення коштів у створення основних можливостей по ММСП, включаючи формування навичок у національних і міжнародних працівників охорони здоров'я в умовах гуманітарних надзвичайних ситуацій та як гострих, так і затяжних надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я; забезпечити охорону та безпеку всіх працівників і закладів охорони здоров'я в будь-яких умовах;

— залучити достатній обсяг фінансування з внутрішніх і міжнародних джерел, приватних і державних залежно від ситуації і при необхідності розглянути питання про масштабну реформу фінансування охорони здоров'я з метою вкладення ресурсів у створення дійсно необхідних навичок, гідних умов праці та підготовку належного числа працівників охорони здоров'я;

— розвивати міжсекторальне співробітництво на національному, регіональному та міжнародному рівнях, взаємодія з громадянським суспільством, профспілками, іншими організаціями громадянського суспільства та приватним сектором; вбудувати в національні плани і стратегії в галузі охорони здоров'я та освіти питання міжнародного співробітництва в інтересах підтримки інвестицій у створення кадрів охорони здоров'я;

— підвищити рівень міжнародного визнання кваліфікації працівників охорони здоров'я для сприяння більш ефективному використанню професійних навиків і отримати більший позитивний ефект з міграції працівників охорони здоров'я, при цьому коригуючи його негативні наслідки і забезпечуючи захист прав працівників охорони здоров'я;

— провести всебічне дослідження й аналіз ринків праці у сфері охорони здоров'я із застосуванням стандартизованих статистичних показників і методології з метою зміцнення науково-доказової бази та вдосконалення підзвітності.

Також слід відмітити, що сучасними світовими тенденціями є прагнення до ефективного використання ресурсів в сфері охорони здоров'я. Кадрове забезпечення в сфері охорони здоров'я має тенденцію до скорочення, в той час як попит на послуги кращої якості збільшується, а відповідальність за результати посилюється. Мобільність населення, урбанізація є факторами, які висувають нові вимоги до доступності охорони здоров'я в будь-якій точці країни та за її межами. У 2018 році Україна знаходитьться на ранньому етапі впровадження електронної системи охорони здоров'я, який характеризується відсутністю сумісності інформаційних систем у сфері охорони здоров'я, відсутністю єдиного унікального ідентифікатора для пацієнтів, недосконалістю інформаційної інфраструктури та взаємодії між загальнодержавними реєстрами, недосконалістю ряду реєстрів, недостатністю фахових спеціалістів для автоматизації та управління змінами, недостатністю комп'ютерного та мережевого обладнання в закладах охорони здоров'я тощо. Рівень комп'ютеризації, покриття медичними інформаційними системами надавачів послуг в сфері охорони здоров'я залишається низьким, що потребує забезпечення інформатизації охорони здоров'я через створення середовища Е-здоров'я для:

— забезпечення інструментів для реалізації реформи фінансування охорони здоров'я та функціонування НСЗУ як єдиного національного замовника та платника за медичні послуги;

— надання достовірної інформації в необхідному обсязі, в потрібному місці, в потрібний час для учасників системи охорони здоров'я;

— використання переваг обробки «великих даних» та інтелектуальних систем для прогнозування потреб охорони здоров'я, планування ресурсів в галузі, підтримки клінічних рішень та підвищення якості медичних послуг;

— заличення пацієнта до піклування про власне здоров'я, контролю якості отриманих послуг за рахунок надання доступу до власних медичних даних та розпорядження ними.

Тому нами було визначено заходи, що забезпечуватимуть розвиток, інвестиційну привабливість ринку та середовища Е-здоров'я та в майбутньому, а саме:

— прискорення переходу закладів охорони здоров'я на ЕМЗ через встановлення у нормативно-правових актах обов'язковості ведення ЕМЗ та розроблення системи заохочень для закладів, які досягають успіхів у інформатизації;

— програми економічного стимулювання господарюючих суб'єктів у сфері Е-здоров'я, включаючи надання податкових пільг;

— інформаційні та просвітницькі кампанії з популяризації Е-здоров'я;

— розробка законодавства, що необхідне для юридичної визначеності діяльності в сфері Е-здоров'я;

— вдосконалення нормативних документів в сфері технічного захисту інформації, підготовка методичних рекомендацій для забезпечення єдиного підходу до перевірки відповідності комплексних систем захисту інформації (КСЗІ), надання можливості використання міжнародних стандартів захисту даних у сфері Е-здоров'я, вдосконалення процедур підтвердження відповідності систем захисту інформації у інформаційно-телекомунікаційних системах в складі ЕСОЗ, здійснення робіт із створення систем захисту інформації, державної експертизи зазначених систем у порядку, визначеному МОЗ;

— поступове впровадження стандартів, вимог до електронних медичних інформаційних систем, що дозволить запобігати появі неякісних продуктів на ринку та спростити вибір рішень для закладів охорони здоров'я;

— розроблення державою програм публічно-приватного партнерства, заличення донорської та міжнародної технічної допомоги для інформатизації охорони здоров'я;

— створення технічних можливостей (API, спеціалізованих баз з агрегованими знеособленими даними) для доступу до знеособлених агрегованих «великих даних» в ЕСОЗ та прозорих правил їх використання для науковців та бізнес-спільноти, в тому числі з комерційними цілями.

Створення і розвиток середовища Е-здоров'я призведе до значного покращення якості, безпечності, доступності послуг в сфері охорони здоров'я, підвищення ефективності системи охорони здоров'я, а економічне зростання суміжних сферах – науці, галузі ІКТ.

Таким чином, упровадження ефективних сучасних моделей управління закладами охорони здоров'я, орієнтованих на потреби місцевих громад як в містах, так і в сільській місцевості, забезпечить покращання рівнів доступності та якості системи надання медичної допомоги, профілактики хвороб і сприяння здоровому способу життя шляхом вдосконалення раціонального використання ресурсів системи охорони здоров'я населення України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Зінченко О.А., Пономаренко Л.Р. Особливості проектного менеджменту в закладах охорони здоров'я/ О.А.Зінченко, Л.Р. Пономаренко / Науковий журнал «Інфраструктура ринку». - Випуск 18, 2018. - с. 123-126.
2. Лепський В. В. Концепція реформування медичної галузі з використанням проектного підходу / В. В. Лепський / Вісник НТУ «ХПІ». 2016. № 2 (1174). – С.101-112.
3. Литвинова О Інновації в управлінні охороною здоров'я — боротьба чи єдність протиріч? 26.01.2018. - Електронний ресурс: <https://www.vz.kiev.ua/innovatsiyi-v-upravlinniy-ohoronyu-zdorov-ya-borotba-chy-yednist-protyrich/>
4. Петрух О. А. Інноваційний розвиток сфери охорони здоров'я України / О. А. Петрух / науковий журнал «Економіка та держава» № 11/2018. – С. 107-111.
5. Шавшин О.С. Стратегія інноваційного розвитку підприємства / О.С. Шавшин / Міжнародный научный журнал «Интернаука» // № 3 (25), 2 т., 2017. С.167-171.

INNOVATION APPROACH TO ONLINE FORECASTING THE DYNAMICS OF HOUSE PRICES IN UKRAINE

Chernenko V.

*Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University,
Association Professor of Department of Computer Science and
Highest Mathematics, Ph.D. (Physics and Mathematics)*

Slon Ya.

*Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University,
Master's Degree of Department of Computer Science and
Highest Mathematics*

Abstract

Forecasting prices, supply and demand for housing is the final and most important stage in the research of the housing market and is the construction of a scientifically grounded scenario of possible development of the housing market. This paper aims to predict prices in the housing market on the basis of the perspective method of prediction of dynamics series – the method of mean square collocation. This development allows real estate agencies, construction companies and other enterprises whose activities are related to investing in real estate to automate the evaluation and forecasting of real estate prices.

Keywords: information web system, real estate market, housing market, house prices forecasting prices, mathematical model of a collocation.

INTRODUCTION

In the modern world, a lot of attention is paid to the modeling of various economic and technological processes. Notably, there is a sufficiently large number of statistical data covering almost all spheres of human activity. This too applies to the housing market. However, looking only at figures from a table or a graph, it is difficult to determine the exact fluctuation of the house prices in a given period.

Prediction of price, supply and demand is an essential element of the economic and mathematical modeling and is the construction of a scientifically grounded scenario of the possible development of the housing market: the forecast of future sales, the identification of possible volumes of construction, and such like. The forecast of the housing market gives an idea of what will happen to the housing market in the future. This can help a user with their investment decisions.

The state of the current housing market is relevant and should be researched. The cost of housing, which is reflected in average prices in the primary and secondary housing markets, is a key factor for forecasting prices in the housing market. Using average prices in the regions, prices are calculated in the housing market at the state level as a whole. These indicators are taken into account when predicting the market price of housing, which is used in:

- social policy planning (calculation of various payments, budget funds for the construction of residential premises, etc.);
- implementation of the comparison of regions (regional policy to ameliorate differences in the economic development of regions);
- the development by government of strategic actions for the development and improvement of the housing sphere;
- calculating tax revenues and budgets of different tiers of government, etc.

The above aspects reflect the relevance of the chosen research direction.

Many studies, by both domestic and foreign authors, are related precisely to the allocation of factors that determine prices in the residential real estate market. For example in the paper [1], the authors created a predictive mathematical model of the dynamics of changing the prices of housing using neural network technologies based on the computing systems of non-linear dynamics of time series, financial ranks of the price level of housing and macroeconomic and financial indicators of the country. In the paper [2] a regional analysis of the housing market in Ukraine was carried out: on assessment of the relevant factors, regions of Ukraine were clustered according to their house prices.

In the study [3], the authors examine the role of the real estate market in the Greek economy and also provide macroeconomic factors such as mortgages in the retail sector of the real estate market and show their correlation with the house price index. In the analysis of the UK's housing market, the authors of the paper [4] used the co-integration approach and the error correction model, which shows that the growth of house prices is most influenced by the interest rate. The results of research [5] have shown that new build prices in Serbia are increasing with population growth and real wages.

Researchers who deal with the problems of forecasting prices in the real estate market of Ukraine, build static predictions and use rather cumbersome techniques that cannot be repeated by real estate professionals. For example, the article [6] deals with the existence of advanced and delayed indicators of the state of the housing market. The research demonstrates that the fluctuation of housing prices is nearly always synchronized to the cycle of business activity, the former usually ahead of the latter with a small lag. In the work [7], when forecasting prices for the primary residential housing market in Kyiv, it is proposed to divide the existing range of the dynamics into separate periods, demonstrating a clear tendency to price increase or de-

crease, which in turn requires a large number of additional calculations. There is, therefore, a demonstrable need for more convenient universal models of forecasting.

In the paper [8], the authors suggest that a dynamic factor model be used to predict housing price inflation for five metropolitan areas in South Africa. The article [9] deliberates the effectiveness of the dynamic factor model as compared to the classical autoregressive models.

Note, that this method makes it possible to build accurate static predictions, but, as the processes in the real estate market are quite dynamic, there is a need to dynamically forecast housing prices in the coming months. Another problem is the inappropriateness of the methods developed in countries with a well-developed market economy to predict in countries with economies in transition.

Therefore, in this paper it is proposed to model the dynamics of house prices in Ukraine with the aim of online forecasting with the help of an economic-mathematical model based on the method of mean square collocation [10]. Using the model of mean square collocation, we can observe and predict variables according to their physical, economic or mathematical nature [11], which means that changes in house prices in the coming months can also be predicted. The collocation model of forecasting preserves the main advantages of the classical regression models. It can be used for constructing the optimal forecast of with reference to homogeneous data and can equally be applied for evaluating any peculiar characteristics on the basis of heterogeneous information.

Thus, the research goal of the work is to develop an informational web system using modern programming technologies for storing and online forecasting

statistical data on the dynamics of house prices in Ukraine.

MATERIALS AND METHODS

Presently, there are several web-portals, for example, [12, 13], which enable the viewing of statistics on real estate sales in a separate regions of Ukraine in the form of charts. But for further analysis of statistical data, for example, for prediction, it is necessary to store data in a format that is convenient for future calculations.

To accomplish the task, an informational web system «Dynamics and forecasting of house prices in Ukraine» was developed using modern programming technologies MVC, the Laravel framework and object-oriented programming in PHP. The developed web system is an informational structure available on the Internet under the domain name hpd-forecasting.info. The paper [14] describes the stages of designing an informational web application for storing statistics on the dynamics of house prices in Ukraine, in a format suitable for further analysis.

RESULTS AND DISCUSSION

The statistical data, for the developed information web system, is obtained from the web page [15] in the json format and stored in the database for further use during online forecasting. The stored data then allows a user to see a time series of monthly average house prices (per square meter) in a selected region of Ukraine.

The statistical data for 2006–2019 in Kyiv are taken for research (Fig. 1).

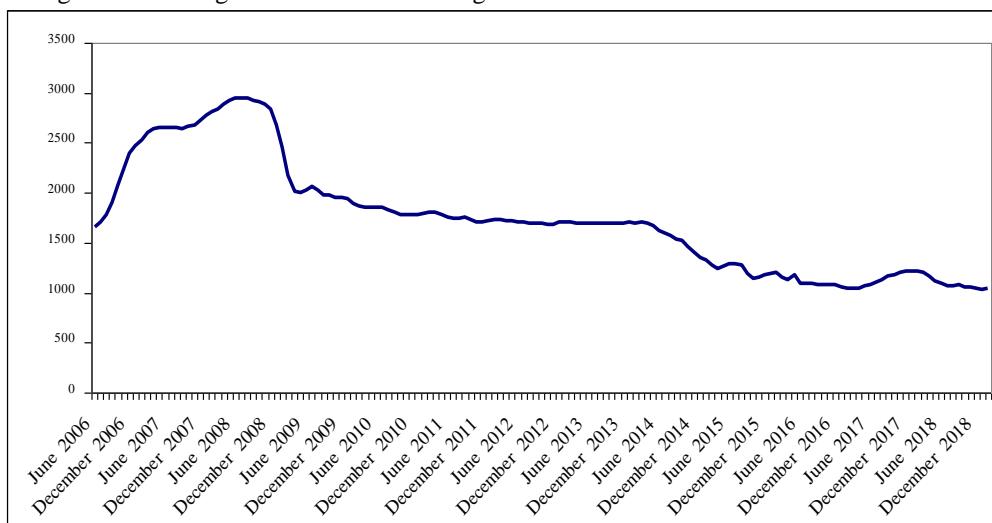


Fig. 1. Statistics on the dynamics of house prices in Kyiv from June 2006 to February 2019

In order to test the implementation of the method of mean square collocation and the efficiency of the information web system as a whole a set of statistical data is selected. Information about the initial set of statistical data: region – Kyiv; parameter – the average price per square meter, currency – dollar, approximation – sliding average (5 points), forecast period – 6 months.

The results obtained following the simulation as described above by the developed information web system provide the online forecasting data in housing prices in the form of a table or a graph. Fig. 2 shows a screenshot of the website page with the simulation results in the form of a table, in Fig. 3 – as a graph.

BY DATE		BY MONTH	
Month	Average price in Kiev	Month	Average price in Kiev
August 2019	1164,37		
July 2019	1141,31		
June 2019	1113,66		
May 2019	1083,70		
April 2019	1054,08		
March 2019	1027,61		
February 2019	1044,00		
January 2019	1037,00		
December 2018	1039,00		
November 2018	1050,50		

Fig. 2. Screenshot of the developed web site page with the results of forecasting house prices in Kyiv in the form of a table

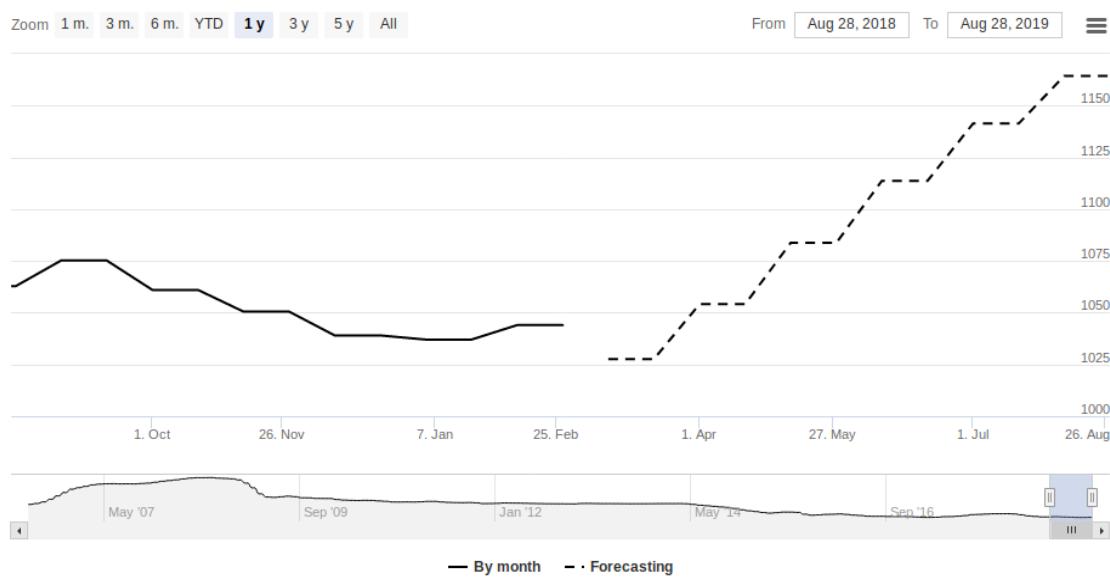


Fig. 3. Screenshot of the developed web site page with the results of forecasting house prices in Kyiv in the form of a graph

In Fig. 2 bold text indicates the months for which the projected values of average house prices per square meter in the chosen region are being obtained (from March 2019 to August 2019). The same information is provided in Fig. 3 in the form of a graph (the predicted values are constructed in the right half of the graph).

To test the adequacy of the constructed collocation model for the purposes of predicting average prices per square meter in the Ukrainian housing market it is necessary to compare the projected values for the twelve months – from March 2018 to February 2019, – with the actual values for this period.

In Table 1 demonstrates both the estimated average selling price of 1 sq. m. based on the model of collocation, and the actual average sales data of 1 sq. m. of

the residential real estate in Kyiv for the specified period.

The above exercise of adequacy verification demonstrates the proposed model's high accuracy, with average error of approximation $\hat{A} = 2.8\%$ being relatively small (up to 10 %).

The projected values for large regions, such as Kiev, will be significantly improved if they form a sample by district of Kyiv. For example, for the Darnytsky district of Kyiv, the average approximation error is 1.6%.

Consequently, the high accuracy of the model of RMS can allow it to predict housing market prices in the short-term (up to one year) and in the mid-term (from one to three years).

Table 1

Verification of the Adequacy of the Collocation Model			
Period	Factual price, \$ per sq. m	Estimated average selling price, \$ per sq. m	Error of approximation, %
March 2018	1206.8	1219.2	1.0
April 2018	1164.7	1220.4	4.8
May 2018	1111.5	1190.4	7.1
June 2018	1087.4	1157.8	6.5
July 2018	1062.5	1125.4	5.9
August 2018	1062.7	1096	3.1
September 2018	1075.2	1071.4	0.4
October 2018	1061	1042.2	1.8
November 2018	1050.5	1041.5	0.9
December 2018	1039	1050.4	1.1
January 2019	1037	1041.5	0.4
February 2019	1041.3	1050.4	0.9

CONCLUSIONS

The implemented informational web system provides access to the statistical information on fluctuations in house prices in any region of Ukraine, and facilitates its perception and analysis with the help of dynamic graphs. The results of the online forecast provide a basic idea as to how prices in the housing market will behave in the coming months. The uniqueness of this development is to enable users to store statistics in the json format and to dynamically receive results of online forecasting of housing prices in any region of Ukraine.

The results of this study may be useful to ordinary home buyers or investors who own funds in real estate, saving capital from inflation or for profit when renting a home.

The projections constructed in this paper are point-based and the authors believe that in the future interval forecast calculations should be added to allow for interval searches of the house prices in the regions of Ukraine. It is also planned to improve the forecasting process by taking into account the detailed factors associated with the formation of prices in the Ukrainian housing market.

REFERENCES:

1. Воронін В.О., Лянце Е.В., Мамчин М.М., 2010. Дослідження ринку нерухомості. Проблеми, тенденції, прогнозування. Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Логістика 690: 540–552.
2. Мезенцева Н.І. Дмитрієва К.Є., Кучевський А.А., Стеблецька Ю.Ю., 2012. Ринок житла України: суспільно-географічне дослідження. Економічна та соціальна географія: науковий журнал 64: 137–146.
3. Panagiotios T., Printzis P., 2016. On the macroeconomic determinants of the housing market in Greece: a VEMC approach. International Economics and Economic Policy 13(3): 387–409.
4. Xu L., Tang B., 2014. On the determinants of UK house price. International Journal of Economics Research 5(2): 57–64.
5. Nicolić I., 2015. Price determinants of newly dwellings in Serbia. Industrija 43(2): 105–116.
6. Шаповалова В.О., 2015. Прогнозування цін на нерухомість з урахуванням тенденцій ділових циклів. Економіка та держава 9: 37–41.
7. Шапошнікова І.О., 2018. Аналіз часових рядів первинного ринку житлової нерухомості м. Києва. Економічний вісник університету 36/1: 139–147.
8. Yang J., Liu H., Leatham D.J., 2013. The multi-market analysis of a housing price transmission model. Applied Economics 45: 3810–3819.
9. Das S., Gupta R., Kabundi A., 2010. Forecasting regional house price inflation: a comparison between dynamic factor models and vector autoregressive models. Journal of Forecasting 30(2): 288–302.
10. Бабешко Л.О., 2000. Коллокационная модель прогнозирования количественных характеристик основных финансовых инструментов фондового рынка. Вестник фінансової академії 2(14): 79–87.
11. Бабешко Л.О., Бывшев В.А. Прогнозирование финансово-экономических показателей по разнородным данным. Москва, 2017. 356 с.
12. Цены на недвижимость в Одессе. Одесса, 2019. URL: <http://www.atlanta.ua/analytics/prices>.
13. Портал недвижимости Харькова. Харьков, 2019. URL: <http://sdelka.kharkov.ua/analytic>.
14. Слон Я.В., Черненко В.П. Проектування інформаційного веб-додатку для збереження статистичних даних про динаміку цін на нерухомість. Матеріали II Міжнародної науково-технічної конференції «Комп’ютерні та інформаційні системи і технології» (18–19 квітня 2018, м. Харків). Харків, 2018. 33–34 с.
15. Портал недвижимости. Динамика и статистика цен на недвижимость: анализ рынка недвижимости и обзор рынка недвижимости в графиках. Киев, 2019. URL: <http://domik.ua/nedvzhimost/dinamika-sen.html>.

MEDICAL SCIENCES

613.2:796.0:61: 577.2: 616.69

ADRENOPROTECTIVE EFFECTS OF THE PEPTIDE IPH LGA

Bocharova K.,

Belgorod National Research University, 308015, Belgorod, Pobeda street, 85

Olenskaya T.,

Vitebsk State Medical University, 210023, Vitebsk, prospect Frunze, 27

Polev A.,

The clinic of medical innovations «Medinnova», 105066, Moscow, ul. Gilyarovskogo, d. 50

Satardinova E.

Irkutsk State Medical Academy of postgraduate education, Irkutsk, 664049, Irkutsk, m/p Jubilee, 100

Abstract

The article describes the result of biological and clinical protective effects of the peptide IPH LGA. The peptide IPH LGA is a high biological activity to the control the normal formation of hormonal system, regulation the action on the functional activity of the testes and spermatogenesis in humans at the genetic level according to gene expression in cell culture. The article proves that the peptide IPH LGA has anti-inflammatory and normalizing effect on testicular cells, as well as increases reproductive function by increasing the activity of sperm according to experimental studies. The article describes that the application of the peptide IPH LGA has a restoring effect on the functional activity of testicular cells, promotes the restoration of reproductive function in men and the normalization of functions in men with age-related androgen deficiency, which improves the quality of life and prevents the development of anxiety and depressive syndrome in such patients.

Keywords: peptide, testes, spermatogenesis, testosterone, protective effects, biological effects.

Introduction.

The study of the effects of peptides has a great interest today. Peptides have the same structure as proteins, but the size of these molecules is smaller. It is also important that short peptides are a natural metabolic product in the body and they can't be detected in blood or urine. That's why, it is interesting to study the effects of peptides on cell cultures [3,4,5].

The peptide IPH LGA contains a complex of low molecular weight peptides and has a regulating effect on the organs of the reproductive system and has a regulating effect on the functional activity of the testes [2,4,6].

The results of experimental studies have shown that the peptide IPH LGA has a selective tissue-specific effect on the testicular cells, improves its trophic processes and has a regulatory effect on metabolic processes in the testicular cells, promotes the normalization of functional and morphological changes in the testes, reducing the risk of various pathological processes [1,7,8].

The aim of this study was to identify biological and clinical adrenoprotective effects of the peptide IPH LGA.

Material and methods.

We conducted 3 areas of research to identify the biological and clinical effects of the peptide IPH LGA:

1. The study of the effects of the peptide IPH LGA on the cell.

2. The study of the effects of the peptide IPH LGA in the experiment.

3. The clinical study of the effects of the peptide IPH LGA.

In a cell-based study we selected embryonic stem cells to study the cytostatic and oncoprotective properties of the peptide IPH LGA in relation to the urine-reproductive system. These cells belong to the pluripotent type, which means that they can be differentiated into all three primary germ sheets: ectoderm, endoderm and mesoderm. Organs and glands of the urine-sexual and other systems are formed from these primary germ sheets in the future. The human embryo transforms the blastocyst stage in 5-6 days after fertilization. The stem cells are obtained from the blastocyst.

We carried out the expression of the LHRH gene, which responsible for the synthesis of major male hormones and spermatogenesis, to reveal the property of the peptide IPH LGA in relation to sexual function in men and the ability to normalize hormonal system.

We also assessed the biological active markers. We used immunofluorescence technique using primary antibodies to SSEA-4 (1:150, Abcam) and p53 protein (1:50, Abcam).

We have created the following groups for the study: 1 group – the study of molecular expression before the study; 2 group-control (we added the culture medium, incubation with serum albumin); 3 group – we added the control dipeptide Glu-Trp at the concentration of 100 micrograms (mcg); 4 group – we added the peptide IPH LGA at a concentration of 100 micrograms (mcg). We selected the peptide Glu-Trp with the immune properties and well described in the literature as a control.

The PCR method was used to measure the level of gene expression using Novocasta's reagents and sets of monoclonal antibodies produced by Biosource (Belgium). We used confocal microscope Olympus

FluoView FV1000 with indicator of 200, 400, 600. We conducted the measurement of the expression in %.

We have chosen the most commonly used species of laboratory animals for the study for the experiment recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation in the Manual for preclinical studies of drugs - rats.

We created an experimental model of the development of chronic inflammation in the testes of rats to study the properties of the peptide IPH LGA. This model of initiation of chronic inflammation of the testes is caused by provoking the development of chronic prostatitis in rats. According to this model, it is assumed to induce the first phase of inflammation — alteration (damage) of tissues and cells with the release of mediators by initiating pathological venous hyperemia of the prostate gland. Inflammation was caused by a single injection of 1 ml of a pathogenic mixture of a chemical stimulus into the rectum of rats. In this experiment we used the metaxylene with a 10% dimoxide solution to provide a conductive function in a ratio of 1 : 3. We used a special non-traumatic semi-rigid catheter 25 mm long and 3 mm in diameter to facilitate the procedure of instillation of the mixture into the rectum.

We studied 50 rats at the age of $14,2 \pm 1,2$ months and weighing $387,1 \pm 5,6$ g. All procedures of animal keeping and testing were carried out in accordance with standards ISO 10993-1-2003 and GOST R ISO 10993.2-2006. The rats were divided into 2 groups – the control ($n=25$) and the main group ($n=25$). The rats of the main group were given orally through a pipette-dispenser a solution consisting of water for injection in a dosage of 1 ml, in which the lyophilized powder of IPH LGA peptides was dissolved in a concentration of 0.59 micrograms (mcg) per rat body weight per day for 30 days. A pipette-dispenser allowed to control the volume and the fact of liquid consumption.

The males rats were settled by for 4 females for every male rat after 30 days. We were counting of fertilized females after 7 days. The fertilizing ability of males was taken according to the results of their crossing with females.

The rats were killed after 37 days. Then the testes were removed, fixed by immersion in a solution of 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (PBS pH = 7.3) for 24 hours at a temperature of 4 °C. We produced slices with a thickness of 20 μm using cryotome of Leica CM 1510S model (Germany). Then the sections were mounted on a slide and stained with hematoxylin and eosin. We used the Olympus IX81 microscope for the study. The Danet criterion was used to assess the

reliability of the difference in the results obtained in the groups before the use of the peptide, compared with the groups after the application of the peptide IPH LGA.

The clinical studies of the peptide IPH LGA were conducted in 48 patients aged 45 to 68 years (mean age was 49.2 ± 1.4 years) with age-related androgen deficiency. Patients complained of rapid fatigue, decreased physical and mental performance, memory impairment, sudden hot flashes, increased sweating, irritability, but the most men complained of the sexual weakness.

We conducted studies the effectiveness of peptides in the dosage of 50 μg ($n=45$ people) and 150 μg ($n=43$ people) to assess the effectiveness of the dose of 100 μg ($n=48$ people) for the peptide IPH LGA. All patients were exposed to diagnoses and appropriate treatment carried out in accordance with the European clinical guidelines in endocrinology 2010.

The peptide IPH LGA was administered orally: 1 capsule (100 μg peptide) 1 time per day for 30 days, then 30 days a break in the medication. And repeat the same course for another 30 days, again 30 days a break in the medication - and the third course for 30 days. The total course was 6 months (3 courses of 30 days and 3 a break in the medication of 30 days). We studied the effectiveness of the improved management scheme of such patients using the peptide IPH LGA after 3 and 6 months. The control values was selected the results before the study.

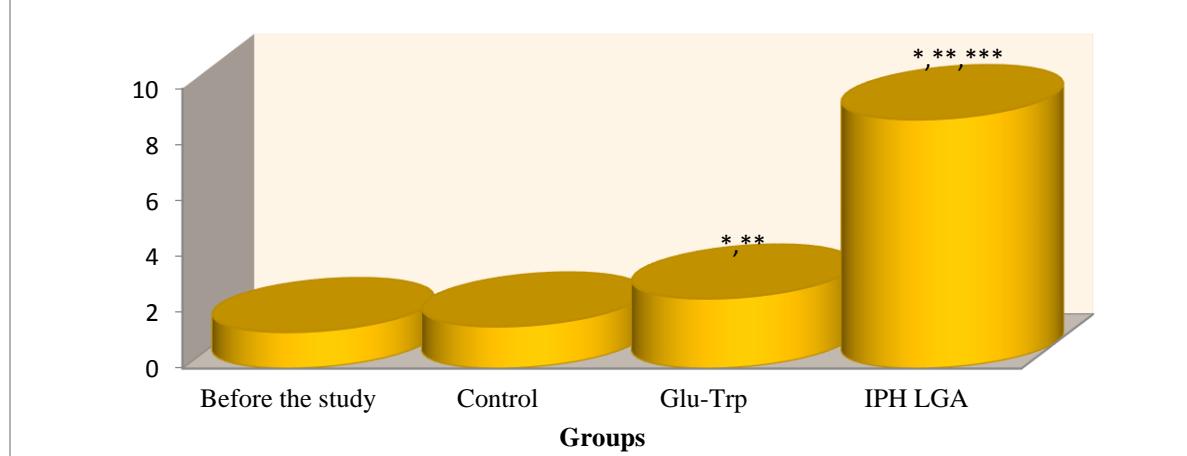
The efficacy of the peptide IPH LGA was evaluated of the dynamics of patients' complaints, the biochemical results of blood on the device "REFLOTRON" (Boehringer Mannheim, Germany). We used the radioimmunological method to determine of sex hormones in the blood serum. In addition, we were performed a palpitory assessment of the prostate gland, a laboratory study of its secret and ejaculate. The assessment of quality of life were conducted on a scale of EuroQol (EQ-5D).

We used standard statistical methods of medical and biological research.

Results and discussion.

The biological analysis of andrenoprotective effects of the peptide PRO LGA on cell culture

The effect of the IPH LGA peptide on the expression of the LHRH gene responsible for the formation of the male hormonal system and spermatogenesis is shown in figure 1. It was found that the peptide IPH LGA significantly increases the expression of the LHRH gene responsible for the normal formation of factors that form the male hormonal system and spermatogenesis by 6,8 times.



* $p<0.05$ compared to baseline data;

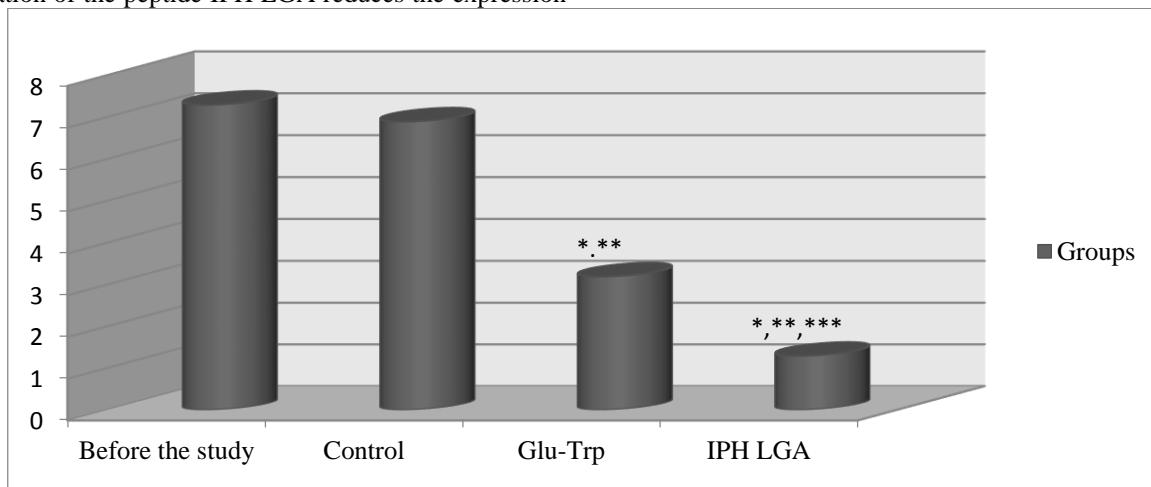
** $p<0.05$ compared to control;

*** $p<0.05$ between the indicators of the level of expression used Glu-Trp and the peptide IPH LGA.

Figure 1. The expression of LHRH genes.

The effect of the peptide IPH LGA on the expression of SSEA-4 and p53 protein in human cell cultures is shown in figure 2 and 3. It was found that the application of the peptide IPH LGA reduces the expression

of SSEA-4 in 5,6 times from the baseline. These types of cells are detected in prostate cancer and other tumors in the human body.



* $p<0.05$ compared to baseline data;

** $p<0.05$ compared to control;

*** $p<0.05$ between the indicators of the level of expression used Glu-Trp and the peptide IPH LGA.

Figure 2. The effect of the peptide IPH LGA on the expression of the SSEA-4 in the cell culture.

Consequently, the application of the peptide IPH LGA is protected against cancer, in particular, against malignant tumors of the urine-reproductive system according to the level of expression of the marker SSEA-4 on cell culture.

The effect of the peptide IPH LGA on the expression of p53 protein in cell cultures is presented in figure

3. The application of the peptide IPH LGA increases the production of protein p53, which is a transcriptional factor and acts as a suppressor of malignant tumor formation by the way of activating apoptosis in the tissues. This results lead to the conclusion about the antitumor properties of the peptide IPH LGA.

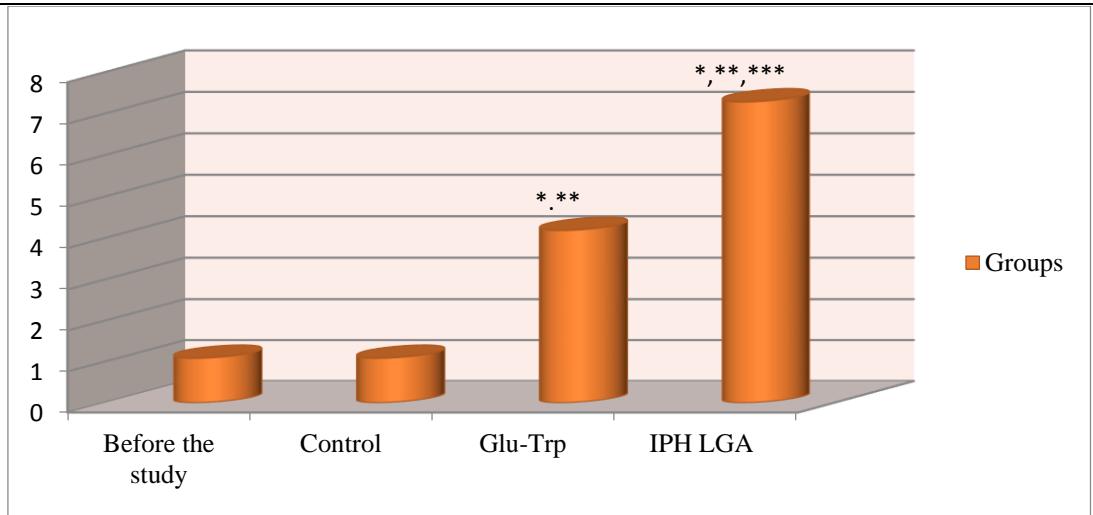


Figure 3. The effect of the peptide IPH LGA on the expression of p53 in the cell culture.

P53-dependent apoptosis also avoids the accumulation of mutations. In the case when mutations have already arisen, p53-dependent apoptosis allows to eliminate this potentially dangerous cells. On this fact we can make a conclusion about the cytoprotective effect of the peptide IPH LGA.

The peptide IPH LGA had a high onco-protective activity in relation to the cells of the reproductive system of men according to the expression of biological molecules in cell culture.

Biological analysis of adrenoprotective effects of the peptide IPH LGA in an experimental model

We found that the development of chronic inflammation in the testes in rats of the control group revealed hypertrophy of testicular tissues during the experiment. The volume increase was in 2.4 times compared to normal data. But the increase in the volume of testes was noted only in 1.3 times from the norm in the main group.

The area of ischemia were revealed in the amount of $56.1\pm1.1\%$ of the total area in the sections of the testes of rats of the control group. While in the rats of the

main group the area of ischemia were revealed in the amount of $45.2\pm0.9\%$ of the total area and was in 1.2 times significantly less than in the rats of the control group, $p<0.05$ compared to the control group. This is probably due to increased pressure in the testes due to the development of stagnation in the prostate gland based of the developed immune inflammation.

Consequently, the peptide IPH LGA reduces the degree of inflammation and normalizes the function of the cells of the testes according to experimental model.

In this experiment it was found to increase reproductive function in males rats, which additionally introduced the peptide IPH LGA.

Thus, in the rats of the main group the concentration of sperm on the slice was in 2.4 times higher than in the rats of the control group. The area of pathological sperm in the control group were $34.6\pm1.1\%$, which was significantly higher than in the main group, which was $23.1\pm0.7\%$, $p<0.05$ compared with the control group (figure 4).

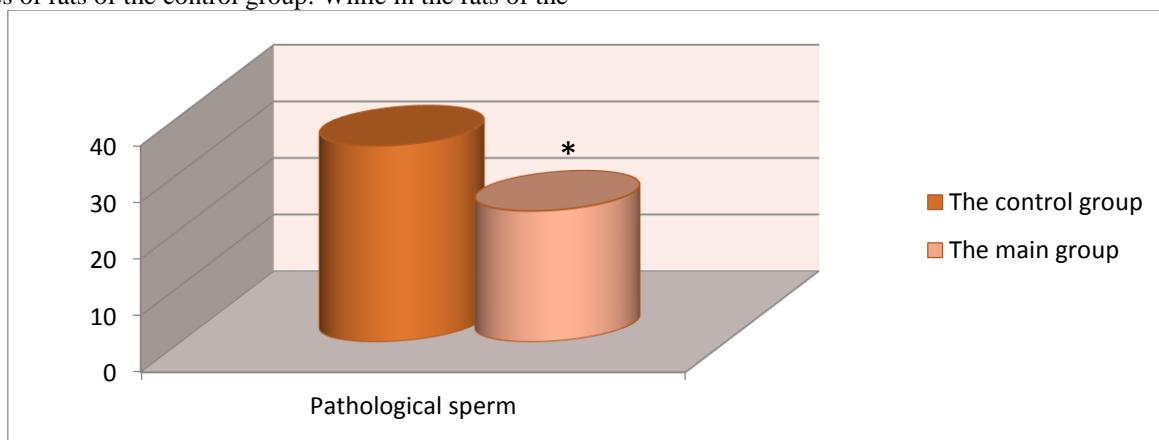


Figure 4. The area of pathological sperm (%).

The males rats in the control group showed a decrease in fertilizing capacity when mating with females: the number of inseminated females was reduced by $23.5\pm1.3\%$, and the number of pregnant females was only $56.6\pm1.6\%$ instead of $82.6\pm1.5\%$ in the main group.

Therefore, the use of the peptide IPH LGA has a protective effect on the cells of the testes and increases the fertilizing capacity according to the experimental model in rats by increasing the activity of sperm.

Clinical analysis of adrenoprotective effects of the peptide IPH LGA

The dynamics of sex hormone levels in blood serum after the application of the peptide IPH LGA in patients with age-related androgen deficiency

Indicator	Before the study	In 3 months			In 6 months		
		The dosage of the peptide IPH LGA			The dosage of the peptide IPH LGA		
		50 µg	100 µg	150 µg	50 µg	100 µg	150 µg
LH, ng/ml	$3,71\pm0,14$	$3,72\pm0,14$	$3,53\pm0,12$	$3,52\pm0,12$	$3,71\pm0,14$	$3,09\pm0,09$	$3,10\pm0,09$
FSH, ng/ml	$2,95\pm0,18$	$2,96\pm0,18$	$2,68\pm0,15$	$2,69\pm0,15$	$2,96\pm0,18$	$2,22\pm0,14$	$2,20\pm0,14$
Testosterone, ng/ml	$2,1\pm0,4$	$2,2\pm0,4$	$6,5\pm0,6^*,\#$	$6,6\pm0,6^*$	$2,3\pm0,4$	$6,9\pm0,8^*,\#$	$6,8\pm0,8^*$

* p<0.05 compared to the control group (before the study).

** p<0.05 between 3 months and 6 months.

p<0.05 between 50 µg and 100 µg.

After 3 months of the application of the peptide IPH LGA in patients with age-related androgen deficiency there was a significant increase in testosterone levels by 3.1 times with the preservation of these values and after 6 months compared to the baseline, which was at the lower limit of the norm.

The microscopic examination of the ejaculate was indicative. There was an increase in the number of

The results of a clinical study have shown, that the men with age-related androgen deficiency had a typically picture of the result of mainly hormonal changes in the body, characteristic of this age group. It is possible that the severity of these manifestations in younger people is also due to the influence of various adverse external factors and psycho-emotional overloads.

There was an increase in blood glucose in some patients, which probably indicates a "breakdown" of the insulin regulation system. The typically picture was the change in blood levels of male sex hormones (table 1).

Table 1

sperms and their mobility, a decrease in pathological forms of sperms, a decrease in the number of leukocytes.

We assessed the quality of life using the questionnaire EuroQol EQ-5D. The dynamics of the results in patients with age-related androgen deficiency after 3 and 6 months the application of the peptide IPH LGA is shown in table 2.

Table 2.

The assessment of quality of life using the questionnaire EuroQol EQ-5D (M±m, points)

Indicator	Before the study	In 3 months			In 6 months		
		The dosage of the peptide IPH LGA			The dosage of the peptide IPH LGA		
		50 µg	100 µg	150 µg	50 µg	100 µg	150 µg
Mobility	3	3	4	4	3	4	4
Self service	4	4	5	5	4	5	5
Habitual daily activities	3	3	5	5	3	5	5
Pain/ Discomfort	2	2	4	4	2	4	4
Anxiety/ Depression	1	1	4	4	1	4	4
Visual analog scale, mm	40	50	70	70	40	80	80

Thus, the quality of life of patients has improved for each parameter, as much as possible in the terms of the usual daily activities and self-service.

It is important to emphasize that the level of anxiety and depression decreased in 4 times after the application of the peptide IPH LGA after 3 months and remained throughout the study.

It should be noted that the subjective assessment of quality of life on a visual-analog scale increased in 1,8 times in 3 months after the use of the peptide IPH LGA and in 2 times in 6 months of the peptide.

We haven't found significant differences between the results in the application of 100 mcg and 150 mcg in all the studied parameters like in 3 months as in 6

months. Also, we have not found significant differences between the indicators in the application of 50 mcg and before the study on all parameters. This fact proves that the effective optimal dosage for the peptide IPH LGA is 100 mcg.

Conclusion.

The studies confirm the high biological activity of the peptide IPH LGA in relation to the control of the normal formation of hormonal system, regulating the action on the functional activity of the testes and spermatogenesis in humans at the genetic level according to gene expression in cell culture. The data indicate a high onco-protective activity of the peptide IPH LGA in re-

lation to the cells of the reproductive system of men according to the expression of biological molecules in cell culture.

It has also been proved that the peptide IPH LGA has anti-inflammatory and normalizing effect on the cells of the testes according to experimental studies, as well as increases reproductive function by increasing the activity of sperm according to experimental studies.

We have found that the use of the peptide IPH LGA has a restoring effect on the functional activity of testicular cells, promotes the restoration of reproductive function in men and the normalization of functions in men with age-related androgen deficiency, which improves the quality of life and prevents the development of anxiety-depressive syndrome in such patients according to clinical studies.

The application of the peptide IPH LGA is recommended as a supplement and in combination with any drugs of etiological, symptomatic and pathogenetic therapy, which used to treat reproductive disorders in men and age-related androgen deficiency, in the most effective dosage of 100 µg per day as a supplement of regulating the functional activity of the testes.

With the support of «Ideal Pharma Peptide GMBH», Ferdinandstr. 11 61348 Bad Homburg.

REFERENCES:

1. Arshad H., Ahmad Z., Hasan S.H. Gliomas: correlation of histologic grade, Ki67 and p53 expression with patient survival // Asian Pac J Cancer Prev. – 2010. – Vol. 11. – N 6. – P. 1637-1640;
2. Kageyama S, Ii H, Taniguchi K, Kubota S, Yoshida T, Isono T, Chano T, Yoshiya T, Ito K, Yoshiki T, Kawauchi A, Nakata S. Mechanisms of Tumor Growth Inhibition by Depletion of γ -Glutamylcyclotransferase (GGCT): A Novel Molecular Target for Anticancer Therapy// Int J Mol Sci. -2018 - № 19(7). –p.20-34.
3. Khavinson V. H. Peptide regulation of aging. SPb.: Science, 2009. - 50 p.
4. Khavinson V. H., Kuznik B. I., Linkova N. S., Pronyaeva V. E. The influence of peptide regulators and cytokines on lifetime and age-related changes in hemostatic system// Successes of physiological Sciences – 2013- Vol. 44. № 1.- P. 39-53.
5. Lin L, Achermann JC. Steroidogenic factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development// Sex Dev. -2008;2(4-5):200-209.
6. Mironov A. N., Bunatyan N. D. etc. the guidelines for preclinical studies of the drugs// the Team of authors. - M.: Grif and K, 2012. - 944 p.
7. Mutovin G. R. Fundamentals of clinical genetics (genomics and proteomics of hereditary pathology). Textbook for universities in 2 volumes. Issue. 3. M.: GEOTAR-media, 2008.
8. Tsvetkov I. S., Makarova O. V., Mkhitarov V. A. Structural and functional characteristics of rat prostate// Clinical and experimental morphology. - 2013 - № (4) - c. 69-74. 2.

LAWS OF THERMODYNAMICS AND HEALTH PROTECTION

Apanasenko G.

National medical academy of postgraduate education the name of P. L. Shupik, professor of department of medical rehabilitation and sporting medicine, MD, prof.

ЗАКОНЫ ТЕРМОДИНАМИКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Апанасенко Г.Л.

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

Abstract

Fundamental position comes into question about essence of life and health as display of transformation of sunny energy in other kinds the energies used in the processes of life. It becomes firmly established that efficiency of intracellular form of energy as a display of function of mitochondria (eventual stage of transformation of sunny energy) is the index of stability of organism to external and internal negative influences. It gives an opportunity to walk up to the quantitative estimation of health (to viability) of individual level. There is a level of form of energy, neither endogenous risk factors nor diseases register oneself higher than that. His quantitative description («safe» health level: 12 and 10 MET for men and women) is given to. Position is proved that an exit of majority of population from the «safe» zone of health is direct reason of epidemic of CND. It is established necessity in addition to «industry of illness» (establishments of Ministry of Health) of forming of «industry of health», in basis of that maintenance and increase of energypotential of the biosystem.

Аннотация

Обсуждается фундаментальное положение о сущности жизни и здоровья как проявлении трансформации солнечной энергии в другие виды энергии, используемые в процессах жизни. Утверждается, что эффективность внутриклеточного энергообразования как проявление функции митохондрий (конечный этап трансформации солнечной энергии) является показателем устойчивости организма к внешним и внутренним негативным воздействиям. Это даёт возможность подойти к количественной оценке уровня соматического здоровья (жизнеспособности) индивида. Существует уровень энергообразования, выше которого не регистрируются ни эндогенные факторы риска, ни сами заболевания. Ему дана количественная

характеристика («безопасный») уровень здоровья: 12 и 10 МЕТ для мужчин и женщин). Доказывается положение о том, что выход большинства популяции из «безопасной» зоны здоровья – непосредственная причина эпидемии хронических неинфекционных заболеваний. Постулируется необходимость в дополнение к «индустрии болезни» (учреждения МЗ) формирования «индустрии здоровья», в основе которой сохранение и повышение энергопотенциала биосистемы.

Keywords: Thermodynamics conception of health, diagnostics of health, epidemic of chronic noninfectious diseases

Ключевые слова: Термодинамическая концепция здоровья, диагностика здоровья, эпидемия хронических неинфекционных заболеваний

Введение. Термодинамика – движение энергии. Энергия управляет всем, что происходит в мире [1 и др.]. Её законы определяют существование Вселенной, нашей Планеты, всего живого и не-живого. Ну и, конечно, Человека. Учитываем ли мы в должной мере тот факт, что человек представляет собой открытую термодинамическую систему, функционирующую за счёт солнечной энергии, а его состояние во многом определяется законами термодинамики? Многовековой опыт практического здравоохранения даёт отрицательный ответ на этот вопрос.

Естествознание XIX в. по праву гордилось двумя крупнейшими достижениями: разработкой материалистической концепции эволюции в науках о живой природе и разработкой концепции энергии в развитии физики. Поиск внутренней связи и противоречий между этими концепциями был предметом многих исследований. Так, К. А. Тимирязев еще в 1912 г. подчеркивал, что вопрос о космической роли растений является пограничной областью между двумя великими обобщениями прошлого века, между учением о рассеянии энергии и учением о борьбе за существование. Однако попытки найти простые формальные связи и вывести на их основе энергетические принципы развития жизни оказались практически безрезультатными. Более того, непосредственное приложение термодинамических законов к анализу явлений жизни привело к прямому противоречию: эволюция живых систем происходит в направлении, противоположном указываемому вторым началом термодинамики (вместо деградации системы - рост энергии и повышение организации). Следовательно, согласно представлениям классической термодинамики, жизни как устойчивого явления не должно существовать. Но сам факт наличия и развития жизни убедительно демонстрирует некорректность выводов подобного рода. Потребовалось развить новую область термодинамики — неравновесную термодинамику (И. Пригожин), на основе которой оказалось возможным ввести термодинамические критерии эволюции открытых систем. В применении к живым системам, открытость которых является одним из важнейших свойств, эти критерии определяют устойчивость стационарного неравновесного состояния (а не равновесия — аналога смерти!), в котором скорость производства энтропии и, следовательно, рассеяния энергии минимальна.

Физики и механики назвали энергию «царицей мира», а энтропию — ее «тенью». Понятие энтро-

пии имеет двойственную природу. С одной стороны, энтропия характеризует рассеиваемое системой «бесполезное» тепло, а с другой является мерой упорядоченности (с ростом энтропии увеличивается беспорядок - хаос). Так вот в биологии, где упорядоченность структур в процессе эволюции почему-то возрастает, больше внимания уделялось энтропии, чем энергии. «Царица мира» — энергия оказалась в тени своей собственной «тени» — энтропии. Много говорилось об отрицательной упорядочивающей энтропии, присущей живым организмам. Даже солнечный свет предпочитали рассматривать как «мощный источник отрицательной энтропии», а не как поток энергии. А между тем для существования любого стационарного состояния открытой системы необходим поток свободной энергии извне, а не поток отрицательной энтропии (негэнтропии) в систему, как это следовало из вывода Э. Шредингера, наиболее часто упоминаемого в литературе [2].

При эволюции живых систем всё более существенную роль играют процессы, направленные на повышение эффективности использования энергии. «Подъем энергии жизнедеятельности» и, в частности, «повышение дыхательной функции», по А. Н. Северцову, является одним из главных эволюционных изменений. Исследователи [3 и др.] пришли к выводу, что прогрессивная эволюция живого связана с совершенствованием внутриклеточного дыхания, иными словами - энергообразования. При этом в процессе эволюции высшие приматы заняли верхнюю ступеньку на биоэнергетической лестнице эволюции.

Наиболее чётко на применимость второго начала термодинамики к живым системам указал Э. Бауэр. Им сформулирован принцип «устойчивого неравновесия»: именно непрерывное термодинамическое неравновесие – кардинальное отличие живого от неживого. Исходя из этого, автор сформулировал основной закон биологии: «Все и только живые системы никогда не бывают в равновесии и исполняют за счёт своей свободной энергии постоянно работу против равновесия, требуемого законами физики и химии» [4, с. 32].

Что это означает на практике? А на практике это означает, что оценив количественно резерв «свободной энергии» живой системы (в том числе человеческого организма), мы сможем сделать обоснованное заключение о её устойчивости (жизнеспособности) в конкретных условиях среды [5]. Именно этой проблеме автор посвятил 35 лет своей

жизни. В результате были получены данные для решения важнейших проблем практического здравоохранения.

Оценка уровня здоровья по прямым показателям

Проблему индивидуального здоровья медицина исследует более двух тысяч лет. Итог этих исследований поэтично отобразил R. Doll [6]: «Было много попыток построить шкалу позитивного здоровья, но до сих пор измерение здоровья остаётся такой же иллюзией, как измерение счастья, красоты и любви». И это логично, ибо «благополучие» (ключевое слово в дефиниции здоровья ВОЗ) такая же абстрактно-логическая категория, как счастье и красота, и их невозможно охарактеризовать количественными критериями. Для решения проблемы необходимо отойти от критерия, предложенного ВОЗ, и предложить новый - реальный - критерий здоровья. При этом для тех, кто глубоко исследовал проблему, очевидно, что множество аспектов здоровья диктует необходимость сужения этой категории до пределов, дающих возможность дать операциональную дефиницию здоровья. Операциональное определение - научно необходимое условие перевода общего абстрактного суждения в точно отграниченные реалии, которые могут быть воспроизведимо идентифицированы. Такое определение должно содержать правила, описывающие способ, каким может быть стандартно охарактеризовано состояние объекта, которым следует управлять. «Точно отграниченные реалии» - главное условие решения проблемы оценки здоровья по прямым показателям. Как их определить?

В годы существования СССР мы принимали участие в исследованиях по закрытой тематике, которые сегодня не могут быть повторены по понятным соображениям (сроки наступления гипоксической комы у водолазов при дыхании гипоксической смесью, физическая работоспособность до- и после массивной кровопотери, динамика профессиональной работоспособности операторов в условиях многомесячного воздействия комплекса неблагоприятных факторов среды и др.). Анализ результатов этих исследований показал, что существует общий признак устойчивости организма человека к неблагоприятным воздействиям – энергопотенциал биосистемы (что отвечает второму закону термодинамики). И чем больше образование энергии на единицу массы организма, тем эффективнее осуществляется биологическая функция выживания. Постоянное энергообразование – главное условия существования живого организма. Так, на 1 г человеческого тела ежесуточно распадаются и вновь синтезируются 3 г АТФ.

Таким образом, ведущий критерий существования биосистемы – энергообразование, обеспечивающее **жизнеспособность** – вполне может быть положен в основу количественной оценки соматического здоровья по прямым показателям. На организменном уровне энергетический потенциал биосистемы может быть охарактеризован максимальными возможностями аэробного энергообразования - максимальным потреблением

кислорода (МПК; мл\кг массы\мин), который отражает состояние функции митохондрий, а его увеличение сопровождается системными реакциями организма – расширением функционального резерва и экономизацией функций в покое и при дозированных воздействиях. Разработанная нами на этой основе система экспресс-оценки уровня жизнеспособности (аэробного потенциала) вполне может выступить в качестве количественного критерия уровня соматического здоровья [5, 7]. Используются простейшие индексы функций, характеризующие функциональный резерв (силовой и дыхательный индексы) и экономизацию функций («двойное произведение» и время восстановления частоты пульса после 20 приседаний за 30 с). В диагностическую систему включён и весо-ростовой индекс. Показатели ранжированы, каждому рангу присвоен свой балл, а суммой баллов характеризуется уровень здоровья (жизнеспособности). Установлено, что сумма баллов имеет высокий коэффициент корреляции с максимальным потреблением кислорода (около 0,8). Выделяется 5 уровней здоровья.

Совершенно очевидно, что уровень физического здоровья должен отражать простую закономерность: больше здоровья – меньше болезни, и наоборот. И это показано в многочисленных исследованиях. Так, по нашим данным частота выявления хронического соматического заболевания при амбулаторном осмотре у рабочих промпредприятия снижается от 94% у представителей группы с низким уровнем физического здоровья до 1-2% у лиц, входящих в группы с высоким и выше среднего уровнем здоровья.

При проведении клинической велоэргометрии мужчинам 30-59 лет, которые не предъявляли жалоб на здоровье, выявлены ишемические реакции на нагрузку у представителей группы с низким уровнем здоровья в 36% случаев, в группе с уровнем ниже среднего в 28%, среднего уровня в 6% и не обнаружено признаков нетolerантности к нагрузке в группах с высоким и выше среднего уровнями здоровья [7].

Кетеуйан[|] и соавт. [8] показали, что каждое увеличение удельного МПК на 1 мл сопровождается снижением риска смерти|казни| у мужчин и женщин с ИБС на 15%. Myers и др. [9] отмечают, что увеличение максимальной аэробной способности на 1 МЕТ сопровождается увеличением выживаемости мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 12%.

Что касается наших методических подходов, то они были оценены в сравнительном исследовании российских учёных, показавших [10], что наша методика оценки уровня здоровья обладает более высокой информативной ценностью (по показателям чувствительности и специфичности) в сравнении с другими методами (Р.М. Баевского, И.В. Гундарова, К. Купера, Л.К. Гаркави и др.).

Следовательно, МПК/кг массы/мин действительно отражает уровень здоровья и может служить интегральным критерием жизнеспособности. Результаты наших исследований демонстрируют возможность получения непрямой информации об

этом показателе с использованием простых методических подходов, что приближает его к реализации в первичном звене здравоохранения.

Проблема борьбы с эпидемией ХНИЗ

Самая большая проблема современного здравоохранения – хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ). В развитых странах они выступают в качестве причины более чем в 80% всех случаев смерти. Особенно высока доля смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы (в Украине до 67%), при этом наблюдается постоянный рост этого показателя. Государственные и международные программы (например, СИНДИ) не изменили ситуацию. Оказалось, что надежда улучшить здоровье населения за счёт концепции факторов риска иллюзорна, ибо борьба с ними не уменьшает количество заболевших (речь идёт об эндогенных факторах риска). Эта концепция отвечает на вопрос «как» и не отвечает на вопрос «почему». Всё больше появляется работ, в которых высказывается сомнение относительно способности традиционных профилактических подходов влиять на общую смертность [10, 11 и др.]. Классические факторы риска в ряде ситуаций могут выступать индикаторами риска, предсказывая возникновение болезни, но их коррекция не обязательно улучшает прогноз. Кроме того, существует феномен "перекачки смертности" [10], когда снижение смертности от одних заболеваний сопровождается повышением смертности от других, не давая результата с точки зрения увеличения продолжительности жизни.

Для того, чтобы оценить доказательность утверждения, в соответствии с которым многофакторная профилактика ИБС, направленная на коррекцию традиционных факторов риска, обеспечивает снижение общей смертности, И.А. Гундаров и соавт. [10] провели фундаментальное исследование, в основе которого лежит анализ эффективности самых известных профилактических программ с точки зрения доказательной медицины.

В качестве материала использованы результаты крупных российских и зарубежных многофакторных программ, составляющих "золотой" фонд эпидемиологии неинфекционных заболеваний и медицинской профилактики. Проведенный анализ показал, что из 23 программ лишь в одной общая смертность уменьшилась, в трёх увеличилась, в остальных различие оказалось недостоверным. Тем самым нулевая гипотеза о способности традиционной многофакторной профилактики ИБС влиять на общую смертность не подтвердилась.

Следует подчеркнуть, что смертность не уменьшалась даже при выраженном снижении факторов риска. Это наводит на мысль, что они действительно являются индикаторами риска, помогающими прогнозировать неблагоприятную ситуацию, однако их минимизация (устранение) не улучшает прогноз. Самые участники профилактических программ констатируют: «Исследования многофакторной первичной профилактики по снижению сердечно-сосудистых заболеваний породили разочаровывающие результаты ... различия общей

и коронарной смертности между группами вмешательства и контроля оказались редуцированными ...» [12]. Делается вывод о преждевременности распространения этого подхода на практическое здравоохранение [13]. К аналогичному заключению пришли и зарубежные исследователи при анализе более поздних многофакторных профилактических программ, опубликованном в самом авторитетном с точки зрения доказательной медицины Кохрановском обозрении [14]. Обоснованность опасения подтверждается показанным в ряде рассмотренных проектов ростом смертности на старте профилактики, что означает увеличение в группах вмешательства числа потерянных лет жизни.

Отсутствие убедительных доказательств эффективности программ многофакторной профилактики ИБС в отношении снижения сердечно-сосудистой и общей смертности ставит на повестку дня вопрос смены существующей парадигмы медицинской профилактики и разработки новых подходов к укреплению здоровья населения. Требуется разработка инновационной организационно-функциональной модели предупреждения избыточной смертности от неинфекционных заболеваний, в основу которой может быть положена стратегия индивидуальной массовой профилактики, базирующаяся на принципах **измерения резервов здоровья человека** [7, 10].

В процессе эволюции происходит совершенствование эффективности внутриклеточного дыхания [3], т.е. эта функция имеет для вида Homo Sapiens эволюционно обусловленный порог, который мы назвали «безопасным» уровнем здоровья (БУЗ) и дали ему количественную характеристику [5,7].

Выше БУЗ не регистрируются ни эндогенные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, злокачественных, эндокринных и др.), ни сами заболевания.

Сейчас в зоне БУЗ находится около 1% населения Украины. Полагаем, что в РФ ситуация не лучше.

При воздействии негативных факторов внешней среды, нездорового образа жизни, старения и пр. происходит снижение эффективности внутриклеточного энергообразования. В соответствии с термодинамической концепцией здоровья и профилактики [15] выход эффективности внутриклеточного энергообразования за пределы БУЗ сопровождается феноменом «саморазвития» патологического процесса и является первопричиной эпидемии ХНИЗ (снижение энергопотенциала – рост энтропии - хаос функций - патология). При распространении подобных изменений в масштабе популяции, кроме эпидемии ХНИЗ, ускоряется темп старения, страдает репродуктивная функция, снижаются физические и психофизические качества и др.

Первая реакция организма на изменение внутриклеточного гомеостаза, прежде всего недостатка АТФ – повышение артериального давления [16]. Таким образом, борьба с эндогенными факторами риска развития ХНИЗ без повышения энергопотен-

циала биосистемы до уровня, обусловленного эволюцией (БУЗ), – малоэффективна. Таким образом, можно утверждать, что низкие показатели аэробной способности - более мощный предиктор общей смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости, чем другие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия и сахарный диабет. A Aspenes S. a.o. [17] в исследованиях здоровой норвежской популяции подтвердили наши данные о наличии БУЗ, показав, что каждое снижение МПК на 5 мл\мин\кг ниже БУЗ увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии на 56%. К настоящему времени появился и метаанализ публикаций по этой проблеме, который подтверждает указанные закономерности [18]. Таким образом, заболеваемость и смертность современной популяции обусловлена, главным образом, снижением энергопотенциала биосистемы (функции митохондрий - уровня здоровья), а ХНИЗ – лишь следствие этого процесса.

Перспективы человечества

Полагаем, что перед человечеством стоит проблема, значимость которой пока не осознаётся в достаточной мере ни общественностью, ни наукой – биологическая деградация вида *Homo sapiens*. Она проявляется ускоренным темпом старения, популяционным снижением «количества» здоровья (жизнеспособности), эпидемией хронических неинфекционных заболеваний, коморбидностью, снижением репродуктивной функции, рождением ослабленного потомства и др. Всё это является следствием снижения устойчивости неравновесной термодинамической системы (живого) на современном этапе социальной эволюции. Путь решения проблемы – популяционное повышение функциональной способности митохондрий. Подробно эта проблема изложена в нашей монографии [19].

Заключение.

Термодинамическая концепция здоровья убедительно доказывает, что **люди заболевают и преждевременно умирают от потери здоровья**, а хронические неинфекционные заболевания являются следствием выхода энергопотенциала биосистемы за пределы, обусловленные эволюцией (больше здоровья – меньше болезни, и наоборот). Становится актуальной проблема формулировки новой парадигмы здравоохранения. Суть её заключается в преимущественном переходе от дорогостоящей, но не оправдавшей себя с точки зрения сохранения здоровья популяции «концепции постоянного совершенствования медицинской помощи населению» к «концепции мониторинга, воспроизводства, сохранения и укрепления здоровья населения». При этом оздоровление должно осуществляться постоянно, а лечение при необходимости. В целях оздоровления постулируется необходимость в дополнение к «индустрии болезни» (учреждения МЗ) формирование «индустрии здоровья».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гладышев Г.П. Термодинамика и жизнь//Вестник международной академии наук. 2010; 1: 6-10
Gladishev G.P. Thermodynamics and life//Announcer of international academy of sciences. 2010; 1: 6-10
2. Schrodinger Erwin. What is life? The physical aspect of the living cell. 1944. Cambridge Univ. Press. 92 p.
3. Зотин А.И. Биоэнергетическая направленность эволюционного процесса организмов. Пущино. 1981. 11 с.
Zotin A.I. Biopower orientation of evolutional process of organisms. Pushino. 1981. 11 p..
4. Бауэр Э. Теоретическая биология. Л. ВИЭМ. 1935. 150 с.
Bauer E. Theoretical biology. L. VIEM. 1935. 150 p..
5. Апанасенко Г.Л. Индивидуальное здоровье: в поисках сущности и количественной оценки//Довкілля та здоров'я. 2015; 3: 8-12
Apanasenko G.L. The Individual health: in search of essence and quantitative estimation// Environment and health. 2015; 3: 8-12
6. Doll R. Prevention: some future perspectives// Pereventive medicine. 1978; 4: 486-492
7. Апанасенко Г.Л. Эпидемия хронических неинфекционных заболеваний: стратегия выживания. Saarbrucken. Lambert Acad. Publ. 2014. 260 с.
Apanasenko G.L. Epidemic of chronic noninfectious diseases : strategy of survival. Saarbrucken. Lambert Acad. Publ. 2014. 260 p.
8. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease// Am. Heart J. 2008;156(2):292–300.
9. Myers J. Cardiology patient pages. Exercise and cardiovascular health// Circulation. 2003; 107: 2-5
10. Гундаров И.А , Полесский В.А. Профилактическая медицина на рубеже веков .От факторов риска – к резервам здоровья и социальной профилактике. М. ИИЦ «АТиСО». 2016 341с.
Gundarov I., Polessky V. Profilactic medicine on the border of centuries .From risk factors - to backlog of health and social prophylaxis. M. IIC «ATiCO». 2016. 341p.
11. Oliver MF. Prevention of coronary heart disease - propaganda, promises, problems and prospects// Circulation. 1986; 73(1): 1-9.
12. McCormick J, Skrabanek P. Coronary heart disease is not preventable by population interventions// Lancet. 1988; 8: 839-41.
13. Miettinen TA, Strandberg TE. Implications of recent results of long term multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases// Ann Med. 1992; 24(2) : 85-9.
14. Ebrahim S, Taylor F, Ward K et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease//Cochrane Database Systematic Review. 2011; 19(1) :1561

15. Апанасенко Г.Л. Термодинамическая концепция здоровья и профилактики//Тер. Архив. 1990; 12: 56-58
Apanasenko G.L. Thermodynamics conception of health and prophylaxis//Ther. Archive. 1990; 12: 56-58
16. Григорян Р.Д., Лябах Е.Г. Артериальное давление: переосмысление. НАНУ. Киев. 2015. 458с.
Grigorjan R.D. Lajbah K.G. Arteriotony:new look.. Kyiv. NANU. 2015. 458 p.
17. Aspnes S. T., T . I . L . Nilsen , E . A . Skaug , G. F. Bertheussen,K. Ellingsen, L.Vatten and U. Wislkff. Peak Oxygen Uptake and Cardiovascular Risk Factors in 4631 Healthy Women and Men// Med. Sci. Sports Exerc. 2011; Vol. 43, 8: 1465– 1473
Apanasenko G.L. Gavriluk V.A. Biological degradation of Homo Sapiens : ways of counteraction. Palmarium acad.Publ. Saarbrucken. 2014. 102 p.
18. Satoru Kodama, MD, PhD; Kazumi Saito, MD, PhD; Shiro Tanaka, PhD; a.o. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women A Meta-analysis // JAMA. 2009; 301(19):2024-2035.
19. Апанасенко Г.Л., Гаврилюк В.А. Биологическая деградация Homo Sapiens: пути противодействия. Palmarium acad.Publ. Saarbrucken. 2014. С. 102

PREVENTION OF PERITONEAL ADHESIONS: FROM SURGERY TO PHARMACOLOGY

Bukata V.,
MD, PhD, assistant professor of the Department of General Surgery, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine
Chornomydz A.
MD, PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Abstract

Based on literature analysis, in our article, we have highlighted the cardinal principles of preventing the adhesions formation in the abdominal cavity after surgical interference. In addition to surgical prevention methods, our primary focus was on the usage of local and system anti-spastic drugs, barrier methods of preventing adhesive peritoneal disease formation.

Keywords: adhesions formation, peritoneal damage, anti-adhesions drugs, anti-adhesions barriers.

The development of abdominal surgery has improved chances of many abdominal disease treatment. The adhesion problem is increasing with the expansion in the number of abdominal surgical interventions and represents one of the most urgent problems of modern abdominal surgery [1,2].

The formation of adhesions is a universal, defense, adaptive reaction in the body to peritoneal irritation (trauma). Nevertheless, under certain conditions of localization, generalization and severity, peritoneal adhesions are formed, which in turn can lead to such a terrible complication as adhesive intestinal obstruction [3,4,5,6]. The peritoneal adhesive process not always leads to the progression of adhesive intestinal obstruction, oftentimes pain syndrome and the development of secondary infertility in women are the main manifestations [1].

In fact, adhesion is "a dark side of abdominal surgery," its "tendo Achillis," or as Rene Lerish has aptly called it "a terrible scourge of abdominal surgery" [7]. Significant development of adhesive intestinal obstruction cases concerned not only with the surgical interferences increasing, but also with the lack of reliable methods of perioperative prophylaxis of the adhesive process in the abdominal cavity [8,9,10].

Currently, six basic mechanisms exist for preventing the formation of adhesions:

1. Frequency reduction of peritoneal damage.
2. Reduction of the primary response to inflammation.
3. Prevention of the fibrin formation.
4. Activation of fibrinolysis.
5. Preventing the accumulation of fibrin and the development of fibroblastic processes.
6. Usage of drugs that serve as barriers for the adhesion formation [11,12,13,14,15].

Surgical prevention methods of adhesions formation, that is, the frequency reduction of peritoneal damage, are mandatory and can be complemented with other approaches, but in no case should be replaced by them [16].

General principles of surgical prevention methods of adhesions formation include operative measure techniques, regardless of the surgical access variant [17]:

- the usage of mini-invasive and non-traumatic surgical techniques is desirable;
- minimization of operation time, usage of light and mild heating of tissues;
- avoidance of peritoneum traumatizing with tools and electrocoagulation;
- minimal intrusion into the abdominal cavity of foreign contaminants such as patches, surgical mesh, suture material;
- application of wet wipes and tampons, peritoneum humectation with a physiological salt solution to minimize dehydration of the surface of the mesothelium;
- washing the abdominal cavity to remove residual blood clots, avoiding the use of solutions that irritate the peritoneum;

- reducing the risk of infection by creating aseptic operation conditions and the use of prophylactic antibiotics;
- desirable usage of latex and non-tactile gloves;
- usage of the minimum possible pressure of insufflation and humidified gas during laparoscopy [17,18,19,20].

Techniques such as avoiding unnecessary perineal dissection, preventing peritoneal contamination with intestinal contents or gallstones, are basic principles that are meant to be used to all patients [17]. It is extremely important to avoid the penetration of aggressive antiseptic solutions (alcohols, iodine, etc.) into the abdominal cavity [21], to remove all necrotic tissues, to make meticulous hemostasis, to minimize ischemia and to mobilize organs, to use modern non-immunogenic suture material, etc. [16,22,23].

Another strategy for adhesion prevention involves the use of pharmacological agents that can be directed against various causes and components of the inflammatory process (e.g., infections, endotoxins, exudation) and/or the adhesion formation (e.g., coagulation, fibrin deposition, and fibroblast activity and proliferation) [24]

Before the treatment with medication, it is necessary to overcome a number of technical obstacles:

- 1) ischemic zones are prone to the adhesions formation, but they are cut off from the blood flow and, consequently, from the influence of the means administered enterally and parenterally;
- 2) the mechanism of extremely rapid absorption, typical for the peritoneal membrane, limits the half-life and efficiency of many drugs introduced intraperitoneally;

3) any anti-adhesion medication should effect specifically against the process of adhesions formation, but not against normal wound healing; the processes of adhesions formation and remesotelize use the same cascade (exudation, coagulation, fibrin accumulation, fibroblast activity, and proliferation) [24,25,26].

Currently, the influence on the process of adhesion of the following pharmacological agents has been sufficiently studied: non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoid and antihistamine drugs, progesterone-estrogen agents, anticoagulants, fibrinolytic drugs, antibiotics, gonadotropin-releasing factor agonists, calcium channel blockers, histamine antagonists, antioxidants, vitamins, colchicine, and others. [15,25,27,28,29]. Results of clinical trials and animal studies indicate that all of these approaches have only limited success, aggravate insufficient safety, efficacy and a host of side effects, and do not eliminate the problem of post-surgical adhesion [25].

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) change the metabolism of arachidonic acid, altering the activity of cyclooxygenase, prevent the synthesis of prostaglandin and thromboxane, reduce vascular permeability, inhibit plasmin activity, reduce platelet aggregation and coagulation, and improve the function of macrophages. Unlike COX-1, which is present in most of the platelets and endothelial cells of normal blood vessels, COX-2 is detected in new angiogenic endothelial cells, as well as in fibroblasts. Thus, selective COX-

2 inhibitors, such as celecoxib, have the greatest potential in reducing the formation of adhesions in the abdominal cavity [26,30,31]. NSAID modulate several aspects of inflammation and reduce the formation of adhesions in the peritoneum in many but not all animal models [15,24,26,29,32].

Corticosteroid therapy weakens the inflammatory response by reducing vascular permeability and release of cytokines and chemotactic factors. This therapy is associated with confounded results [15,24], and sometimes anti-adhesive effect has not been observed [29]. Corticosteroids, such as dexamethasone, hydrocortisone, and prednisone, were studied independently or with antihistamines such as promethazine, by intra-abdominal injection [33,34]. Their usage is very limited due to potential side effects such as significant immunosuppressive action, inhibition of reparative processes, development of purulent complications, and long-term drug administration can lead to relative and even absolute adrenal insufficiency [21,24,29].

The usage of progesterone, taking into account clinical studies, proved to be ineffective in preventing the adhesions formation [24,35,36]. Gonadotropin-releasing hormone agonists in some studies have shown moderate efficacy in the adhesions formation, probably due to the reduction of estrogen activity, which contributes to the formation of adhesion. [29].

The anticoagulants usage for preventing the adhesion formation process in the abdominal cavity was enthusiastically reported in the literature [37]. Heparin is the most studied anticoagulant used for adhesions prevention [24]. However, its efficacy was rather low or absent in many clinical trials [29]. The use of heparin is complicated by bleeding and delayed wound repair [24].

Fibrinolytic agents such as streptokinase and recombinant tissue plasminogen activator, when applied locally, reduced adhesion in animal models [13]. Three different drugs, tPA (Actilyse), fondaparinux (Arixtra) and activated drotrecogin alfa (Xigris), which affect the coagulation process at various stages, have proved to be effective on animal models in rats [38]. However, further research has shown that all these drugs may have only limited success [29]. In addition, fibrinolytic drugs can cause hemorrhagic complications [34] and are quite expensive [13,29].

Antibiotics for intraabdominal use actually caused the adhesion formation and are not recommended as the only agent for adhesion preventing [29,39,24].

As noted by Bezhener V. F. and others (2011), currently the only pharmacological agent with experimentally and clinically proven anti-adhesion activity is a drug from the group of agonists GnRH - leuprorelin, which is used in the treatment of endometriosis and uterine fibroids [25,27,40].

It was also established that single intraoperative intraperitoneal injection of verapamil to patients operated on non-inflammatory gynecological diseases contributes to the prevention of peritoneal adhesion [41].

Vitamin E is the most studied vitamin in the adhesion prevention. In vitro studies have shown that vita-

min E has antioxidant, anti-inflammatory, anticoagulant, and anti-fibrotic effects, and reduces collagen production [42,43,44]. Corrales and others [42] showed that vitamin E, injected intraperitoneally, showed significant anti-adhesive properties [29].

We also found a positive effect of succinic acid on the risk of re-adhesion after surgery for adhesive intestinal obstruction [45,46].

There are other agents that were used to prevent the formation of adhesions and which had limited success. Among them are the following: halofuginone, the inhibitor of the type-I collagen synthesis [13], local anesthetics [29], methylene blue [47,48], sandostatin and alprostadil [49], polyglucin, rheopolyglucin, "Refortan" [21], cytostatics [17]. The promising results were obtained with the use of alpha-lipoic acid [50], kliquinol [51], selenium [52], as well as bee pollen and honey [53,54,55], etc. [17].

Cytostatics, isoniazid, interleukin-10, phosphatidyl-choline, ketorolac, poly(pentapeptide) of elastin, tolmetin, allopurinol, medroxyprogesterone acetate, iloprost, tenoxicam, diltiazem, hepatocyte growth factor (HGF) [29], sodium cromoglicate showed the anti-adhesive properties in the experiment [26]. All authors noted a significant decrease in the number of adhesions compared with the control in the experiment, however none of these drugs has a sufficient clinical evidence base [17,21,56,57].

Several other methods for the prevention of adhesions formation were tested: gut lavage with antibacterial formula and sorbents [12,58] hyperbaric oxygenation [12], peritoneal lavage with ozonized solution [58,59,60], imposing oxygenopertoneum in the early postoperative period [21], abdominal irradiation with low energy laser in combination with intravenous laser radiation of blood [21].

Great significance in the formation of adhesions is given to the early regenerative process of the motor-evacuation function of the intestine. A number of authors recommend using prokinetics, sympatholytics, ganglion blockers, serotonin, and different types of electrostimulators [17,21]. The main positive side is the possibility of using these drugs in the early postoperative period in combination with other prophylactic agents, in particular, barriers [10].

In recent years, there has been a sharp increase in interest in mechanical barrier contraceptive precautions preventing consolidation and protecting wound surfaces [21]. Mechanical barriers are available in two forms: "liquid" and "solid" or membrane barriers. They avert the adhesions formation by preventing tissue contact during the period of peritoneal recovery and adhesions development. High viscosity, no side effects, biocompatibility, and low peritoneal reabsorption rates are important characteristics of liquid barriers. [10,21,26].

Synthetic barriers include pastes (Gelfoam) and Gel (Surgicel, Intercoat, Silastic, Lintex Mesogel), expanded polytetrafluoroethylene (e-PTFE, Gore-Tex), solid forms - oxidized regenerated cellulose (Interceed), biodegradable membrane (Seprafilm) - chemically modified sodium hyaluronate and carboxymethyl

cellulose (GC-CMC). etc. [27]. The drugs based on polytetrafluoroethylene, hyaluronic acid, cellulose, carboxymethyl cellulose and polyethylene oxide were the most widely used among the other barrier methods [16,28].

According to American FDA (Food and Drug Administration), the most extensively studied and permitted liquid anesthetics for adhesions preventing in laparoscopic surgery is Adept (4% icodextrin solution) [17,21]. As reported by many researchers [61,62,63], it was concluded that a 4% icodextrin solution can be used in a wide range of surgical operations and is quite effective in adhesion reducing. The main disadvantage of this agent is the inability to use drainage [27], although there are cases of increased number of suppurative complication, worsening of wound repair and anastomoses [26].

SprayGel is another barrier to prevent adhesions formation in the abdominal cavity based on hydrophilic polyethyleneglycol. The medication is used by simultaneous spraying of two liquid precursors at certain sites. The liquids are then polymerized to form a sticky gel that covers the tissues. 5 days after the hydrogel pool is reabsorbed. In a recent advanced clinical trial, this drug has shown decentish results in the prevention of adhesion formation [26].

There are reports of the effectiveness of the anti-adhesive effect of the drug "Mesogel" (sterile 4% carboxymethylcellulose sodium salt aqueous solution (CMC-Na) [21].

Barrier, which is a derivative of carboxymethylcellulose and hyaluronic acid, as indicated by the results of studies, significantly reduces the adhesions. Using it is difficult because the medication is easily adhered to gloves, instruments or other tissue and also can be easily destroyed; its use in laparoscopy is accompanied by certain difficulties [27,62].

Actually, the use of hyaluronic acid based medications [64,65,66] as an anti-adhesive agent has become quite widespread.

In the human body, hyaluronic acid is in the form of sodium salt - sodium hyaluronate. This compound is found in almost all tissues, its highest concentrations is in the skin, synovial fluid, vitreous humour and cartilage tissues [28].

The usage of hyaluronic acid for adhesion prevention is justified by its physical (absorbability, high viscosity, lubricant properties) and biological properties (primarily anti-inflammatory and antioxidant activity) [16, 28].

Hyaluronic Acid properties:

- Mechanical effect: barrier between tissues;
- Moisturizing characteristics: high degree of water binding;
- Cicatrizing effect: normalization of cell migration and proliferation;
- Filling the defect space;
- Auxiliary function: interruption of the inflammatory cascade [11, 13].

Hyaluronic acid for the adhesions prevention is widely used throughout the world, especially in operative gynecology, and has been included in leading in-

ternational recommendations, in particular, the consensus of the experts of the American Society for Reproductive Medicine and the Society of Surgeons-Reproductiveologists (Society of Reproductive Surgeons) 2013. [16]. The gel, consisting of hyaluronic acid, can be easily applied using the applicator during laparoscopy [27]. The advantages of medications based on hyaluronic acid should also include their relatively low cost [16,28].

Such medications, which contain hyaluronic acid, are used in Ukraine: "Deviskar" (sodium hyaluronate) and multicomponent drug "Defensal" containing hyaluronic acid, sodium succinate and decamethoxinum [11]. In particular, on the experimental model of the adhesion process in rats, we have established the positive effect of the "Defensal" usage on the adhesions formation [67].

Currently, several surgical membranes are used for adhesions prevention. Unlike their liquid analogs, membrane forms act only in their domain of application. The most commonly used membranes are Interceed, Seprafilm, Gore-Tex Surgical Membrane [26]. Medications "Seprafilm", "Intersid" and "Interceed" are not effective in the presence of blood [21,25,27,68]. Another disadvantage of these drugs is the difficulty in fixing them in the abdominal cavity and the difficulty of their use in laparoscopy [68].

High hopes also rely on new polymer materials that can serve not only as a mechanical barrier, but also as a carrier of medicinal substances with prolonged release of them into the abdominal cavity [17, 69].

The large number of barrier methods for preventing the adhesions formation were ineffective. For example, the method of "hydrofloatation", which involves the intraabdominal administration of dextran solutions, physiological sodium chloride solution, Ringer-Locke solution for the creation of a "hydrobarrier" between organs and tissues of the abdominal cavity, proved not to be sufficiently effective. Older barrier methods of prophylaxis with instillation in the abdominal cavity of vaseline oil and glycerine also didn't yield good results [16,26,28].

Indications for anti-adhesion drugs usage are fuzzy; there are no clear algorithms and instructions for their application in clinical surgery. This is the reason why most surgeons do not use them [11,70,71]. The assessment of anti-adhesive agents effectiveness is also a problem. First, it is very difficult to evaluate the clinical efficacy of the drug due to the need of re-laparoscopy or laparotomy [27,72]. Secondly, the results of animal studies often do not correspond to clinical data [27].

Despite the considerable work in this area, little progress has been made and currently, there is no reliable method of preventing the formation of postoperative adhesions [13,73].

However, according to many researchers, for now, the combination of substances, which is locally active in the abdominal cavity, with drugs, which correct systemic abnormalities associated with adhesive disease, is the most optimal [3,74].

Conclusion. Summarizing the literature review, it can be noted that the adhesive process in the abdominal cavity is a very topical issue of modern clinical surgery

and medicine in particular. Proceeding from the fact that the adhesions formation is a rather complicated pluricausal process, it is difficult to determine which methods of adhesions preventing are preferable: avoidance of peritoneum traumatizing, reducing the inflammatory response in the surgical intervention area, reducing the probability of fibrin loss in the abdominal cavity, and distinguishing the damaged serous surfaces. The methods themselves are not always sufficiently effective since they are directed primarily to one of the mechanisms of adhesive disease. As a result, our understanding is that the most appropriate way of preventing the adhesions formation in the abdominal cavity and preventing the development of complications is the combined usage of such methods as: reducing the surgical peritoneum traumatizing (the use of minimally invasive intervention approach), using the barrier method of adhesion prevention and the effect on pathogenetic links of adhesions formation.

REFERENCES:

1. Hellebrekers BW, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg.* 2011;98(11):1503–1516
2. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476–1480.
3. Вансович В.Є., Котік Ю.М. Комплексне хірургічне лікування хворих на рецидивну спайкову кишкову непроходимість. Український журнал хірургії. 2012. №1 (16). http://www.mifua.com/archive/article_print/35271
4. Магомедов М. М., Алигаджиев, Д. М., Магомедова, П. М. Сравнительная характеристика оперативного лечения острой спаечной кишечной непроходимости. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2007. № 22 (2). С. 21-24.
5. Евтушенко Д.А. Профилактика рецидива острой спаечной непроходимости кишечника. Клінічна хірургія. 2015. № 10. С.22-24
6. Harris D.A., Topley N. Peritoneal adhesions. *Br. J. Surg.* 2008. Vol. 95, № 3. P. 271-272.
7. Козлов О.А., Троян В.В. Лапароскопические технологии в диагностике и лечении спаечной кишечной непроходимости и спаечной болезни у детей. Минск, 2007. 41с.
8. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Панасюк А.И. Современные подходы к профилактике спаечного процесса в брюшной полости. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 105, № 6. С. 16–20
9. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. Проблемы репродукции. 2009. № 3. С. 36–44.
10. Tabibian N., Svehli E., Boyd A., Umbreen A., Tabibian J. H. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017. V.15. P. 9-13.
11. Пиптюк О. В., Телемуха С. Б., Малютін О. М., Телемуха Л. Б. Комплексне лікування спайкової хвороби очеревини з використанням препарату

- «Дефенсал» (перший досвід). Хірургія України. 2015. № 1. С.68-72
12. Плечев В.В., Латыпов Р.З., Тимербулатов В.М. Хирургия спаечной болезни брюшины (руководство). Уфа: «Башбиомед», 2015. 738с.
 13. Attard J.-A. P., MacLean A. R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can. J. surg.* 2007. Vol. 50, № 4. P. 291–300.
 14. Rajab T. K., Wallwiener M., Talukdar S. et al. Post-operative adhesions after digestive surgery: the incidence and prevention: review of the literature. *J. Visc. Surg.* 2012. Vol. 149. P. 104-114.
 15. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl.* 1997. V. 577. P. 32-39
 16. Мищенко Н. Спаечная болезнь: причины, последствия и эффективные методы профилактики. Здоров'я людини. травень 2015. С.43-44
 17. Мендель Н.А. Профилактика спайкообразования и рецидивов острой непроходимости кишечника: доказательные исследования. Хирургия Украины. 2012. №3. С.85-91.
 18. Тищенко В.В. Спайки брюшной полости. Некоторые вопросы патогенеза, профилактики и лечения. Клин хирургия. 2010. № 7. С. 32-36.
 19. Brüggmann D., Tchartchian G., Wallwiener M., Münstedt K., Tinneberg H.-R., Hackethal A. Intra-abdominal Adhesions. *Dtsch Arztebl Int.* 2010. V.107(44). P.769-775.
 20. Catena F., Di Saverio S., Kelly M.D. et al. Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J. Emerg. Surg.* 2011. Vol. 6. P. 5
 21. Суковатых Б.С., Жуковский В.А., Липатов В.А., Блинков Ю.Ю. Современные технологии профилактики послеоперационного спайкообразования. Вестник хирургии. 2014. Том 173, № 5. С.98-104
 22. Сивец Н. Спаечная болезнь брюшной полости: долгое течение, трудное лечение. Медицинский Вестник. 2016. <http://www.medvestnik.by/ru/search/findTags/77>
 23. Хворостов Е.Д., Томин М.С., Захарченко Ю.Б. Этиология, патогенез и профилактика образования внутрибрюшных спаек. Харьков: Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, 2012. 31с.
 24. Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M., Dervenis C., Young R.L. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg.* 2001. V.18. P.260–273.
 25. Беженарь В.Ф., Айламазян Э.К., Байлюк Е.Н., Цыпурдеева А.А., Поленов Н.И. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования при операциях на органах малого таза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. №2. С.90-101
 26. Nezhat C.H., Morozov V.V., Seidman D.S. Adhesion Prevention and Management. Prevention & management, 3rd edition. 2011. http://laparoscopy.blogs.com/prevention_management_3/2011/03/index.html
 27. Попов А.А., Мананикова Т.Н., Колесник Н.А., Федоров А.А., Чечнева М.А., Головин А.А. Профилактика спаечного процесса после гинекологических операций. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. №3. С.24-30
 28. Феськов А.Э., Гавриков А.Е. Перитонеальные спайки: патогенез и профилактика. Новости медицины и фармации. 2014. №20 (522). С. 14-16.
 29. Arung W., Meurisse M., Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol.* 2011. V.17(41). P. 4545–4553.
 30. Masferrer J.L., Koki A., Seibert K. COX-2 inhibitors. A new class of antiangiogenic agents. *Ann N Y Acad Sci.* 1999. V.889. P.84-86
 31. Saed G.M., Munkarah A.R., Diamond M.P. Cyclooxygenase-2 is expressed in human fibroblasts isolated from intraperitoneal adhesions but not from normal peritoneal tissues. *Fertil Steril.* 2003. V.79. P. 1404-1408
 32. Guvenal T., Cetin A., Ozdemir H., Yanar O., Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod.* 2001. V. 16. P. 1732–1735.
 33. Kirdak T., Uysal E., Korun N. Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008. V.14. P. 188–191.
 34. Nappi C., Di Spieazio Sardo A., Greco E., Guida M., Bettocchi S., Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update.* 2007. V. 13. P. 379–394.
 35. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril.* 1988. V.49. P. 144–149
 36. Confino E., Friberg J., Vermesh M., Thomas W., Gleicher N. Effects of progesterone on postoperative adhesion formation in hysterectomized rabbits. *Int J Fertil.* 1998. V.33. P.139-142.
 37. Türkçapar A.G., Ozarslan C., Erdem E., Bumin C., Erverdi N., Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg.* 1995. V. 80. P. 92-94.
 38. Topal E., Ozturk E., Sen G., Yerci O., Yilmazlar T. A comparison of three fibrinolytic agents in prevention of intra-abdominal adhesions. *Acta Chir Belg.* 2010. V. 110. P. 71-75
 39. Aytan H., Caliskan AC, Yener T., Demirturk F., Aytan P., Yenisehirli A. A novel antibiotic, linezolid, reduces intraperitoneal adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009. V.88. P. 781–786.
 40. Schindler A.E. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of postoperative adhesions: an overview. *Gynec Endocrinol.* 2004. V.19(1). P. 51-55
 41. Скальский С.В., Калинина О.Б. Профилактика образования послеоперационных перитонеальных спаек блокатором медленных кальциевых каналов верапамилом. Омский научный вестник. 2012. № 2 (114). С.65-67.

42. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Acta Cir Bras.* 2008;23:36–41.
43. de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernández A, Ortega JM, Carranza G. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum.* 2004. V.47. P. 2157–2161.
44. Sanfilippo J.S., Booth R.J., Burns C.D. Effect of vitamin E on adhesion formation. *J Reprod Med.* 1995. V.40. P. 278-282
45. Дейкало І.М., Буката В.В., Чорномидз А.В., Монгач О.М. Вплив використання препарату на основі бурштинової кислоти на стан мікроциркуляції впродовж оперативних втручань з приводу спайкової кишкової непрохідності. Клінічна хірургія. 2018р. №6.2. С. 136-138.
46. Буката В.В. Профілактика розвитку ускладнень після оперативних втручань з приводу спайкової кишкової непрохідності. *Science Review.* 2018. №2(9), Vol.3. P. 44-47.
47. Dinc S, Ozaslan C, Kuru B, Karaca S, Ustun H, Alagol H, Renda N, Oz M. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. *Can J Surg.* 2006. V.49. P. 321–328.
48. Mahdy T., Mohamed G., Elhawary A. Effect of methylene blue on intra-abdominal adhesion formation in rats. *Int J Surg.* 2008. V. 6. P. 452-455.
49. Лурін І.А., Титомір І.А. Принципи надання хірургічної допомоги хворим на гостру спайкову непрохідність кишечника. 25.01.2012. <http://vmu.ssu.gov.ua/article/index>
50. Özler M., Ersöz N., Özerhan İ.H. et al. The effect of alpha-lipoic acid in the prevention of peritoneal adhesions. *Turk. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 22(2). P. 190-194.
51. Yildiz T., Ilce Z., Yildirim M. et al. Antienflamatuar and antiadhesive effect of clioquinol. *International Journal of Surgery.* 2015. V.15. P.17-22
52. Durmus A.S., Yildiz H., Yaman I., Simsek H. Efficacy of vitamin E and selenium for the prevention of intra-abdominal adhesions in rats: uterine horn models. *Clinics (Sao Paulo).* 2011. V. 66, N.7. P. 1247-1251.
53. Celepl S., Kismet K., Kaptanoğlu B. et al. The effect of oral honey and pollen on postoperative intraabdominal adhesions. *Turk. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 22 (1). P. 65-72.
54. Emre A., Akin M., Isikgonul I. et al. Comparison of intraperitoneal honey and sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (Seprafilm) for the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions. *Clinics (Sao Paulo).* 2009. V. 64(4). P. 363-368.
55. Giusto G., Vercelli C., Iussich S., Audisio A., Morello E., Odore R., Gandini M. A pectin-honey hydrogel prevents postoperative intraperitoneal adhesions in a rat model. *BMC Vet Res.* 2017. V.13(1). P.55.
56. Восканян С. Э., Кызласов П. С. Профілактика спаечной болезни брюшной полости – современное состояние проблемы. *Вестн. хир.* 2011. № 5. С. 93–96
57. Ярема В.И., Турлай Д.М., Сметанкин П.В. и др. Экспериментальная оценка эффективности внутрибрюшного введения цитостатиков для профилактики спайкообразования. *Медицина критических состояний.* 2012. № 1. С. 33.
58. Бабаев А.А., Шишихин А.В., Зорин П.В. Интубация тонкого кишечника и его лаваж озонированным раствором в комплексном лечении острой тонкокишечной непроходимости // Матер. Девятого Всероссийск. Съезда хирургов. Волгоград, 2000. С. 142.
59. Перминова Г.И., Бастатский В.Г. Лапароскопия при острой непроходимости кишечника. Матер. Девятого Всероссийск. Съезда хирургов. Волгоград, 2000. С. 202.
60. Польовий В.П., Ротар О.М., Польова С.П., Семеняк А.В. Комплексне застосування лапароскопії та озонотерапії у лікуванні запальних захворювань геніталій. *Шпитальна хірургія.* 2010. № 3. С. 62-64.
61. Brown C.B., Luciano A.A., Martin D., Peers E., Scrimgeour A., di Zerega G.S. Adept adhesion reduction study group. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2007. V.88. P.1413—1426.
62. Korell M. Methods of adhesion prophylaxis-pros and cons. *J Gynacol Endocrinol.* 2010. V.20(2). P. 6-13.
63. Menzies D., Hildago Pascual M., Walz M.K., Duron J.J., Tonelli F., Crowe A., Knight A. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL registry. *Ann Roy Coll Surg Engl.* 2006. V. 88. P. 375-382.
64. Bellucco C, Meggiolaro F, Pressato D, Pavesio A, Bigon E, Donà M, Forlin M, Nitti D, Lise M. Prevention of postsurgical adhesions with an autocross-linked hyaluronan derivative gel. *J Surg Res.* 2001. V.100. P. 217–221.
65. Carta G., Cerrone L., Iovenitti P. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 31. P. 39–41.
66. Reijnen M.M., Falk P., Van Goor H. et al. The antiadhesive agent sodium hyaluronate increases the proliferation rate of human peritoneal mesothelial cells. *Fertil Steril.* 2000. V. 74. P. 146-151.
67. Буката В.В. Експериментальне дослідження ефективності використання бар'єрного методу профілактики спайкового процесу в чревній порожнині. *Шпитальна хірургія.* 2017. № 1. С 51-58.
68. Beck D. E., Cohen Z., James W. et al. A protective, randomized, multicenter, controlled study of the Safety of Seprafilm Adhesion Barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2003. Vol. 46. P. 1310-1319.
69. Yeo Y., Kohane D.S. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008. Vol. 68(1). P. 57-66.
70. Дубонос А. А. Профілактика внутрібрюшного спайкообразования путем применения

средства с барьерным действием «Мезогель»: Дис. ...канд. мед. наук. Курск, 2009. 111 с.

71. Мішалов В.Г., Бик П.Л., Лещин I.M., Голінко В.М. Застосування протизлукового гелю при резекції тонкої кишки на тлі злукового процесу в експерименті. Хірургія України. 2013. № 4. С. 107-118.

72. Gutt C.N., Oniu T., Schemmer P., Mehrabi A., Büchler M.W. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? Surg Endosc. 2004. V.18(6). P. 898-906.

73. Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, et al. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. Scand J Gastroenterol Suppl 2000. V.232. P.52-59.

74. Catena F., Di Saverio S., Coccolini F., Ansaldi L., De Simone B., Sartelli M., Van Goor H. Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention. World J Gastrointest Surg. 2016. V.27, №8(3). P. 222-231

INFLUENCE OF DAYTIME SLEEPINESS ON THE EFFECTIVENESS OF HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT

Isayeva A.,

MD, PhD, Head of the Department of Chronic Non-communicable Disease Prevention, The Government Institution "National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of National Ukrainian Academy of Medical Science", Kharkiv, Ukraine

Buriakowska O.,

MD, Junior research Associate of Chronic Non-communicable Disease Prevention, The Government Institution "National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of National Ukrainian Academy of Medical Science", Kharkiv, Ukraine

Smolkin M.

MD, Neurologist, The Government Institution "National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of National Ukrainian Academy of Medical Science", Kharkiv, Ukraine

ВЛИЯНИЕ ДНЕВНОЙ СОНЛИВОСТИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Исаева А.С.,

Д.мед.н., зав. отделом комплексного снижения риска хронических неинфекционных заболеваний ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Буряковская А.А.,

М.н.с отдела комплексного снижения риска хронических неинфекционных заболеваний ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Смолкин М.Г.

Врач-невропатолог ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Abstract

The article discusses the relationship between the presence of daytime symptoms of sleep disorders identified on the basis of the Epworth scale and the course, as well as the effectiveness of treatment of hypertension and type 2 diabetes mellitus. It also discusses the relationship between the presence of daytime symptoms of sleep disorders, identified on the basis of the Epworth scale and the composition of the human body.

Аннотация

В статье рассмотрены зависимости между наличием дневных симптомов нарушений сна, выявленных на основании шкалы Эпворта и течением, а также эффективностью терапии гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. Также обсуждается взаимосвязь между наличием дневных симптомов нарушений сна, выявленных на основании шкалы Эпворта и составом тела человека.

Keywords: hypertension, diabetes mellitus, sleep disorders, daytime sleepiness.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 тип, нарушения сна, дневная сонливость.

Сон составляет третью часть жизни человека, и обеспечивает периодическую блокаду сенсорных связей с окружающим миром, что необходимо для организации таких важных психических функций как эмоции, память, внимание и мыслительные процессы [1]. Тем не менее, функции сна гораздо шире и не ограничиваются только психической сферой. Безусловно, одной из базисных функций

сна является поддержание адекватного функционирования всех систем человека. Во время сна изменяется физиологические процессы во всех системах. Сон у здоровых лиц связан с умеренной альвеолярной гиповентиляцией, что приводит к увеличению на 2-8 мм рт. ст. PaCO₂ и снижению на 3-11 мм рт. ст. PaO₂, что уменьшает среднее насыщение оксигемоглобином артерий на 2 %. При

этом артериальное давление и частота сердечных сокращений снижаются, а сердечный выброс может уменьшаться или оставаться на том же уровне, что и во время бодрствования [2]. Различные расстройства сна могут приводить к нарушению автономной регуляции и, как следствие, к отсутствию физиологического снижения артериального давления и становлению гипертензии а также более тяжелому ее течению.

Второй важный аспект последствий нарушений сна связан с метаболизмом глюкозы. Повышается продукция кортизола, адреналина, норадреналина, соматотропного гормона, пролактина. Данные гормоны являются контрипульсаторными и способствуют развитию нарушений обмена глюкозы. Также нарушение сна ассоциировано со снижением уровня лептина и ростом грелина, что приводит к повышению аппетита и перееданию [5]. Пищевое поведение лиц с нарушениями сна характеризуется склонностью к вечерним перееданиям и приемом пищи в ночное время [8]. Кроме того, Изменение вегетативной регуляции, неизбежно сопровождающее расстройство сна [4], также способствует развитию диабета второго типа и его более тяжелому течению [3].

Как следствие описанных выше изменений вегетативной регуляции и продукции гормонов лица, с нарушениями сна различного генеза, имеют более высокий риск развития гипертонической болезни и сахарного диабета второго типа [6]. Отсутствие полноценного сна также усугубляет течение этих заболеваний, снижает эффективность терапии и негативно влияет на прогноз [7].

Все выше изложенное демонстрирует, что коррекция нарушений сна может иметь важное терапевтическое значение у больных с гипертонической болезнью и сахарным диабетом второго типа. Более того, оценка качества сна может быть использована для определения прогноза у этих пациентов. Существует большое количество опросников для выявления нарушений сна. К группе широко используемых опросников относится шкала оценки дневной сонливости Эпворта [9]. Данная шкала отражает то, как нарушения сна влияют на ежедневную активность.

Целью настоящего исследования было изучить связь между дневными симптомами в следствие нарушений сна и течением гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом второго типа.

Материалы и методы.

Общая характеристика исследования.

Было проведено поперечное исследование, которое включило 57 пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарным диабетом 2 типа. Критериями включения в исследования был возраст старше 45 лет наличие гипертонической болезни и сахарного диабета второго типа. Диагноз гипертонической болезни устанавливали согласно 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension и сахарного диабета второго типа согласно клинический протокол по диагностике и лечению сахарного диабета 2 типа [10]. В

исследование не включались пациенты, перенесшие сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт), с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, с фракцией выброса менее 40%, с резистентной артериальной гипертензией, с нарушением функции щитовидной железы, с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, имеющие сопутствующие заболевания, существенно ограничивающие длительность жизни, с ожирением III степени, с сопутствующими онкозаболеваниями, с депрессивными состояниями, страдающие бессонницей, как симптом других психических заболеваний, получающие терапию глюкокортикоидами, антигипертензивными препаратами центрального действия, бета-адреноблокаторами, препаратами, влияющими на центральную нервную систему.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

В таблице 1 представлена общая характеристика пациентов и лиц контрольной группы, которые были включены в исследование. Средний возраст обследованных составил $60,0 \pm 11,0$ лет.

Терапия.

Пациенты обращали в клинику Института терапии в связи с неудовлетворительным эффектом терапии, отсутствием достижения целевых уровней артериального давления и гликемии. Оценивалась терапия пациентов при включении пациентов в исследование: препарат и доза. В последующем всем пациентам подбиралась стандартизированная терапия, которая включала валсартан, амлодипин и аторвастатин. Все пациенты для коррекции сахарного диабета получали метформин.

Анатропометрические показатели.

Оценивались всем пациентам предварительно обученной медицинской сестрой. Все измерения проводились в первой половине дня, в легкой одежде, без обуви. Определяли рост (см), вес (кг), окружность талии (см), бедер, проводили динамометрию (кг) и каллиперометрию (см). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле вес (кг)/рост (m^2). Состав тела, соотношение жировой и мышечной массы изучали с помощью метода биоэлектрического импеданса. Использовали прибор Omron Body Composition Monitor BF511-E-03-10/2011. Оценивали соотношение мышечной и жировой ткани, долю висцерального жира. Мышечную силу определяли при помощи электронного кистевого динамометра Samgy EH 101, 2013 год выпуска. Толщину подкожно-жировой складки определяли при помощи каллипера. Для этого на правой стороне тела делали защип кожно-жировой складки указательным и большим пальцем на расстоянии 3 см друг от друга.

Лабораторные исследования.

Определяли липидный спектр. Для этого проводили забор 7 мл венозной крови, натощак, после 9 часов без приема пищи, из кубитальной вены. Кровь центрифугировали при 3000 оборотах в минуту на протяжение 15 минут. Для дальнейшего анализа использовали плазму, которую отбирали в

чистую пробирку. Общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли энзимным методом на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000», №18300-5397. Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности рассчитывали как соотношение ТГ к коэффициенту 5. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности рассчитывали по формуле Friedewald W.T.

Глюкозу крови определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000», №18300-5397.

Гликозилированный гемоглобин определяли ионообменным методом на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000», №18300-5397.

Оценка нарушений сна.

Нарушения сна оценивали при помощи шкалы дневной сонливости Эпворта [9]. Также оценивали факторы риска нарушений сна. Пациенту представляли отдельное помещение и предлагали заполнить опросники с помощью врача, один на один после предварительного инструктажа.

Статистическая обработка данных.

Данные вносили в электронную базу данных в программе Excel. Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения SPSS, версии 17.0. Данные не соответствовали нормальному распределению, которое оценивали по методу Холмогорова-Смирнова. Для центрирования выборок использовали медиану. Достоверность различий оценивали по методу Манн-Уитни для 95% доверительного интервала.

Этические аспекты.

Проведение исследования было одобрено Этической комиссией 28 апреля 2017 года. Все участники исследования подписали информированное согласие, предварительно им четко объясняли цель и задачи исследования.

Показатели гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом второго типа в зависимости от показателей дневной сонливости согласно шкале Эпворта.

Показатель	Группа 1 (n=19)	Группа 2 (n=20)	Группа 3 (n=18)	P
САД, мм рт ст	135,0 [125,0÷140,0]	150,0 [130,0÷150,0]	137,5 [130,0÷150,0]	p ₁₋₂ =0,20 p ₂₋₃ =0,69 p ₁₋₃ =0,31
ДАД, мм рт ст	85,0 [80,0÷90,0]	90,0 [80,0÷100,0]	85,0 [80,0÷100,0]	p ₁₋₂ =0,19 p ₂₋₃ =0,55 p ₁₋₃ =0,62
ЧСС, в минуту	69,0 [61,0÷76,0]	72,0 [67,0÷82,0]	66,5 [60,0÷75,0]	p ₁₋₂ =0,28 p ₂₋₃ =0,20 p ₁₋₃ =0,83

Таким образом, в группе 3 было достоверно меньше пациентов с целевыми уровнями систолического и диастолического АД. Также пациенты группы 3, имеющие тяжелую дневную сонливость по шкале Эпворта, нуждались в большем количестве гипотензивных препаратов для контроля АД.

Результаты

Согласно данным шкалы дневной сонливости Эпворта все обследованные были разделены на 3 группы: 1 - 6 баллов – лица, не имеющие дневной сонливости, 7 - 8 баллов – пациенты с умеренной дневной сонливостью и 9 - 24 балла – пациенты с резко выраженной дневной сонливостью. Среди обследованных пациентов 19 человек (33,3%) не имели дневной сонливости, 20 человек (35%) имели умеренные проявления дневной сонливости и 18 человек (31,7%) имели выраженную дневную сонливость. Эти группы были сопоставимы по возрасту. Так, медиана возраста в группе 1 составила 63,5 [54,2÷73] лет, в группе 2 – 56,5 [53,25÷59,75] и в группе 3 – 55,5[48,25÷63,5] (p₁₋₂= 0,17, p₂₋₃= 0,21, p₁₋₃= 0,62).

Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений достоверно не отличались в группах. В группе 1 изначально 16 пациентов (84,2%) получали монотерапию гипертонической болезни. В группе 2 - 5 пациентов (25,0%) получали монотерапию гипертонической болезни, 11 пациентов (55,0%) получали комбинацию из двух препаратов, 4 пациента (20,0%) – комбинацию из трех препаратов. В группе 3 – 8 пациентов (44,4%) получали двухкомпонентную терапию гипертонической болезни, остальные 10 пациентов (55,6%) – трехкомпонентную терапию. Монотерапию не получал никто. При этом в группе 1 все пациенты имели целевые уровни АД на момент включения в исследование. В группе 2 у 11 пациентов (55,0%) было достигнуто целевое систолическое АД, а у 9 пациентов (45,0%) – целевое диастолическое АД. Тогда как у 9 пациентов (45,0%) превышало целевое систолическое АД, а у 11 пациентов (55,0%) – диастолическое АД. В группе 3 7 пациентов (38,8%) достигли целевого систолического АД.

Таблица 1

Таблица 2

Антropометрические показатели обследованных пациентов

Показатель	Группа 1 (n=19)	Группа 2 (n=20)	Группа 3 (n=18)	P
Индекс массы тела, кг/м ²	30,25 [26÷32]	37,5 [32,6÷42]	37,15 [33,5÷37,9]	p ₁₋₂ =0,005 p ₂₋₃ =0,62 p ₁₋₃ =0,007
Окружность талии, см	101,25 [98÷108]	109 [299÷131]	107,5 [104÷121]	p ₁₋₂ =0,17 p ₂₋₃ =0,92 p ₁₋₃ =0,02
Окружность бедер, см	113 [106÷121]	125 [119÷142]	120,5 [116÷126]	p ₁₋₂ =0,01 p ₂₋₃ =0,49 p ₁₋₃ =0,05
Жировая ткань, %	37,9 [26,5÷46,5]	47,5 [43,2÷52,1]	48 [32,2÷51,2]	p ₁₋₂ =0,03 p ₂₋₃ =0,92 p ₁₋₃ =0,04
Висцеральный жир, %	11,5 [9÷13]	12 [10÷16]	13,5 [12÷18]	p ₁₋₂ =0,39 p ₂₋₃ =0,37 p ₁₋₃ =0,07
Мышечная ткань, %	26 [23÷31]	23,7 [21,7÷24,8]	23,2 [21,4÷30,7]	p ₁₋₂ =0,25 p ₂₋₃ =0,92 p ₁₋₃ =0,34
Динамометрия, кг	25,7 [20,4÷31,5]	34,4 [26,1÷44]	32,6 [24,5÷41,2]	p ₁₋₂ =0,03 p ₂₋₃ =0,49 p ₁₋₃ =0,16
Калиперометри, мм	22,5 [13÷30]	35 [32÷40]	29 [22÷30]	p ₁₋₂ =0,004 p ₂₋₃ =0,06 p ₁₋₃ =0,23

Выявлены достоверные различия антропометрических показателей в зависимости от тяжести дневных симптомов согласно шкале Эпворта. Установлено, что пациенты с тяжелыми и умеренными нарушениями согласно шкале Эпворта имели достоверно более высокие показатели индекса массы тела, окружности бедер и содержания подкожного жира. Достоверных различий по соотношению мышечной массы не было во всех группах.

Обсуждение.

Известно, что нарушение сна отмечаются достаточно часто у больных с гипертонической болезнью и, более того, могут приводить к развитию резистентной гипертензии. Существует большое количество методов для оценки качества сна: полисомнография, пульсоксиметрия, актиграфия, энцефалография. Одним из наиболее точных является полисомнография [11]. В тоже время метод дорогостоящий, требующий сложного оборудования, сопряжен с дискомфортом для пациента, снижением приверженности и не всегда доступный в практическом здравоохранении. Тогда как шкала дневной сонливости Эпворта доступна, легко воспроизводима, позволяет выявить ту группу пациентов, у которых терапия может быть затруднительна. В исследовании в Южной Азии, которое включало 16278 пациентов выявлено, что во всей популяции, 30% которой страдало гипертонической болезнью, 2,8% человек имели умеренные дневные симптомы согласно шкале Эпворта, а 1,8% - тяжелые. Умеренные дневные симптомы достоверно чаще встречались у женщин, хотя тяжелые дневные симптомы были равнозначны по частоте встречаемости [12]. Не смотря на то, что в данном исследовании не

нашли связи между дневными симптомами и гипертонической болезнью, в нашей работе мы показали взаимосвязь между наличием дневных симптомов у гипертоников и необходимостью многокомпонентной терапии. В меньшем по размеру исследовании, которое включало гипертоников, было выявлено, что 59% пациентов имело дневную сонливость [13]. В тоже время Wang Y at all показали, что продолжительность поверхностного сна связана с ростом развития гипертонической болезни у здоровых лиц [14] и у пациентов, страдающих инсомнией [15]. Кроме того, продолжительность сна была ассоциирована с индексом массы тела [16], что также было доказано в нашем исследовании. Также известно, что наряду с продолжительностью и качеством сна все больше появляется данных о соблюдение режима сна и бодрствования как отдельного предиктора кардиометаболического риска. Большая ежедневная разбалансированная активность ассоциирована с высоким риском развития ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни и дислипидемии [17]. Ученые показали явная взаимосвязь между ночной/посменной работой, нарушениям режима сна и бодрствования и кардиоваскулярным риском [18].

Таким образом, во многих исследованиях показана связь между продолжительностью и качеством сна и риском развития и течения гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. В нашей работе оценка дневной сонливости по шкале Эпворта не позволила установить взаимосвязи между тяжестью дневных симптомов и течением сахарного диабета. Тогда как выявлена ассоциация с необходимостью проведения многокомпонентной

антигипертензивной терапии и наличием дневной сонливости. Возможно шкала Эпворта не отражает связи с сахарным диабетом 2 типа, но полученные данные свидетельствуют, что данная шкала может быть использована при оценке течения гипертонической болезни.

Выводы:

1. У пациентов, имеющих дневные симптомы нарушений сна, выявленных на основании шкалы Эпворта, для достижения целевых цифр АД требуется достоверно чаще многокомпонентной антигипертензивной терапии.

2. У пациентов, имеющих дневные симптомы нарушений сна, выявленных на основании шкалы Эпворта, отмечается более высокий индекс массы тела, больший объем окружности бедер и большее содержание подкожного жира.

Перспектива исследования. Разработка опросников, которые могут быть использованы при гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа позволит выявлять пациентов, требующих более индивидуализированный подход к назначению антигипертензивной терапии.

Ограничения исследования: Небольшая выборка пациентов, использование только одного опросника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Вейн А.М., 1971 2018 Sep 28; 9:1374. doi: 10.3389/fphys.2018.01374. eCollection 2018.
2. Słomko J, Zawadka-Kunikowska M, Kujawski S, Klawe JJ, Tafil-Klawe M, Newton JL, Zalewski P. Do Changes in Hemodynamic Parameters Depend Upon Length of Sleep Deprivation? Comparison Between Subjects With Normal Blood Pressure, Prehypertension, and Hypertension. *Front Physiol.* 2018 Sep 28;9:1374. doi: 10.3389/fphys.2018.01374. eCollection 2018.
3. Spallone V. Blood Pressure Variability and Autonomic Dysfunction. *Curr Diab Rep.* 2018 Oct 25;18(12):137. doi: 10.1007/s11892-018-1108-z.
4. Miglis MG. Autonomic dysfunction in primary sleep disorders. *Sleep Med.* 2016 Mar;19:40-9. doi: 10.1016/j.sleep.2015.10.001. Epub 2015 Oct 19.
5. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 7; 141(11):846-50.
6. Kervezee L, Kosmadopoulos A, Boivin DB. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: the role of circadian disruption and sleep disturbances. *Eur J Neurosci.* 2018 Oct 25. doi: 10.1111/ejn.14216.
7. Atul Malhotra, M.D. and Joseph Loscalzo, M.D., Ph.D. Sleep and Cardiovascular Disease: An Overview *Prog Cardiovasc Dis.* 2009; 51(4): 279–284.
8. Yahia N, Brown C, Potter S, Szymanski H, Smith K, Pringle L, Herman C, Uribe M, Fu Z, Chung M, Geliebter A. Night eating syndrome and its association with weight status, physical activity, eating habits, smoking status, and sleep patterns among college students. *Eat Weight Disord.* 2017 Sep;22(3):421-433. doi: 10.1007/s40519-017-0403-z. Epub 2017 Jun 2.
9. Janssen KC, Phillipson S, O'Connor J, Johns MW. Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis. *Sleep Med.* 2017 May; 33:30-35. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.014. Epub 2017 Feb 12.
10. Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи: сахарный диабет 2 типа (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.).
11. Hirshkowitz M. Polysomnography Challenges. *Sleep Med Clin.* 2016 Dec;11(4):403-411. doi: 10.1016/j.jsmc.2016.07.002. Epub 2016 Oct 27.
12. Shivashankar R, Kondal D, Ali MK, Gupta R, Pradeepa R, Mohan V, Kadir MM, Narayan KMV, Tandon N, Prabhakaran D, Peasey A. Associations of Sleep Duration and Disturbances With Hypertension in Metropolitan Cities of Delhi, Chennai, and Karachi in South Asia: Cross-Sectional Analysis of the CARRS Study. *Sleep.* 2017 Sep 1;40(9). doi: 10.1093/sleep/zsx119.
13. Roopa M1, Deepa M, Indulekha K, Mohan V. Prevalence of sleep abnormalities and their association with metabolic syndrome among Asian Indians: Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-67). *J Diabetes Sci Technol.* 2010 Nov 1;4(6):1524-31.
14. Wang Y, Mei H, Jiang YR, et al. Relationship between duration of sleep and hypertension in adults: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(9):1047-1056.
15. Bathgate CJ, Edinger JD, Wyatt JK, Krystal AD. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. *Sleep.* 2016;39(5):1037- 1045.
16. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol.* 2006;164(10):947-954.
17. Sohail S, Yu L, Bennett DA, Buchman AS, Lim AS. Irregular 24- hour activity rhythms and the metabolic syndrome in older adults. *Chronobiol Int.* 2015;32(6):802-813.
18. Alterman T, Luckhaupt SE, Dahlhamer JM, Ward BW, Calvert GM. Prevalence rates of work organization characteristics among workers in the U.S.: data from the 2010 National Health Interview Survey. *Am J Ind Med.* 2013;56(6):647-659.
19. Schutte-Rodin S., 2008.
20. R.M. Coleman et al., 2006; G.D. Mellinger et al., 2010; H.I. Kaplan, B.J. Sadok, 2012.

LABORATORY INDICATORS OF CEREBROSPINAL FLUID AND BLOOD ASSOCIATED WITH UNFAVORABLE OUTCOMES IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS WITH NEUROINFECTIONS

Kozko V.

*DMS, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases,
Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine*

Hvozdetka M.

*PhD student of the Department of Infectious Diseases,
Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine*

Hoidenko A.

*Doctor of the Department of Reanimation and Intensive care,
Kharkiv Regional Clinical Infectious Hospital*

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И КРОВИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ У ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ С НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ

Козько В.Н.

*Д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней,
Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков, Украина*

Гвоздецкая М.Г.

*Аспирант кафедры инфекционных болезней,
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина*

Гайденко А.А.

*Врач отделения реанимации и интенсивной терапии,
Харьковская областная клиническая инфекционная больница, г. Харьков, Украина*

Abstract

In the article was analyzed a number of clinical and biochemical indicators of cerebrospinal fluid and blood, on the basis of which the risk factors for the development of unfavorable outcomes of the disease in HIV-infected individuals with neuroinfections were identified.

Аннотация

В статье проанализирован ряд клинических и биохимических показателей цереброспинальной жидкости и крови, на основании которых были выявлены факторы риска развития неблагоприятных исходов заболевания у ВИЧ-инфицированных лиц с нейроинфекциами.

Keywords: HIV-infection, neuroinfections, risk factors, cerebrospinal fluid, blood, neuron specific enolase, lactate.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нейроинфекции, факторы риска, цереброспинальная жидкость, кровь, нейрон специфическая энолаза, лактат.

Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции могут быть обусловлены как непосредственно прямым действием вируса иммунодефицита, так и реактивацией оппортунистических инфекций (ОИ), а также, нейротоксическим эффектом, обладателями которого являются некоторые антиретровирусные препараты. На их долю приходится более 40% всех осложнений ВИЧ, однако по данным аутопсий это процент значительно выше [1]. ОИ центральной нервной системы (ЦНС) остаются наиболее частой причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц во всем мире, особенно в странах где доступ к антиретровирусной терапии (АРТ) ограничен. [2]. По данным литературы в структуре ОИ ЦНС главенствующая роль принадлежит токсоплазмозу, по некоторым данным его доля составляет 15-50%. Несколько реже встречаются: цитомегаловирусный энцефалит (10-40%), криптококкоз головного мозга (до 10%), нейротуберкулез (2-18%), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (5%) и нейросифилис

(1,5%) [3]. Группой риска для ОИ ЦНС являются ВИЧ-инфицированные лица с уровнем CD4 менее 200 клеток/мл, поэтому вероятность их наличия у данного контингента больных следует учитывать [4]. Поскольку ОИ ЦНС относят к СПИД-индикаторным заболеваниям очень часто выявление ВИЧ-позитивного статуса совпадает с их манифестацией [5].

Как правило, неблагоприятный исход заболевания у данных пациентов, обуславливают позднее выявление ВИЧ-инфекции и несвоевременность назначения терапии, как основного заболевания, так и ОИ [6]. Другими факторами, влияющими на исход заболевания является наличия сопутствующей патологии (хронический гепатит С (ХГС), дисметаболический синдром, а также ассоциированной с ним сердечно-сосудистой патологии и т.д.), наличие наркотической или алкогольной зависимости, а так же низкая приверженность больного к АРТ или ее отсутствие [1, 2]. Отдельные авторы

описывают следующие факторы риска смертельных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов с нейроинфекциами: возраст старше 45, низкий индекс массы тела больного, нарушение сознания, судороги, явления отека головного мозга, наличие рвоты, низкий уровень CD4 клеток, высокое давление цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), отек сочка зрительного нерва, плеоцитоз в ЦСЖ, или наоборот, низкий цитоз вследствие тяжелой иммуносупрессии, которые регистрировались при их поступлении в стационар и др. [7-9]. Несмотря на попытки многих ученых, на сегодняшний день не существует единых критериев, которые позволяли бы с высокой точностью прогнозировать течение и исход заболевания у данных пациентов.

В данной работе кроме рутинных показателей клинического анализа ЦСЖ и крови, нами были исследованы содержания в них: лактата, альбумина, мочевой кислоты (МК), общего холестерина (ОХ), активности нейрон специфической энолазы (НСЭ) и холинэстеразы (ХЭ), –прогностическое значение, которых было показано при ряде различных заболеваний, таких как: гнойные менингиты, черепно-мозговые травмы, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, заболеваний печени и т.д. [10-14]. Однако их прогностическое значение при нейроинфекциях у ВИЧ-инфицированных лиц остается не установленным.

Цель исследования: Выявить факторы риска развития неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных лиц с нейроинфекциами на основании ряда лабораторных характеристик ЦСЖ и крови.

Материалы и методы. В исследование вошло 53 ВИЧ-инфицированных пациента с нейроинфекциами которые находились на стационарном лечении в Областной клинической инфекционной больнице г. Харькова, Украина. Критериями включения больных в исследование были: добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 18 до 61 года, IV клиническая стадия ВИЧ-инфекции, клинически и лабораторно подтвержденные инфекции ЦНС. Критериями исключения являлись: беременные и наличие неинфекционных заболеваний ЦНС: опухоли, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона и др., а также тяжелая соматическая патология (сахарный диабет, коагулопатия, рак).

В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на две группы: I (n=22) – со смертельными исходами и II (n=31) – с благоприятными исходами. Группы больных были представлены по полу и возрасту. Средний возраст больных составил $38,74 \pm 1,06$ лет, из них мужчин было 27 (50,1%), женщин – 26 (49,9%).

Для установления диагноза нейроинфекций всем ВИЧ-инфицированным пациентам проводили люмбальную пункцию и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Для этиологической расшифровки поражений ЦНС ЦСЖ исследовали бактериологически, микроскопически и методом ПЦР на герпесвирусы, *T. gondii*, *C. Neoformans*, *M.*

tuberculosis и др. Дополнительно в первые дни госпитализации в ЦСЖ и сыворотке крови исследовали содержание НСЭ, ХЭ, альбумина, лактата, МК и ОХ в. Содержание альбумина и НСЭ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов «НСЭ-ИФА», (ХЕМА, Российская Федерация), «Micro-Albumin ELISA», (DRG Instruments, Германия) соответственно. Определения содержания ОХ, МК и лактата проводили колориметрическим методом с использованием наборов реагентов: «Холестерин» (СпайнЛаб, Украина); «Мочевая кислота» (СпайнЛаб, Украина); «Лактат-Витал» (Витал Девелопмент Корпорейшн, Россия). Кинетическим методом с помощью набора реагентов «Холинэстераза» (СпайнЛаб, Украина) определяли активность ХЭ. Проведенные исследования были одобрены Биоэтической комиссией ХНМУ (протокол №8 от 05.10.2016 г.). Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы «Microsoft Excel». Определение достоверности различий (р) исследуемых показателей в сравниваемых выборках проверяли с помощью углового преобразования Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Этиологическая расшифровка ОИ ЦНС у исследуемых больных показала, что наиболее частым является сочетанное поражение ЦНС, которое регистрировалось у 18 больных и составило 34%. Доминирующим возбудителем оказался Ештейн-Барр вирус (EBV) как самостоятельно – 9 больных (17%), так и в сочетании с другими микроорганизмами – 11 больных (61,1% всех случаев микст-инфекции), из них: EBV / *T. gondii* – 6 (11,3%), EBV / *Cytomegalovirus* (CMV) – 1 (1,9%), EBV / *C. neoformans* – 1 (1,9%), EBV / *T. gondii* / *Varicella Zoster virus* – 1 (1,9%), EBV / *St. pneumonia* – 1 (1,9%). Всего EBV-позитивных лиц было 20 человек (37,7%). Полученные данные согласуются с результатами других исследований о преобладании EBV в структуре ОИ ЦНС, и частого наличия сразу нескольких возбудителей в ЦСЖ. Однако в отличие от зарубежных коллег, которые даже связывают наличие EBV в ЦСЖ с риском развития смертельных исходов поражений ЦНС у данного контингента больных, статистически значимой разницы по частоте встречаемости EBV в группе умерших и выживших мы не получили [15]. Вторым по частоте встречаемости этиологическим агентом был *T. gondii*, который регистрировался у 7 пациентов (13,2%) самостоятельно и у 8 в различных сочетаниях. Несколько реже определялся *C. neoformans* – у 7 (13,2%), а также у 5 человек в коинфекции: *C. neoformans* / HHV6 – 1 (1,9%), *C. neoformans* / *St. epidermidis* – 1 (1,9%), *C. neoformans* / *T. gondii* / *M. tuberculosis* – 1 (1,9%), *C. neoformans* / *St. pneumonia* – 1 (1,9%). Реже диагностировались: – 7 (13,2%), CMV – 2 (3,77%), *Herpes simplex virus* (HSV) – 1 (1,9%), *St. aureus* / *M. tuberculosis* – 1 (1,9%), HSV / *T. gondii* (1,9%), *St. epidermidis* – 1 (1,9%), *St. aureus* – 1 (1,9%). В 9 (17%) случаев установить этиологический фактор не удалось.

Анализ активности НСЭ в ЦСЖ у обследованных больных выявил (табл. 1), что показатели активности фермента ≥ 10 мкг/л были характерны для умерших, так как определялись у 12 (54,5%) больных этой группы, в то время как, в группе сравнения такие показатели регистрировались в 2,6 раза реже – у 6 (20,6%) больных ($p<0,01$). И, наоборот, нормативные значения НСЭ <10 мкг/л определялись у 23 (79,3%) больных с благоприятными исходами заболевания и в 1,4 раза реже в группе сравнения (45,5%; $p<0,01$). В связи с тем, что НСЭ является внутриклеточным ферментом центральных и периферических нейронов ЦНС, их разрушение приводит к высвобождению его в ЦСЖ и кровь. Повышение ее активности отражает степень нейро-

нальной деструкции и прогрессирование заболевания. Во многих исследованиях было доказано, что изменения активности НСЭ не только в ЦСЖ, но и в сыворотке крови, может быть использовано для оценки степени повреждения мозговой ткани, прогнозирования течения и исхода заболевания при черепно-мозговых травмах, бактериальных менингитах, клещевом энцефалите, нарушениях мозгового кровообращения, злокачественных новообразованиях и др. [16, 17]. Полученные нами данные свидетельствуют про существенную корреляцию между степенью разрушения нейронов головного мозга и смертельными исходами поражений ЦНС, обусловленных ОИ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таблица 1

Распределения больных относительно показателей ЦСЖ

Показатель	Пороговые значения	Умершие (n=22)		Выжившие (n=29)		P
		Абс.	%	Абс.	%	
НСЭ, мкг/л	< 10,0	10	45,5	23	79,3	<0,01
	$\geq 10,0$	12	54,5	6	20,9	
МК, мкмоль/л	< 50,0	5	22,7	6	20,9	>0,05
	$\geq 50,0$	17	77,3	23	79,3	
ОХ, ммоль/л	< 1,35	12	54,6	15	51,7	>0,05
	$\geq 1,35$	10	45,4	14	48,3	
ХЭ, Ед/л	< 125,0	12	54,6	15	51,7	>0,05
	$\geq 125,0$	10	45,4	14	48,3	
Альбумин, мкг/мл	< 175,0	9	40,9	18	62,1	>0,05
	$\geq 175,0$	13	59,1	11	37,9	
Лактат, ммоль/л	< 3,0	3	13,6	18	62,1	<0,01
	$\geq 3,0$	19	86,4	11	37,9	
Общий белок, г/л	< 0,5	9	40,1	14	48,3	>0,05
	$\geq 0,51$	13	59,9	15	51,7	
Цитоз, кл/мл	≤ 20	16	72,7	20	68,9	>0,05
	≥ 21	6	27,3	9	31,1	
Глюкоза, ммоль/л	< 2,5	9	40,9	8	27,6	>0,05
	$\geq 2,5$	13	59,1	21	72,4	
Хлориды, ммоль/л	≤ 110	8	36,3	20	68,9	<0,01
	≥ 111	14	63,7	9	31,1	

Анализ других биохимических показателей ЦСЖ показал, что достоверная разница была обнаружена только в отношении уровня лактата: его показатель $\geq 3,0$ ммоль/л был характерен для умерших, и определялся у 19 (86,4%) больных этой группы, чем в группе сравнения ($p<0,01$), а более низкое содержание лактата $<3,0$ ммоль/л регистрировалось у 18 (62,1%) выживших и 2,8 раза чаще ($p<0,01$) чем в группе умерших, где этот показатель отмечался только у 3 (13,6%) больных. Повышение уровня лактата в ЦСЖ отражает метаболические нарушения в тканях головного мозга обусловленных прежде всего ишемией и гипоксией, и у больных, находящихся в критическом состоянии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. [18, 19]. Относительно содержания МК, ХЭ, альбумина, ОХ в ЦСЖ, – достоверных различий между группами сравнения не обнаружено.

Показатели рутинного клинического анализа ЦСЖ такие, как: белок, цитоз, глюкоза не выявили прогностических свойств у данной категории боль-

ных. Полученные результаты согласуются с результатами других исследований [9]. Достоверные различия были обнаружены только для уровня хлоридов. Так снижение этого показателя ≤ 110 ммоль/л оказалось относительно специфичным признаком для больных с благоприятными исходами заболевания, так как определялось у 21 (67,7%) пациента этой группы и в 1,9 раза реже ($p<0,01$) в группе сравнения. И, наоборот, нормативное значение хлоридов ≥ 111 ммоль/л диагностировалось у 14 умерших (63,72%) и в 2 раза чаще, чем в группе выживших ($p<0,01$). Общеизвестно, что при менингитах и энцефалитах, особенно туберкулезной и криптококковой этиологии, наблюдается снижение уровня хлоридов ЦСЖ, а их повышение – при онкологии, сердечной, почечной недостаточности, возникающее вторично, вследствие их проникновения из сыворотки крови [20]. Таким образом, более высокие цифры хлоридов ЦСЖ у больных со смертельными исходами, скорее всего, связаны с наличием сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

У обследованных больных активность НСЭ в сыворотке крови коррелирует с таковой в ЦСЖ. Пороговый уровень НСЭ <5,0 мкг/л в сыворотке крови оказался специфическим признаком благоприятного исхода поражения ЦНС, так как, такое

его значение определялось только у 23,6% больных этой группы ($p<0,01$), а его повышение $\geq 5,0$ мкг/л было характерным для умерших и определялось в 100% ($p<0,01$) [16, 17].

Таблица 2

Распределения больных относительно показателей биохимического анализа крови

Показатель	Пороговые значения	Умершие (n=12)		Выжившие (n=17)		P
		Абс.	%	Абс.	%	
НСЭ, мкг/л	< 5,0	0	0	4	23,6	<0,01
	$\geq 5,0$	12	100	13	76,4	<0,01
МК, мкмоль/л	< 300	7	58,3	11	64,7	>0,05
	≥ 300	5	41,7	6	35,3	>0,05
ОХ, ммоль/л	< 4,0	4	33,3	9	52,9	>0,05
	$\geq 4,0$	8	66,7	8	47,1	>0,05
ХЭ Ед/л	≤ 900	7	58,3	7	41,1	>0,05
	≥ 900	5	41,7	10	58,9	>0,05
Альбумин, мкг/л	$\leq 241,0$	12	100	11	64,7	<0,001
	$\geq 242,0$	0	0	6	35,3	<0,001
Лактат, ммоль/л	< 3,0	4	33,3	13	76,5	<0,05
	$\geq 3,0$	8	66,7	4	23,5	<0,05
Глюкоза, ммоль/л ¹	$\leq 6,0$	12	57,1	18	72	>0,05
	$\geq 6,1$	9	42,9	7	28	>0,05
Фибриноген, г/л ²	$\leq 3,0$	7	33,3	3	12,5	>0,05
	$\geq 3,1$	14	66,7	21	87,5	>0,05
Общий белок, г/л ³	< 70,0	10	55,6	8	44,4	>0,05
	$\geq 70,0$	8	45,4	10	55,6	>0,05
АлТ, ммоль/л ⁴	$\leq 0,70$	6	35,2	17	60,7	<0,05
	$\geq 0,71$	11	64,8	11	39,3	<0,05
Креатинин, мкмоль/л ⁵	≤ 69	0	0	4	18,2	<0,05
	≥ 70	18	100	18	81,8	<0,05

Примечание – ¹ глюкоза исследована у 21 умерших и 35 выживших; ² фибриноген – у 21 и 24; ³ общий белок – у 18 и 29; ⁴ АлТ – у 17 и 18; ⁵ креатинин – у 18 и 22 соответственно.

Кроме того, в группе умерших по сравнению с альтернативной группой (табл. 2) существенно чаще регистрировались: относительно низкий уровень (≤ 241 мкг/л) альбумина (в 1,6 раза; $p<0,001$), повышенные уровни: лактата $\geq 3,0$ ммоль/л (в 2,8 раза, $p<0,05$), креатинина ≥ 70 мкмоль/л (в 1,2 раза; $p<0,05$) и активности аланинаминотрансферазы (АлТ) $\geq 0,71$ (в 1,6 раза; $p<0,05$). Таким образом, выявленные различия свидетельствуют, что для ВИЧ-инфицированных больных со смертельными исходами по сравнению с группой выживших характерными оказались более значительные системные метаболические изменения, являющиеся следствием более тяжелого течения болезни и развития поли-

рганной дисфункции, а также отражают более высокую степень коморбидности, характерной для данных пациентов [2, 21].

Среди показателей клинического анализа крови (табл. 3) прогностическую значимость обнаружили: ускорение СОЭ ≥ 51 мм/ч ($p<0,01$), увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов $\geq 6\%$ ($p<0,001$), лимфоцитопения $\leq 18\%$ ($p<0,05$), моноцитопения $\leq 2\%$ ($p<0,05$) и эозинопения $\leq 1\%$ ($p<0,05$). Отсюда следует, что высокая активность воспалительного процесса в сочетании с лимфопенией и моноцитопенией, т.е. со снижением защитных сил организма, являются факторами риска смерти у ВИЧ-инфицированных больных с ОИ ЦНС [22, 23].

Таблица 3

Распределение больных относительно показателей клинического анализа крови

Показатель	Пороговые значения	Умершие (n=22)		Выжившие (n=31)		P
		Абс.	%	Абс.	%	
СОЭ, мм/ч	≤ 30	9	40,9	21	67,7	<0,05
	31-50	4	18,2	6	19,3	>0,05
	≥ 51	9	40,9	4	12,9	<0,01
Hb, г/л	≤ 120	14	63,6	22	71,0	>0,05
	≥ 121	8	36,4	9	29,0	>0,05
Лейкоциты ×10 ⁹	≤ 3,9	14	63,6	13	41,9	>0,05
	≥ 4,0	8	36,4	18	58,1	>0,05
Палочкоядерные нейтрофили, %	≤ 1,0	1	4,5	13	41,9	<0,001
	2-5	10	45,5	12	38,7	>0,05
	≥ 6	11	50,0	6	19,4	<0,001
Сегментоядерные нейтрофили, %	≤ 60	3	13,6	13	41,9	<0,01
	≥ 61	19	86,4	18	58,1	<0,01
Лимфоциты, %	≤ 18	17	77,3	16	51,6	<0,05
	≥ 19	5	22,7	15	48,4	<0,05
Моноциты, %	≤ 2	8	36,3	4	12,9	<0,05*
	2-5	8	36,3	11	35,5	>0,05
	≥ 6	6	27,4	16	51,6	<0,05
Еозинофилы, %	≤ 1	19	86,4	21	67,7	<0,05*
	2-4	3	13,6	5	16,1	>0,05
	≥ 5	0	0	5	16,1	<0,05

Примечание *- Односторонний критерий.

Таким образом, проведенное исследование указывает на то, что большое количество разноплановых лабораторных показателей ЦСЖ и крови существенно коррелирует с вероятностью риска смертельных исходов у данного контингента больных, что может быть использовано для разработки предикторов смертельных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ОИ ЦНС.

Выводы. Для ВИЧ-инфицированных пациентов с нейроинфекциами, заболевание у которых закончилось смертельным исходом, характерны более выраженные системные метаболические нарушения, а также высокая активность воспалительного процесса в сочетании с депрессией иммунной системы, что отражается в изменении как показателей ЦСЖ, так и крови.

У обследуемого контингента больных выявлены следующие факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами болезни: повышение активности НСЭ в ЦСЖ ≥10,0 мкг/л и в сыворотке крови ≥5,0 мкг/л; повышение уровня лактата ≥3,0 ммоль/л в ЦСЖ и ≥3,0 в сыворотке крови; повышение уровня хлоридов ЦСЖ ≥111 ммоль/л; альбуминемия ≤241,0 мкг/мл, повышение аланинаминотрансферазы ≥0,71 мкмоль/л и креатинина ≥70 мкмоль/л в сыворотке крови; ускоренное СОЭ ≥51 мм/ч, увеличение палочкоядерных нейтрофилов ≥6%, лимфоцитопения ≤18%, моноцитопения ≤2% и эозинопения ≤1%. И наоборот, отсутствия их повышение выше установленных пороговых значений свидетельствовало в пользу благоприятного исхода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Nath A. Neurologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Neuroinfectious Disease*. 2015;6:1557-76.
2. Bowen L.N., Smith B., Reich D. et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(11):662-674.
3. Smith A.B., Smirniotopoulos J.G., Rushing E.J. Central Nervous System Infections Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2008;28(7):2033-2058.
4. De Arruda Caceres N., Coelho Vieira M.M., Vieira I.F. et al. Opportunistic Infections in Aids Patients. *Archives of Medicine*. 2015;7(5):10.
5. Scognamiglio P., Chiaradia G., De Carli G. et al. The potential impact of routine testing of individuals with HIV indicator diseases in order to prevent late HIV diagnosis. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13(473):10.
6. Dorsett M. Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(4):917-942.
7. Hiesgen J., Schutte C., Olorunju S., Retief J. Cryptococcal Meningitis in a tertiary Hospital in Pretoria, mortality and risk factors – a retrospective cohort study. *International journal of STD and AIDS*. 2017;28(5):480-485.
8. Chaiwarith R. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Chiang Mai University Hospital: a retrospective study. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health*. 2014;45(3):636-46.
9. Berhe T., Melkamu Y., Amare A. The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with

- neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study. AIDS Res Ther. 2012;9(11):7.
10. van den Nouland D.P.A., Brouwers M.C.G.J., Stassen van P.M. Prognostic value of plasma lactate levels in a retrospective cohort presenting at a university hospital emergency department. BMJ Open. 2017;7:8.
 11. Kozko V., Sokhan A., Burma Ya. et al. Biochemical parameters of cerebrospinal fluid in patients with acute viral meningitis and meningoencephalitis. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2018;4(24):23-27.
 12. Alvarez-Uria G., Midde M., Pakam R., Kumar P. Diagnostic and Prognostic Value of Serum Albumin for Tuberculosis in HIV Infected Patients Eligible for Antiretroviral Therapy: Data from an HIV Cohort Study in India. NaikBioimpacts. 2013;3(3):123-128.
 13. Xiang Li, Qiaowen Tong, Dewei Xie et al. Low serum uric acid levels in patients with acute central nervous system viral infections. Neuroreport. 2017;28(18):1250-1254.
 14. Lecis C., Segatto M. Cholesterol Homeostasis Imbalance and Brain Functioning: Neurological Disorders and Behavioral Consequences. Journal of Neurology and Neurological Disorders. 2014;1(1):14.
 15. Kelly M.J., Benjamin L.A., Cartwright K. et al. Epstein-Barr virus coinfection in cerebrospinal fluid is associated with increased mortality in Malawian adults with bacterial meningitis. J Infect Dis. 2012;205(1):106-10.
 16. Haque A., Polcyn R., Matzelle D., Banik N.L. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. Brain Sci. 2018;8(2):33.
 17. Mercier E., Boutin A., Shemilt M. et al. Predictive value of neuron-specific enolase for prognosis in patients with moderate or severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. CMAJ Open. 2016;4(3):371-382.
 18. Siddiqi Z., Siddiqi M.S., Fatma J. et al. Cerebrospinal Fluid Lactate in Tubercular Meningitis: Diagnostic or Prognostic Marker?. Journal of The Association of Physicians of India. 2018;66(3): 722-725.
 19. Kozko V.N., Sokhan A.V., Zoc Ya.V. et al. Biokhimicheskie pokazateli cerebrospinalnoi zhidkosti bolnyh ostrymi meningokokkovymi i enterovirusnymi meningitami. Mezhdunarodnyi Medicinskii Zhurnal. 2015;3:70-74.
 20. Tan Q-C, Xing X-W, Huang X-S. et al. Significance of chloride contents in cerebrospinal fluid and plasma and their ratio in early diagnosis and differential diagnosis of central nervous system infections. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army. 2014;39(5):401-405.
 21. Usha Kiran P., Komala P. Usha kirana P. Biochemical changes Human immunodeficiency virus infected patients before and after antiretroviral. Int J Cur Res. 2014;6(24):43-47.
 22. Ifeanyichukwu O.M., Bright O.E. Effect of HIV infection on some haematological parameters and immunoglobulin levels in HIV patients in Bening city, Southern Nigeria. Journal of HIV & Retro Virus. 2016;2(17):7.
 23. Ramakrishna G., Venkata V.G.R.S., Chaitanya G. Ramakrishna G. Correlation of hematological and biochemical parameters to severity of disease in acquired immuno deficiency syndrome. IMTU Medical Journal. 2015;6(1):12-14.

UDC: 61:378.091.31-059.2

EDUCATIONAL WORK AS A METHOD OF IMPLEMENTATION OF PLANS FOR THE DEVELOPMENT OF A TRAINING GROUP IN MEDICAL UNIVERSITIES

Nazarova D.,

Ph.D., associate professor, professionally-oriented disciplines Department of the Dnipro Petrovsk Medical Institute of Traditional and Non – Traditional Medicine. Dnipro

Kramar S.,

Ph.D., associate professor of the Human Anatomy Department of the State Establishment «Dnipro Petrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine». Dnipro

Gorshkova A.,

assistant professor of the Therapeutic Dentistry Department of the State Establishment «Dnipro Petrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine». Dnipro

Kramar A.

combustiologist, Public Institution «Dnipro Petrovsk City Clinical Hospital №2» of the Dnipro Petrovsk Regional Council. Dnipro

Abstract

The article deals with the principles of educational work, with the help of which it is possible to implement the program of group development, training and formation of a qualified specialist, which is the main goal of the work of teachers of higher educational institutions. Preliminary planning and high-quality organization of educational work can help students to acquire professional knowledge and form the necessary qualities for the physician such as morality, intelligence, compassion for the neighbor, teamwork, responsibility, and others. The article emphasizes the need for cooperation in the educational work of various staff and units of the university: from the lecturer of the department, administration of the faculty and the university to public organizations and associations. The authors emphasize the continuity of educational work, the necessity of conducting it both in classrooms in classes, and in extracurricular time.

Keywords: Educational work, student group, principles of educational work.

Introduction. The purpose of education has a social character, because the model of the formed person generalizes the quality of the social ideal. «Every nation» – as K. Ushinsky considered, – «has its own special ideal of man and demands from his education the reproduction of this ideal in some individuals. This ideal of each nation corresponds to its character, determined by its social life, develops along with its development» [1]. Each stage of society development perfected the formulation of the education purpose. «Everyone has a goal in life, but not every major goal, that is, not everyone engages in the head of life. Another is engaged in the life of the womb, it directs all things to give life to the womb; other – to the eyes, other – to the hair, other – to the legs and other body parts; another – to clothes and other soulless things. Philosophy, or wisdom, aspires to the whole circle of their affairs at that end, in order to give life to our spirit, nobility to heart and grace to thoughts, as the heads of everything» – the Ukrainian writer and philosopher G. Skovoroda expressed his opinion [1]. The goal of education, declared in our society, is the formation of a harmoniously developed and socially active person with a scientific outlook, with a high moral potential, which wants and can work, spiritually rich and physically perfect. Psychology as science synthesizes this trinity with the notion of intellectual-emotional-volitional complex. Harmony is a concept that covers the problems of the harmony of nature, society and man, and involves a mutual conformity, equilibrium, order, proportionality of various subjects and phenomena [1].

The doctor heals not only the body but also the patient's soul. Therefore, the requirements for specialist physician should not be limited to the professional knowledge and training. Patients see the physician as a well-groomed, sensitive, highly moral, aesthetically advanced, intelligent person. Educational work at the university aims primarily at the training of a skilled specialist of a high international level. Nevertheless, do not forget about the spiritual qualities of a future specialist.

The primary link in the educational work of the university is the professorial teaching staff. The teacher, by his personality, influences the formation of certain components of universal and professional culture among students. «In education» – as K. D. Ushinsky wrote, – «everything should be based on the personality of the educator, because the educational force pours out only from the living source of the human person. No statutes and programs, no artificial organism of the institution, no matter how cleverly one thought it up, cannot replace the personality in the process of upbringing» [4].

The high culture of thinking, communication, speech, behavior, appearance, gestures, facial expressions, possession of the fundamentals of psycho-technology, moral and spiritual values, and much more is the spiritual capital of the teacher, which is a nourishing source for the students' education [2]. The leading role of a teacher in educational work consists of a large number of responsibilities: the planning of educational work, the organization of activities and the distribution

of responsibilities between performers. Moreover, the teacher should determine students' inclination, their interest in one or another kind of work, to assess their skills and ability to perform some kind of duties, to approach each student as a person.

Student self-government in higher educational institutions is an integral part of the democratization of higher education. Student self-government is an important factor in the development and modernization of society, identifying potential leaders, developing their skills in management and organizational work with the team, forming the future elite of the nation. Student self-government is also one of the components of educational work at the university. Reliance on initiative, active life position, value orientations of students is a real indicator of civilization of society, the establishment of democratic principles in it [3].

Main part. The student group is a structural unit of the teacher's work at a high school. Therefore, it is necessary to plan the development of a training group during all years of study. Educational work is one of the most important parts of the impact on the student group. It is divided into classroom educational work and extra-curriculum educational work. We must realize that the student is a structural and functional unit of the teacher's work at the university. The student group should function as a single organism, but the teacher should not forget that the student group consists of individuals with whom the teacher must work in order to achieve the implementation of the group development plans.

It is possible to put forward the following principles, taking into account the implementation of the program of group development plans:

➤ It is necessary to conduct educational work attracting students to a specific socially significant activity.

Planning and organizing a number of important issues around which all members of the student group will unite. For example, volunteer activities aimed at helping elderly people, abandoned children, injured soldiers. Planned visits to the «House of the Baby», «House for the elderly people», military hospital, for example, once a week, will affect the formation of compassion, care, responsibility for students who have chosen a medical profile of education. In addition, it will promote motivated learning, help one to master the skills of caring for sick people, and confidently choose the future profession. We undertake practical tasks that are difficult, but can be implemented. It requires team members tension, mobilization, association to achieve the goals, but eventually leads to success and increasing students' self-esteem. Collective work contributes to the formation of friendly relations in the group, gaining experience of working together. A student feels that his personal success depends on the efforts of other group members, and vice versa, the success of the group depends on the efforts and achievements of the individual student. Students' activity in connection with the implementation of general-group tasks implements social, labor, moral and aesthetic education of the individual.

➤ Ensuring a single general education, faculty, stream, and group educational activity conducted by the administration of the university, its public organizations and associations, curatorial groups and faculty members of the departments.

In this regard, the division of functions and the integration of the efforts of the teaching staff of the university are required. Important work on the formation of friendly relations in the group belongs to the teachers of faculties of junior courses, especially language training and social sciences departments. A first-year student is looking for support from a teacher, members of the group at the first stage of formation and adaptation at the university. Therefore, it is so important for the teacher not to lose the opportunity to unite the members of the group, to develop friendly relations in a group with the help of common educational tasks, group participation in student unions (for example, student scientific society), interesting entertaining events (joint voyage to historical places, trips to the theater or the cinema, sharing birthday parties, concerts and training, etc.). The figure of the teacher himself plays an important role in educational work: his high professional level, exactingness, adherence to principles leads to students respect, his positive personal qualities, morality, intelligence, respectful attitude to students, a sense of humor cause in response the desire to communicate, learn, and imitate the teacher.

➤ The unity of collective and individual forms of work with students to implement their goals.

Educating an individual student one should think about the education of a student group, which includes this personality. Conversely, working with a student group should have an educational effect on an individual student belonging to this group. The organization of any activities requires a teacher to determine the purpose of the event and to clarify this goal to all the team members, setting the task for the entire group, the division of duties and responsibilities of each member of the group. In this case, each member of the team has its own part of responsibility for achieving a common goal and understands that the result of the event depends on it. In this way, the teacher is able to work simultaneously with each student and with the whole group.

➤ The unity of the educational work in the classroom and in extracurricular time.

The education of a personality is a continuous process and not only some individual activities for a certain period of time. Specially organized educational events, the organization of the educational process in the university, the professional level of teaching staff, university traditions, and psychological climate in the university - all this brings up the student every day during his studies. A lot depends on the personality of the teacher who must meet the requirements of the higher school: to be friendly, fair, respect students, but at the same time to be demanding, fundamental. The teacher cannot be principled in the classroom, but in his free time to behave differently. During classes, it is necessary to keep distance between the teacher and the student. A joint visit to the theater, walking tours around

the city contribute to a more friendly, informal relationship between the participants in the educational process.

➤ Organization of competitions between groups, streams, faculties and universities contributes to the realization of educational work goals.

The spirit of the competition is present between the students in the group, on the flow. The rating form for determining the success of a student, a specialist, a department, a faculty, etc. is becoming increasingly widespread in assessing employment when comparing the work of those or other educational institutions. Therefore, it is not necessary to be afraid to organize the competition as a form of educational work. It is necessary to achieve with this form of work not envy, but the upbringing of mutual help, goodwill and friendship. Insisting on their own faculty team of humor, or at the sports club of their educational institution has positive emotions, combines students' feelings and creates a sense of unity within the team.

➤ Participation in intergroup, interdepartmental, inter-faculty, inter-university and international educational activities.

Any conferences, symposiums, volunteer work, cultural events, competitions in the disciplines, sports competitions can serve the purposes of educational work. When a student attends other universities, one communicates with the youth of different university departments, involuntarily compares and makes conclusions, notices the positive and negative events of the life of one's student group, the flow, and faculty. Such analytical work can cause the student's desire to change something, improve, and master the experience of others, and this is also the education of unindifference, responsibility.

➤ Monitoring and evaluating the effectiveness of educational activities.

Feedback is the main regulator for choosing forms and assessing the effectiveness of educational work. For feedback, it is necessary to develop indicators and methods for determining the results of educational work, to compare the results obtained with the specific goals that we aim to achieve and to adjust the further educational work. It is clear that it is impossible to quantify the effectiveness of educational work; it is not necessary to measure the educational work by the number of events, rewards received or wins. Sometimes defeat has more educational value for a young soul than a victory.

Conclusions. In order to improve the results and improve the efficiency of educational work in higher educational institutions main points are:

- qualitative selection of professorial staff members;
- student self-government acts as an active component of educational work;
- planning and organization of educational work at all levels of the university with significant goals for students;
- control and evaluation of the effectiveness of educational work, objective assessment of its results.

REFERENCES:

1. Karpenchuk S.G. Theory and Methodology of Education: Teaching guide. – K.: High school, 1997. – 304 p.
2. Kuzminsky A.I. Higher Education Pedagogy: Textbook. – 2005 – 485 p.
3. Student self-governance as an integral part of the democratization of higher education. – K.: Knowledge, 2005. – 55 p.
4. Ushinsky K.D. Works: In 6 volumes. – K.: Soviet school, 1952. – Vol. 1. – P. 134.

УДК 504

DYNAMICS OF DETERIORATION OF HEALTH INDICATORS OF STUDENTS AGED 10-17 YEARS OF EDUCATIONAL INSTITUTIONS OF THE CITY OF PETROPAVLOVSK-KAMCHATSKY*Nikolaenko E.*

*senior Teacher of the Chair for General and Professional Education,
Regional State Autonomous Establishment of Supplementary Professional Education
“Kamchatka Institute of Education Development”, Petropavlovsk-Kamchatskiy
FGBOU VO "Kamchatskiy State University them. V. Bering ", graduate student*

**ДИНАМИКА УХУДШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ 10-17 ЛЕТ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ Г. ПЕТРОПАВЛОВСКА-КАМЧАТСКОГО****Николаенко Е.Н.**

*старший преподаватель кафедры общего и профессионального образования
КГАУ ДПО «Камчатский институт развития образования»,
ФГБОУ ВО «Камчатский государственный университет им. В. Беринга», аспирант*

Abstract

At present the increasing attention is paid to students' health decline and factors affecting this process. The given article represents the analysis of the students' health dynamics (aged 10-17) in different educational institutions of Petropavlovsk-Kamchatsky. The research methodology is the analysis of the scientific literature on a given problem, as well as practical domestic experience.

Annotation

в настоящее время все большее внимание уделяется ухудшению здоровья обучающихся и факторам, влияющим на данный процесс. В представленной статье проведен анализ актуального вопроса динамики показателей здоровья обучающихся 10-17 лет образовательных учреждений г. Петропавловска-Камчатского. Методология исследования – анализ научной литературы по заданной проблеме, а также практического отечественного опыта.

Keywords: indicators, health, training, educational institutions, dynamics, health groups, students.

Ключевые слова: показатели, здоровье, обучение, образовательные учреждения, динамика, группы здоровья, обучающиеся.

По данным Министерства здравоохранения Камчатского края, за последние 10 лет, на территории г. Петропавловска-Камчатского у обучающихся в возрасте 10-17 лет на 53,6% вырос уровень заболеваемости, наблюдается устойчивый рост функциональных отклонений [5].

По данным на 2005 г., среди школьников 10-17 лет к 1-й группе здоровья относилось 5,2% от общего числа обучающихся, в 2015 г. только 2,1%.

Основные показатели здоровья фиксируются на этапе приема в образовательное учреждение (далее ОУ) и отслеживаются на всех уровнях обучения. В 2005 г. среди школьников 4-х классов к группе полностью здоровых детей относилось 9,1%, на 2015 г. только 4,6% [4].

Как отмечают специалисты, самой большой проблемой для дальнейшего обучения является недостаточный уровень развития школьников. Исследование обучающихся 10-17 лет в 2016 г. позволило определить, что примерно 30% из них имеют недостаточный уровень сформированности для своего

возраста, речь идет о признаках отставания в умственном и физическом развитии. По мнению специалистов, уровень заболеваемости напрямую зависит от того, в каком возрасте было начато систематическое обучение в школе [7].

Дети, приступившие к обучению в возрасте 6,5 лет и меньше, имеют проблемы с адаптацией к учебному процессу. У таких детей чаще регистрируются отклонения в функциональном состоянии организма. Уже на 2-ом году обучения отмечается синдром хронической усталости, вызванный повышением эмоциональных и физических нагрузок в процессе обучения.

Несмотря на то, что школьники, зачисленные в образовательное учреждение раньше, демонстрируют схожие с остальными результаты успеваемости, у них чаще диагностируются заболевания, связанные с дестабилизацией функций организма.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что один из факторов ухудшения здоровья обучающихся, возраст зачисления в ОУ.

По данным Министерства образования и молодежной политики Камчатского края, на территории муниципалитета обучаются около 80 тыс. школьников в возрасте 10-17 лет, что составляет более 60% от общего числа всех обучающихся. В ходе мониторинговых мероприятий специалисты выявили, что наибольший прирост заболеваемости отмечается в группе обучающихся старшего возраста. За последние 10 лет уровень заболеваемости в этой возрастной группе вырос в 1,5 раза.

По результатам ежегодных диспансеризаций специалисты делают критический вывод о состоянии здоровья школьников. Одной из причин роста заболеваемости является ухудшение социально-экономических факторов. Наиболее важными факторами является распространение раннего алкоголизма и наркомании.

Реформа системы образования, негативным образом отражается на состоянии здоровья обучающихся. Изменения в системе образования привели к увеличению учебной нагрузки, что негативно сказывается на психическом и физическом состоянии школьников. В старшей возрастной группе стали чаще регистрироваться проблемы, вызванные с ростом эмоциональной нагрузки и последствиями перенесенных стрессов. В группе 15-17 лет уровень заболеваемости в 2016 г. по сравнению с 2006 г. вырос на 88,6% у мальчиков и на 52,1% у девочек. Нововведения в системе образования привели к тому, что школьникам в процессе обучения и адаптации к нему, требуется прилагать больше физических и умственных усилий, что негативно сказывается на здоровье обучающихся [1, 5].

К группе распространенных нарушений специалисты относят заболевания пищеварительной (20%), опорно-двигательной (17%) и эндокринной систем (14%), болезни органов слуха и зрения.

Наиболее часто у обучающих, исследуемой группы, регистрируются заболевания, связанные с нарушением функций пищеварительной системы. В 2006 г. таких заболеваний было 10,5% от общего числа, в 2016 г. их показатель увеличился до 20,1%. У 42 обучающихся в 2016 г. поставлен диагноз ожирение. По данным диспансеризации, проведенной в 2017 г., заболевания органов пищеварения были подтверждены у 206 школьников. Чаще всего речь идет о хроническом гастрите (52 случая) и язвенной болезни (22 случая).

Заболевания костно-мышечного аппарата подтверждены у 602 обучающихся в возрасте 10-17 лет (данные на 2018 г.), чаще всего встречается сколиоз и плоскостопие. По физическим показателям современные школьники значительно отстают в развитии от обучающихся 80-90-е гг. [2]. Примерно 50% от выпускников 9-х классов не могут выполнить нормативы по физической культуре. Как отмечают специалисты, по окончании 9-го и 11-го классов до 80% школьников имеют хронические заболевания и функциональные отклонения, которые существенным образом влияют на дальнейшую социализацию, выбор профессии и т. д. [3, 4].

По данным на 2016 г., среди всех обучающихся было выявлено 84 заболевания эндокринной системы выявлены. Наиболее распространен гипотиреоз (61 случай в 2016 г.).

Заболевания органов зрения также относится к наиболее распространенному среди школьников. Только в 2018 г. миопия была впервые выявлена у 864 школьников.

Таким образом, динамика заболеваемости среди обучающихся 10-17 лет в г. Петропавловск-Камчатский позволяет сделать вывод о том, что уровень заболеваемости за последние годы вырос в 1,5-2 раза [6].

Для решения проблемы предлагается обратиться к комплексным методикам, позволяющим не только оперативно диагностировать хронические заболевания и функциональные отклонения, но и предупреждать рост заболеваемости. Для этого необходимо обратиться к инновационным технологиям в области психологии и педагогики, улучшить обеспечение обучающихся горячим питанием, повысить просветительскую деятельность о здоровом образе жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Лекай Л. Л. Освоение био- и георесурсов и ведение переговоров о продаже Чукотки, Камчатки и Сахалина в XIX - начале XX веков // Сохранение биоразнообразия Камчатки и прилегающих морей: Матер. V науч. конф. Петропавловск-Камчатский, 2014. С. 50-57.
2. Манухин Ю. Ф. За что боремся, за что страдаем. Открытие Камчатки. Петропавловск-Камчатский. 2015. С. 77-91.
3. Моисеев Р. С. Социально-экономические и экологические факторы развития региона и численность населения // Материалы V региональной научно-практической конференции «Рациональное использование ресурсов Камчатки и развитие производительных сил до 2020 года». Т. II. Петропавловск-Камчатский. 2015. С. 70-72.
4. Николаенко Е. Н. Экологическое образование педагога как фактор сохранения здоровья обучающихся. Проблемы и перспективы развития образования в современном мире: сб. материалов науч.-практ. конф. «XIV Бушелевские чтения», Петропавловск-Камч., 25-27 марта 2015 г. / отв. ред. В. Н. Ефименко; КамГУ. С. 38-44
5. О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Камчатском крае по итогам деятельности за 2016 год [Электронный ресурс] // Сайт Министерства здравоохранения Камчатского края - URL: <https://minzdrav.kamgov.ru/files/58e56c98bf8cd0.44276495.doc> (дата обращения 21.01.2019)
6. Прошутинский Ю. С. Психологическая модель адаптации и дезадаптации человека в экстремальных условиях существования: дис. ... канд. психолог, наук: 19.00.01 / Ю. С. Прошутинский. СПб., 2013. С.126.
7. Человек на Севере: проблемы качества жизни: Сб. материалов межрегион. науч. семинара. -Петропавловск-Камчатский, 2014. 221 с.

PHARMACEUTICS

PHARMAECONOMIC EVALUATION OF AVAILABILITY OF MEDICINAL PRODUCTS USED IN SYMPTOMATIC THERAPY OF RESPIRATORY DISEASES

Nemchenko A.,

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy at the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Gladukh Ie.,

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy at the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Bondarenko A.,

Postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy at the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Mishchenko V.

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Assistant Professor of the Department of Organization and Economics of Pharmacy at the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Abstract

Diseases accompanied by cough are classified as respiratory diseases (RDs). Currently, according to the State Statistics Service of Ukraine, these diseases remain one of the most common pathologies in the morbidity structure of the Ukrainian population, which in 2017 occupied 45.2% of all registered diseases. Therefore, the problem of increasing the efficacy and availability of RD treatment is still relevant. To determine the socioeconomic availability of medicines that are used in symptomatic treatment of RDs, the cost characteristics were analysed and a pharmaco-economic assessment of the indicators for 2014-2018 was made. In the course of research, methods of system analysis, mathematical, comparative, analytical and content analysis were used. Objects of research: data of the State Statistics Service of Ukraine, purchasing prices for drugs, analysed for 2014-2018. The increase of competitiveness among drugs by expanding their assortment, as evidenced by the analysis of the liquidity coefficients of drugs prices, has been determined. The general tendency to decrease the value of average coefficients of adequacy of solvency in 2014-2018 both in domestic and foreign drug research has been examined, which indicates an increase in the availability of the analysed drugs. The lowest coefficient of solvency adequacy had domestic drug - "Bromhexin-Darnitsa", which indicates an adequate solvency of the population for the purchase of this drug. The calculated indicators confirm the traditionally higher availability of domestic drugs for the Ukrainian population.

Keywords: drugs, pharmaco-economic evaluation, respiratory diseases, economic availability, indicators of liquidity of prices and adequacy of solvency for drugs.

Introduction. According to ICD-10 (International Classification of Diseases), diseases that are accompanied by cough, belong to the class of respiratory diseases (RDs). Treatment for RDs is aimed at overcoming a pathogen (etiotropic therapy) and reduction of symptoms (symptomatic therapy). At present, these diseases remain one of the most common pathologies in the structure of the morbidity of the population of Ukraine. According to the State Statistics Service of Ukraine, in 2017 the number of the first registered cases of diseases was more than 12 million people, which was 45.2% of all diseases (the number of newly registered cases of all diseases in 2017 amounted to 26.6 million persons) [1, 2].

For analysis, we have selected medicines that are used in symptomatic therapy and eliminate the main symptom of RD - cough [3]. In the conditions of limited resources of health care and low solvency of the population, the pharmaco-economic assessment of medicines availability is becoming increasingly socioeconomic, which is what this publication is devoted to.

Based on the above, the **purpose of the study** was to conduct an analysis of price indicators for the availability of drugs for the treatment of RDs, in particular, for symptomatic treatment of cough.

Research methods. The analysis of price indices dynamics, indicators of prices liquidity and availability of medicines for the treatment of RD have been carried out using methods of system analysis, mathematical, comparative, analytical and content analysis.

The objects of the study were: data of the State Statistics Service of Ukraine for 2014-2018, Compendium directory, price lists of pharmacies.

To determine socio-economic affordability, we have conducted an analysis of the price characteristics of drugs that are used in symptomatic treatment of RD. For this purpose, procurement prices for drugs in 2014-2018 were analysed and the index of price growth has been calculated taking into account the country of origin according to the formula:

$$Ip = \frac{P_1}{P_0} \text{ where}$$

P_1 is the weighted average price of the i-th preparation in the current period,

P_0 - average weighted price of the i -th drug in the previous period [4].

The results of the analysis of the dynamics of price indices for drugs used in symptomatic treatment of RD of domestic and foreign production are shown in Fig. 1.

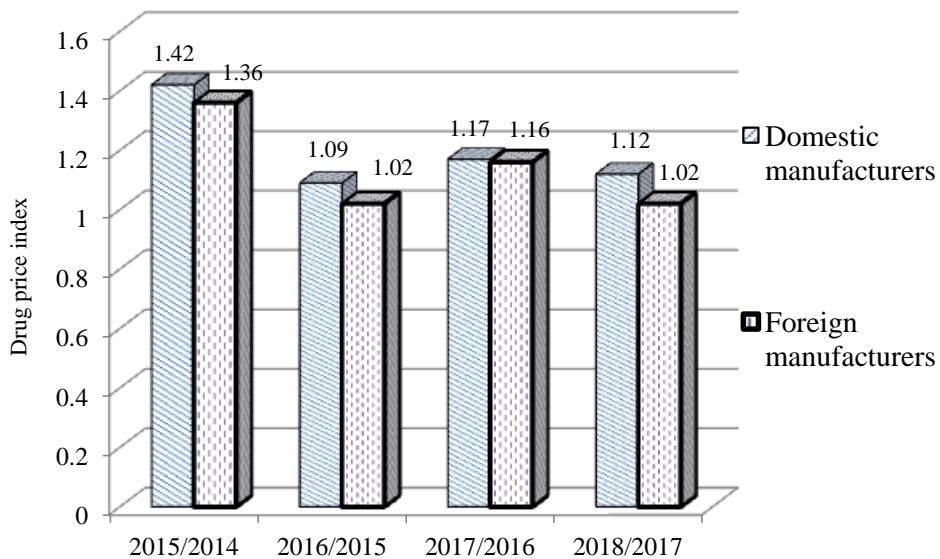


Fig. 1. Analysis of the dynamics of price indices for domestic and foreign production drugs used in symptomatic treatment of RD during 2014-2018.

It was established that in 2015, relative to 2014, purchasing prices for domestic drugs have increased by 42%, while foreign ones - by 36%. In 2016 compared with 2015, the relative stability of prices for domestic medicines ($I_p = 1.09$) and for foreign ($I_p = 1.02$) was noted. In 2017, the growth of average purchasing prices for drugs was observed again, as shown by the growth of price indices for domestic medicines ($I_p = 1.17$) and foreign ones ($I_p = 1.16$). This fact can be explained by a significant devaluation of hryvnia and, consequently, by the rise in prices for drugs that are used in symptomatic treatment of RD. The increase in prices for foreign drugs in 2017 was due to the fluctuation of the exchange rate, to which all imported drugs are tied up, and in domestic ones - due to the increase in the cost of foreign raw materials from which drugs are produced. At the same time, in 2018, again, as in 2016, prices of domestic medicines ($I_p = 1.12$) and foreign ($I_p = 1.02$) have declined, indicating a slight decrease in average purchasing prices.

The next stage of the research was the analysis of the price liquidity coefficients (C_{liq}) for the drugs for

the period 2014-2018, which were calculated by the formula:

$$C_{liq} = \frac{P_{\max} - P_{\min}}{P_{\min}}, \text{ where}$$

P_{\max} is the maximum price of a drug for the corresponding period of time;

P_{\min} - the minimum price of drugs for a similar period of time [5].

It is known that C_{liq} reflects the degree of competition in the pharmaceutical market and to some extent characterizes the availability of drugs. The lower the value of the liquidity ratio (usually from 0 to the maximum allowable value of 0.5), the higher is the level of competition prevailing in the market, and the more available the analysed drugs are [4]. Calculated and generalized mean values of C_{liq} for drugs that are used in symptomatic therapy of RD, taking into account their country of origin during 2014-2018, are shown in Fig. 2.

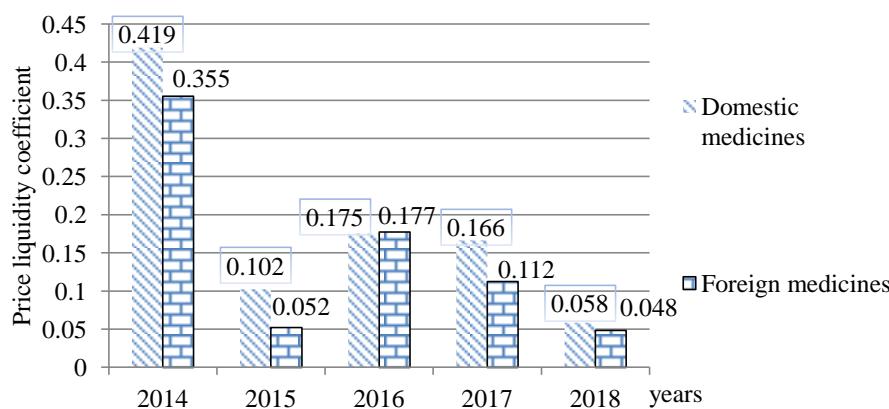


Fig. 2. Analysis of dynamics of price liquidity coefficients for domestic and foreign production drugs, which are used in symptomatic therapy of RD in 2014-2018.

It has been established that the value of C_{liq} , which does not exceed 0.5, was observed for the entire period of 2014-2018, which indicates the competitive environment in this segment of the market and positively characterizes the relative availability of these drugs to the population. At the same time, in domestic drugs, starting from 2014, there was a significant decrease in the average value of C_{liq} by 4.1 times (from 0.419 in 2014 to 0.102 in 2015). In 2016, its gradual increase in 1.7 times (to 0.175) has been established. In 2017, there was a slight decrease in the indicator in 1.1 times (0.166), and in 2018, the decrease in the indicator was 2.7 times (0.058), which indicates an increase in the availability of both domestic and foreign drugs for symptomatic therapy of RD. The highest value of C_{liq} was observed in 2014 in domestic drugs - 0.419, and the lowest in 2018 in foreign drugs - 0.048.

In the course of the study, the coefficients of solvency adequacy (C_{as}) have been calculated and determined - one of the relative indicators of socioeconomic

availability of drugs, which was calculated by the formula:

$$C_{as} = \frac{P}{W_{aw}} \%, \text{ where}$$

C_{as} - coefficient of adequacy of solvency;

P - average retail price of drugs for a certain period of time;

W_{aw} - Average salary for the relevant period of time [5].

It is known that the smaller the value of this indicator is, the more accessible to the population are drugs considered to be. The low coefficient of solvency adequacy ensures the availability of a medicine and guarantees its sale in conditions of low solvent demand of the population.

The general tendency to decrease the average coefficients C_{as} was established in 2014-2018 for both domestic and foreign drugs, indicating an increase in the availability of analysed drugs (table).

Table

Dynamics of average coefficients of adequacy of solvency for domestic and foreign drugs in 2014-2018		
years	domestic C_{as} , %	foreign C_{as} , %
2014	0.51	1.54
2015	0.50	1.53
2016	0.40	1.24
2017	0.37	1.05
2018	0.41	0.99

Analysis of C_{as} , in the dynamics of years, taking into account the country of origin, has shown that during the 2014-2018, the lowest values of C_{as} were observed in domestic production drugs. The value of C_{as} ranged from 0.37% (2017) to 0.51% (2014).

Analysing the results, it has been found that the largest indicator of adequacy of solvency was in 2014 in "Synecod syrup", 1.5 mg / ml for 200 ml (Novartis Consumer Health S.A., Switzerland) $C_{as} = 3.09\%$. and during the 2015-2018 - "Umcalor", oral solution 50 ml (Dr.Wilmar Schwabe GmbH & Co. KG , Germany): in

2015 $C_{as} = 4.48\%$; in 2016 $C_{as} = 3.44\%$; in 2017 $C_{as} = 2.81\%$; in 2018 $C_{as} = 3.03\%$.

The lowest coefficient of solvency adequacy during 2014-2018 had domestic production drug - "Bromhexin - Darnitsa", tablets 8 mg No. 10 (Pharmaceutical Company "Darnitsa", Ukraine): in 2014 $C_{as} = 0.09\%$; in 2015 $C_{as} = 0.08\%$; in 2016 $C_{as} = 0.07\%$; in 2017 $C_{as} = 0.05\%$; in 2018 $C_{as} = 0.03\%$. This indicates the adequate solvency of the population for the purchase of the drug "Bromhexin - Darnitsa".

Next, we have calculated and analysed the availability of drugs that are used in symptomatic treatment of RD, taking into account their country of origin for 2014-2018, calculated by the formula:

$$D = \frac{Ix * W_{min}}{Is * V_k}, \text{ where}$$

Ix - the index of changes in the average wage for a certain period;

Is - a consolidated price index for drugs for the same period;

W_{min} - minimum wage in the country;

V_k - the value of the consumer basket for the period under investigation [5, 6].

The calculations of the above indicators were carried out according to the data of the State Statistics Service of Ukraine for 2014-2018. [2]. Literary sources indicate that for a state-guaranteed pharmaceutical aid, the availability of drugs should be equal or greater than one: $D \geq 1$ [4, 6].

The results of the availability analysis of domestic and foreign production drugs that are used in symptomatic therapy of RD during 2014-2017 are shown in Fig. 3.

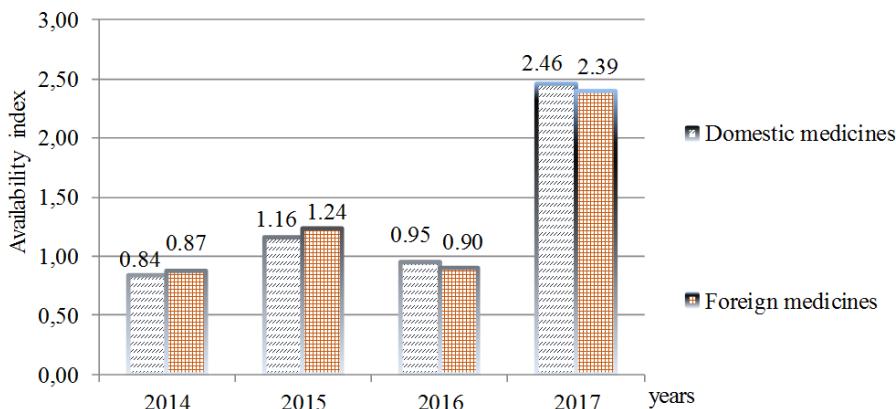


Fig. 3. Analysis of the average availability indicators of domestic and foreign production drugs that are used in symptomatic therapy of RD in 2014-2017.

According to the results of the conducted research, it was found that in the crisis of 2014 there is a tendency for a significant decrease in the average indicators of availability (below 1), which is due to a significant decrease in the level of incomes due to the rapid increase of the exchange rate in the specified period. In 2014, the average value of D for domestic production drugs was 0.84 and foreign - 0.87. At the same time, it is necessary to note the positive trend of the increase in the availability of medicines in 2015. (D for domestic drugs was 1.16 and foreign - 1.24) compared with the crisis of 2014. This testifies to the positive development of the investigated pharmaceutical market segment. At the same time, in 2016, the tendency towards a decrease in the availability rate (D for domestic drugs is 0.95 and for foreign - 0.90) is observed, which is associated with a decrease in the level of incomes and a significant increase in the exchange rate. In 2017, a sharp increase in D was observed for domestic drugs in 2.6 times ($D = 2.46$), while in foreign products it was 2.66 times ($D = 2.39$) due to an increase in the average wage to UAH 8777.00. The conducted researches can be used in practical activity of pharmaceutical enterprises with the purpose of formation of optimal assortment and carrying out the purposeful promotion policy of drugs that are used in symptomatic therapy of RD.

Conclusions

1. To determine the socioeconomic availability of drugs used in symptomatic treatment of RD, the analysis of their price indices for the period 2014-2018 has been carried out. The analysis of the liquidity ratios of drug prices, (which does not exceed the value of 0.5),

has allowed determining an increase in the competitiveness of drugs, which occurred due to the expansion of their range.

2. Due to the growing competition among medicines, which are used in symptomatic therapy of RD a reduction in the adequacy of solvency ratios and their accessibility indicators have been determined. This indicates an increase in the availability of drugs of the analysed group for Ukrainian population. Among domestic drugs this happens at the expense of PJSC "Halychpharm".

3. The indicators estimated for domestic and foreign drugs, which are used in symptomatic therapy of RD, have confirmed the fact that for the vast majority of the Ukrainian population, domestic drugs are more available.

REFERENCES:

1. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році. Статистичний збірник. К. 2018, С. 109 [Electronic resource]. URL: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publ-cat/kat_u/2018/zb/06/zb_zoz_17.pdf (application date November 26, 2018). (in Ukrainian).
2. Державна служба статистики України. [Electronic resource]. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>. (application date 25.09.2018). (in Ukrainian).
3. Компендіум. [Electronic resource]. URL: <http://compendium.com.ua/> (last accessed 15.09.2018). (in Ukrainian).
4. Немченко А. С., Балинська М. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів для

комплексного лікування гострих кишкових інфекцій вірусної етіології у дітей. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2017. Т. 3, № 2. С. 70-79. [Electronic resource]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/sphc_2017_3_2_11. (last accessed 19.09.2018). (in Ukrainian).

5. Немченко А. С., Косяченко К. Л., Немченко О. А. Ціноутворення на лікарські засоби: монографія (2-ге вид., доп. та перероб.). Х. : Вид-во ФОП Вировець А. П. Видавнича група «Апостроф». 2012. 304 с. (in Ukrainian).

UDC 577.115.3:581.192:581.47:615.322:582.971.1

FATTY ACIDS IN THE COMPONENTS OF VIBURNUM OPULUS FRUIT

Leontiiev B.

Student

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Khvorost O.

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Fedchenkova Yu.

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Chemistry and Pharmacy Nizhyn Mykola Gogol State University, Nezhin, Ukraine

Abstract

Aim. To study the composition of fatty acids of the components of *Viburnum opulus* fruit collected in Ukraine. The object of the study was fatty acids obtained in the kernel and the pericarp of domestic *Viburnum opulus* fruit. The study of fatty acids was performed by GC/MC.

Eight fatty acids in the kernel and 14 fatty acids in the pericarp have been identified, among them 8 acids are common. Oleinic and linoleic acids (each – approximately 50 % from the total amount of fatty acids and about 30 % from the amount of fatty acids, respectively) were found in significant amounts in the kernel and in the pericarp. These compounds are of interest in pharmacy and medicine as components with the anti-inflammatory, energetic and plastic activity.

Conclusions. The qualitative composition of fatty acids in the kernel and the pericarp of domestic *Viburnum opulus* fruits has been studied. The results obtained indicate the prospects of creating new drugs based on the biologically active complex Omega-9 containing in the kernel and the pericarp of *Viburnum opulus* fruit.

Keywords:

Viburnum opulus; GC; fruits; fatty acids

Recently the popularity of unsaturated fatty acids has grown steadily in medicine [1, p. 75, 2, p. 6849, 3 p. 1445]. Depending on the location of double bonds in the fatty acid molecule there are three families of these compounds. Calculations start from the methyl group at the end of the fatty acid chain. These are polyunsaturated fatty acids named Omega-3, Omega-6 and Omega-9. First of all, Omega-3 polyunsaturated fatty acids are promising to use, primarily hexadecatrienoic and eicosapentaenoic acid in the prevention of premature aging and the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [1, p. 75]. Compounds of this class of biologically active substances (BAS) are effective in promoting growth, treating coronary heart disease, arrhythmias, cardiomyopathy, and dyslipidemia. Representatives of Omega-6 polyunsaturated acids – γ -linolenic and arachidonic acids – play the same role as Omega-3 in the normal growth, but they have a better effect for the skin and the kidney function. However, the representatives of Omega-6 fatty acids under the action of some enzymes give rise to inflammatory substances – eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, prostacyclins and leukotrienes. Omega-3 forms eicosanoids much slower, and their role in formation of inflammation is less. When it has been known that Omega-6 eicosanoid thromboxane affects platelet

sticking, and leukotrienes play an important role in the immune-inflammatory response of the body in arthritis, lupus erythematosus, asthma and infectious diseases, this competitive effect of Omega-3 and Omega-6 acquires particular importance. The most effective way of reducing the synthesis of Omega-6 eicosanoids is to consume more Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the optimal ratio of Omega-3: Omega-6 – 1 : 2. In the human body the Omega-9 complex, which main component is monounsaturated oleic acid, has anti-inflammatory, energy and plastic properties. Humans do not need Omega-9 so much due to its synthesis in the body. However, the most important factors are the ratio of Omega-3 and Omega-6, as well as the intensity of the synthesis of Omega-9 [1, p. 75]. Therefore, obtaining a representative of the Omega-9 family – oleic acid from external sources is relevant. Recently, the popularity of studying lipid-containing the raw material has increased [4, p. 113, 5, p. 101, 6, , p. 128, 7, p. 711, 8, p. 260].

Viburnum opulus is a common bush of the domestic flora, one of the representatives of the genus *Viburnum* and family *Caprifoliaceae*. It is found in wild and cultivated state. The bark of *Viburnum* is the pharmacopoeial type of the raw material and has the hemostatic activity [9, p. 360]. The fruits of *Viburnum opulus* are

juicy drupe kernels, most often of a red or orange color. The exocarp (peel) is leathery dense translucent colored. The mesocarp (pulp) consists of large juicy cells. The endocarp with seed (kernel) is flat, round or heart-shaped, yellowish or pinkish. The studies on seeds of *Viburnum opulus* are known [10-15]. Most likely, the object of research in these works were kernels of the drupe (the endocarp with the seed enclosed in it), but not the seeds themselves. Thus, the effects of frost on the lipid composition of *Viburnum opulus* seeds [10, p. 636], changes in indicators (moisture content, fatty oil content, peroxide and acid numbers, protein content) in the crushed seeds of this plant during storage [11, p. 423], changes in the qualitative composition of lipids and substances of lipophilic nature in the process of fruit ripening were studied [12, p. 245]. The study of the fatty acid composition of seed lipids showed the fatty acid predominance in the ratio of 18 : 2 [13, p. 560]. However, there is no information found about the study of the fatty acid composition of the domestic raw material in the available literature. Therefore, the study of the qualitative composition of fatty acids in the components of *Viburnum opulus* fruits: the pericarp (exo- and mezocarp) and kernels (endocarp with seed), is of undoubtedly interest.

The aim of this work was to study the composition of fatty acids of the components of *Viburnum opulus* fruit collected in Ukraine.

Materials and methods

The fruits of *Viburnum opulus* were collected in September 2017 in the Chuguev district of the Kharkiv region on the edge of a pine forest. The raw material was dried in a SATURN ST-FP0114 dryer to an air-dry state at a temperature of 50-60 °C. The kernel was separated from the rest of the fruit. The raw material was crushed to a particle size of 2-3 mm.

Lipophilic fractions were obtained by exhaustive extraction with hexane. Methyl esters of fatty acids were formed during the hydrolysis. The method of gas chromatography and a "Sel'michrom-1" with a flame-ionization detector were used. The gas chromatographic column made of a stainless steel was 2.5 m in diameter and 4 mm in the internal diameter, the stationary phase was inert treated with 10 % diethylene glycol succinate (DEGS).

The working conditions were as follows: the temperature of the column thermostat – 180 °C, the temperature of a desiccator – 230 °C, the temperature of a

detector – 220 °C, the flow rate of the gas carrier (nitrogen) – 30 cm³/min, the sample volume – 2 mm³ of the solution of acid methyl ester in hexane.

Identification of methyl esters of fatty acids were performed by the retention time of compounds compared to the retention time of a standard mixture (reference standards for saturated and unsaturated fatty acid methyl esters by Sigma). The composition of methyl esters was calculated by the method of internal normalization. Methyl esters of fatty acids were obtained by the modified Peisker method [16, p. 272], which provided full methylation of fatty acids. For methylation 30-50 mg of the lipophilic fraction were measured in glass ampoules, 2.5 ml of a reaction mixture was added (a mixture of chloroform with methanol and sulfuric acid in the ratio of 100 : 100 : 1). The ampoules were sealed and placed in a thermostat at a temperature of 105 °C for 3 hours. After completion of methylation the ampoules were opened, their contents were transferred to a test tube, 0.2 g of a zinc sulphate powder, 2 ml of purified water and 2 ml of hexane were added for extraction of methyl esters. After careful shaking and settling the hexane extract was filtered and used for the chromatographic analysis.

Results and discussion

The results of the study of the fatty acid composition of the kernel and the pericarp of *Viburnum opulus* are given in Table. Eleven fatty acids (8 were identified) were found in the kernel. In the pericarp there were 15 fatty acids (14 were identified). Eight fatty acids were common to the both objects: 2 saturated and 6 unsaturated. It is noteworthy that the content of the amount of unsaturated fatty acids in the kernel was 97.37 % of the total amount, while the content of unsaturated fatty acids in the pericarp was in 1.5 times lower and was 66.77 % of the total amount. Monounsaturated oleic acid was dominant, its content in the kernel was 52.12 % of the total amount, and in the pericarp it was almost twice lower – 29.72 % of the total amount. In the pericarp, the content of polyunsaturated linoleic acid (26.80 % of the total amount) and saturated palmitic acid (23.12 % of the total amount) were comparable with the content of oleic acid. Thus, in the domestic raw material the ratio of fatty acids of 18 : 1 prevails, but not 18 : 2.

The quantitative content of fatty acids in the components of *Viburnum opulus* fruit (% of the amount)

Index according to IUPAC	Acid name		Component of the fruit	
	according to IUPAC	trivial	kernel	pericarp
Saturated FA				
C 12 : 0	Dodecanoic	Lauric	–	1.12
C 14 : 0	Tetradecanoic	Myristic	–	2.02
C 16 : 0	Hexadecanoic	Palmitic	1.72	23.12
C 18 : 0	Octadecanoic	Stearic	0.57	3.45
C 20 : 0	Eicosanoic	Arachidic	–	1.67
C 22 : 0	Docosanoic	Behenic	–	0.85
C 24 : 0	Tetracosanoic	Lignoceric	–	0.90
		The amount of saturated FA	2.29	33.13
		Unsaturated FA		

Table

Index according to IUPAC	Acid name		Component of the fruit	
	according to IUPAC	trivial	kernel	pericarp
Saturated FA				
C 14 : 1	(9Z)-tetradecenoic	Myristoleic	0.04	0.38
C 16 : 1	(9Z)-hexadec-9-enoic	Palmitoleic	0.22	1.14
C 18 : 1	cis-9-octadecene	Oleic	52.12	29.72
C 18 : 2	9,12-octadecadienoic	Linoleic	44.07	26.80
C 18 : 3	9,12,15-octadecatriene	Linolenic	0.54	7.64
C 20 : 1	11-Eicosenoic	Gondoic	0.37	0.12
C 22 : 1	cis-13-docosenoic	Erucic	—	0.97
The amount of unsaturated FA			97.37	66.77
Unidentified compound			0.07	0.10
Unidentified compound			0.25	—
Unidentified compound			0.03	—
The total amount of FA			100.01	100.00

CONCLUSIONS

The qualitative composition of fatty acids in the kernel and the pericarp of domestic *Viburnum opulus* fruits has been studied. The results obtained indicate the prospects of creating new drugs based on the biologically active complex Omega-9 containing in the kernel and the pericarp of *Viburnum opulus* fruit.

REFERENCES:

- Пристром, М. С. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: механизмы действия, доказательства пользы и новые перспективы применения в клинической практике / М. С. Пристром, И. И. Семененков, Ю. А. Олихвер // Междунар. обзоры : клин. практика и здоровье. – 2017. – № 2. – С. 75–82.
- Genes for de novo biosynthesis of omega-3 polyunsaturated fatty acids are widespread in animals / N. Kabeya, M. M. Fonseca, E. K. Ferrier et al. // Science Advances. – 2018. – Vol. 4, Issue 5. – P. 6849.
- Parisi, L. R. Very Long Chain Fatty Acids Are Functionally Involved in Necroptosis / L. R. Parisi, N. Li, G. E. Atilla-Gokcumen // Cell Chemical Biol. – 2017. – Vol. 24, Issue 12. – P. 1445–1454.
- Бубенчикова, В. Н. Жирнокислотный и минеральный состав травы горлюхи ястребинковой / В. Н. Бубенчикова, И. В. Степнова // Химия растит. сырья. – 2018. – № 1. – С. 113–119.
- Жирнокислотный состав масла плодов рассторопши пятнистой, культивируемой в самарской области / В. А. Куркин, О. В. Сазонова, Д. В. Росихин, Т. К. Рязанова // Химия растит. сырья. – 2017. – Т. 3. – С. 101.
- Химический состав масла семян арбуза, выделенного методом сверхкритической флюидной экстракции / А. В. Великородов, В. Б. Ковалев, А. Г. Тырков, С. Б. Носачев // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 12 (ч. 1) – С. 125–128.
- Discontinuous fatty acid elongation yields hydroxylated seed oil with improved function / X. Li, A. M. Teitgen, A. Shirani et al. // Nature Plants. – 2018. – Vol. 4. – P. 711–720.
- Seed-Specific Expression of AtLEC1 Increased Oil Content and Altered Fatty Acid Composition in Seeds of Peanut (*Arachis hypogaea* L.) / Tang, P. Xu, W. Ma et al. // Front Plant Sci. – 2018. – Vol. 9. – P. 260.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських за-собів». – 2-е вид. – Доп. 1. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
- Influence of Reduced Temperature on Lipid Composition of *Viburnum opulus* Seeds / A. R. Karimova, S. G. Yunusova, M. S. Yunusov, G. Galkin // Chemistry of Natural Compounds. – 2005. – Vol. 41 (6). – P. 636–642.
- Change on storage of biological activity *Viburnum opulus* seed components / S. G. Yunusova, A. R. Karimova, E. M. Tsyrlyna, N. Denisenko // Chemistry of Natural Compounds. – 2004. – Vol. 40 (5). – P. 423–426.
- Lipids and lipophilic components of *Viburnum opulus* fruits during maturation / A. R. Karimova, S. G. Yunusova, E. G. Galkin et al. // Russ. Chemical Bulletin. – 2004. – Vol. 53 (1). – P. 245–250.
- Lipids, Lipophilic Components, and Biologically Active Fractions of *Viburnum opulus* L. Seeds. / A. R. Karimova, S. G. Yunusova, E. G. Galkin et al. // Chem. of Natural Compounds. – 2000. – Vol. 36 (6). – P. 560–564.
- Yunusova, S. G. Lipids of *Viburnum opulus* seeds / S. G. Yunusova, E. G. Zinurova, M. S. Yunusov // Russ. Chemical Bulletin. – 1998. – Vol. 47 (6). – P. 1209–1213.
- Determination of fatty acid compositions by the direct transesterification of seed lipids / S. G. Yunusova, F. K. Sitnikova, A. R. Karimova et al. // Chem. of Natural Compounds. – 1998. – Vol. 34 (2). – P. 137–140.
- Прохорова, М. И. Методы биохимических исследований. – Л. : Химия, 1982. – 272 с.

Nº29/2019

Norwegian Journal of development of the International Science

ISSN 3453-9875

VOL.2

It was established in November 2016 with support from the Norwegian Academy of Science.

DESCRIPTION

The Scientific journal “Norwegian Journal of development of the International Science” is issued 12 times a year and is a scientific publication on topical problems of science.

Editor in chief – Karin Kristiansen (University of Oslo, Norway)

The assistant of the editor in chief – Olof Hansen

- James Smith (University of Birmingham, UK)
 - Kristian Nilsen (University Centre in Svalbard, Norway)
 - Arne Jensen (Norwegian University of Science and Technology, Norway)
 - Sander Svein (University of Tromsø, Norway)
 - Lena Meyer (University of Gothenburg, Sweden)
 - Hans Rasmussen (University of Southern Denmark, Denmark)
 - Chantal Girard (ESC Rennes School of Business, France)
 - Ann Claes (University of Groningen, Netherlands)
 - Ingrid Karlsen (University of Oslo, Norway)
 - Terje Gruterson (Norwegian Institute of Public Health, Norway)
 - Sander Langfjord (University Hospital, Norway)
 - Fredrik Mardosas (Oslo and Akershus University College, Norway)
 - Emil Berger (Ministry of Agriculture and Food, Norway)
 - Sofie Olsen (BioFokus, Norway)
 - Rolf Ulrich Becker (University of Duisburg-Essen, Germany)
 - Lutz Jäncke (University of Zürich, Switzerland)
 - Elizabeth Davies (University of Glasgow, UK)
 - Chan Jiang (Peking University, China)
- and other independent experts

1000 copies

Norwegian Journal of development of the International Science

Iduns gate 4A, 0178, Oslo, Norway

email: publish@njd-iscience.com

site: <http://www.njd-iscience.com>