



CONCEPTUAL OPTIONS FOR THE DEVELOPMENT AND IMPROVEMENT OF MEDICAL SCIENCE AND PSYCHOLOGY

Collective monograph

ISBN 979-8-89034-000-9

DOI 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.3

BOSTON(USA)-2023

ISBN – 979-8-89034-000-9

DOI – 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.3

*Conceptual options for the
development and improvement of
medical science and psychology*

Collective monograph

Boston 2023

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN – 979-8-89034-000-9

DOI – 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.3

Authors – Rusnak I., Kulachek V., Kulachek Y., Akentjev S., Rovinskyi O., Alieva M., Nadzhmutdinova N., Abdukayumov A., Inoyatova F., Musaev M., Abdullaeva M., Khimion L., Goryainova N., Vydyborets S., Kucher O., Derpak Y., Карімулін Р.Ф., Belikova N., Belikov O., Belikova L., Bereziuk O., Horbatiuk S., Klymchuk I., Sprut O., Сергета І.В., Чорна В.В., Васенко Т.Б., Спрут О.В., Хлестова І.В.

REVIEWER

Vydyborets Stanislav – Head of the Department of Hematology and Transfusiology of the Shupik National Healthcare University of Ukraine.

Slabkyi Hennadii – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Health Sciences, Uzhhorod National University.

Published by Primedia eLaunch

<https://primediaelaunch.com/>

Text Copyright © 2023 by the International Science Group(isg-konf.com) and authors.

Illustrations © 2023 by the International Science Group and authors.

Cover design: International Science Group(isg-konf.com). ©

Cover art: International Science Group(isg-konf.com). ©

All rights reserved. Printed in the United States of America. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted, in any form or by any means, or stored in a data base or retrieval system, without the prior written permission of the publisher. The content and reliability of the articles are the responsibility of the authors. When using and borrowing materials reference to the publication is required.

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe and Ukraine. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science.

The recommended citation for this publication is:

Conceptual options for the development and improvement of medical science and psychology: collective monograph / Alieva M., Nadzhmutdinova N., Abdukayumov A., Inoyatova F., Musaev M., Abdullaeva M.. – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2023. 117 p. Available at : DOI –10.46299/ISG.2023.MONO.MED.3

TABLE OF CONTENTS

1. CLINICAL MEDICINE		
1.1	<p>Alieva M.¹, Nadzhmutdinova N.¹, Abdukayumov A.¹, Inoyatova F.¹, Musaev M.², Abdullaeva M.²</p> <p>SPECTRAL ACOUSTIC ANALYSIS OF VOICE FOR DIAGNOSTICS OF DYSPHONIA IN CHILDREN</p> <p>¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan</p> <p>² Tashkent University of Information Technologies, Uzbekistan</p>	5
1.2	<p>Khimion L.¹, Goryainova N.², Vydyborets S.¹, Kucher O.¹, Derpak Y.¹</p> <p>ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE THROMBOCYTOSIS</p> <p>¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv</p> <p>² Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine, Kyiv</p>	14
1.3	<p>Rusnak I.¹, Kulachek V.², Kulachek Y.³, Akentjev S.⁴, Rovinskyi O.⁵</p> <p>CARDIOVASCULAR DISEASES. RISK FACTORS AND PHYSICAL ACTIVITY</p> <p>¹ Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovynian State Medical University</p> <p>² Department of Internal Medicine, Bukovynian State Medical University</p> <p>³ Department of Surgery №2, Bukovynian State Medical University</p> <p>⁴ Department of Anesthesiology and Resuscitation, Bukovynian State Medical University</p> <p>⁵ Department of Pharmacy, Bukovynian State Medical University</p>	31
1.4	<p>Карімулін Р.Ф.¹</p> <p>СУЧАСНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ</p> <p>¹ кафедра анестезіології інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Україна. м. Вінниця, вул. Пирогова</p>	39
2. DENTISTRY		
2.1	<p>Belikova N.¹, Belikov O.¹, Belikova L.¹</p> <p>ASSESSMENT OF THE CLINICAL CONDITION OF THE ORAL CAVITY BEFORE CHOOSING THE METHOD OF ADHESIVE SPLINTING OF MOVABLE TEETH</p> <p>¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine</p>	56

3.	PREVENTIVE MEDICINE	
3.1	<p>Bereziuk O.¹, Horbatiuk S.², Klymchuk I.², Sprut O.²</p> <p>INFLUENCE OF ANTHROPOGENIC ENVIRONMENTAL POLLUTION ON INCIDENCE INDICATORS OF THE CIRCULATORY SYSTEM DISEASES</p> <p>¹ Department Security of Life and Pedagogic of Security, Vinnytsia National Technical University ² Department of Medical Biology, National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsia</p>	65
3.2	<p>Сергета І.В.¹</p> <p>ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПРОЦЕСІВ ФОРМУВАННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ХАРАКТЕРУ У ДІВЧАТ І ЮНАКІВ У ВІЦІ 14-17 РОКІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ ЗДОРОВ'Я</p> <p>¹ кафедра загальної гігієни та екології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова</p>	73
3.3	<p>Чорна В.В.¹, Васенко Т.Б.², Спрут О.В.², Хлестова І.В.³</p> <p>ЯВИЩА СТИГМАТИЗАЦІЇ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ТА ЗДОБУВАЧІВ ЗВО ПО ВІДНОШЕННЮ ПАЦІЄНТІВ З ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА ПРОФІЛАКТИЧНІ НАПРЯМКИ</p> <p>¹ Кафедра медицини катастроф та військової медицини, Вінницький національний медичний університету імені М.І. Пирогова ² Кафедра медичної біології, Вінницький національний медичний університету імені М.І. Пирогова ³ Медичний факультет №1 , Вінницький національний медичний університету імені М.І. Пирогова</p>	89
	REFERENCES	105

SECTION 1. CLINICAL MEDICINE

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.3.1.1

1.1 Spectral acoustic analysis of voice for diagnostics of dysphonia in children

Speech is a complex psychophysical process, and the voice is a unique tool for interpersonal communication, so the quality of the voice is of great importance for the social adaptation of the child in society [1, 2, 3]. In modern society, the frequency of pathologies of the larynx in children is increasing every year. Dysphonia can be congenital or acquired, as a result of injuries, operations, neuropsychiatric, infectious diseases, and the current psychophysical state of the child can cause significant changes in the speech of children [4]. At dysphonia, a change in the voice of children occurs in the form of hoarseness of varying severity from a deaf voice up to a complete lack of voice, which arise from various diseases from acute laryngitis, up to severe lesions in the form of respiratory papillomatosis, congenital membranes of the larynx and milder diseases of the larynx (nodules of the vocal ligaments, unilateral paresis of the vocal cords). Dysphonia is a psychotraumatic disease [5, 6], often causing of illness in the child. Traditionally, invasive methods such as flexible and rigid fibroscopic laryngoscopy, video stroboscopy, electromyography are used to diagnose dysphonia. However, laryngoscopy is an endoscopic examination method that is prescribed to patients with complaints of difficulty swallowing, pain in the throat and neck, partial or complete loss of voice. Currently, the diagnosis and effective treatment of dysphonia is ensured by the introduction of modern objective methods for assessing the state of the voice function of the larynx into the practice of a phoniatriest. The method of computer spectral acoustic analysis of the voice is a method for diagnosing voice dysphonia, which is based on the subjective and objective data of the patient's voice [7, 8], and the acoustic parameters of the voice objectively reflect the qualitative and quantitative characteristics of the voice [9, 10]. Acoustic analysis is an objective, noninvasive modality for the evaluation of voice quality in patients with voice

disorders such as laryngitis, laryngospasm, laryngeal tumors, spasmodic dysphonia, and vocal cord paralysis.

The aim of the study is to study the features of the functional characteristics of the voice in children with dysphonia using the method of acoustic analysis of the voice. The objective of this study is to analyze the spectrograms of the voice to differentiate various pathological conditions of the larynx.

In the study, 47 children with dysphonia aged 7 to 10 years were examined, voices were recorded with the pronunciation of the vowels "A", "I", "U" with the same voice power and the corresponding spectrograms were obtained. In the control group, healthy 20 children aged 7 to 10 years old without voice pathology were examined, voices were recorded with the pronunciation of the vowels "A", "I", "U" and the corresponding spectrograms were obtained. Among the patients, 16 children with functional dysphonia and 12 children with organic dysphonia were diagnosed on the basis of laryngoscopy.

The degree of dysphonia was assessed according to the N. Yanagihara scale (1967) - a classic method for determining the degree of dysphonia: 0 - normal voice; 1 - deaf voice; 2 - slight degree of hoarseness; 3 - medium degree of hoarseness; 4 - severe degree of hoarseness; 5 - aphonia. The study group consisted of 47 patients - patients after operations on the larynx, of which 42 were boys, 5 were girls. The patients were after the following operations on the larynx: after operations to remove the nodes of the vocal cords - 20, after operations for recurrent respiratory papillomatosis - 5, after operations for cicatricial deformity of the larynx - 22. According to the degree of dysphonia, the patients were the following degree: 2nd degree - 18 patients, 3rd degree - 15 patients and 4th degree - 11 patients, 5th degree - 3 patients.

Acoustic examinations were performed in a quiet room with a sound field less than 40 dB. The microphone was positioned 25–30 cm away from the patients's mouth. The microphone was used to record the sound of a voice on a computer system (Intel Core i7-11800H (2.3GHz - 4.6GHz) (8-Core; 16-Threads); GeForce RTX3060 6GB/192Bit/GDDR6, RAM 16GB DDR4). The audio signals of children's voices were

recorded on a computer in *wav* format with a sampling frequency of 44 100 Hz, 16 bits [11] and a mono sound recording type using the software "Audacity" and "Adobe audition 2020" was used. Adobe Audition is a open-source audio production software suite that includes a surprising array of editing tools and recording systems including displaying the sound waveform and spectral analysis of sound.

In the experiments, the voices of children with dysphonia were recorded when they pronounce the vowel sounds "A", "I", "U" with the same voice power and the corresponding spectrograms were obtained.

In the computer spectral analysis of the voice of patients, the following 5 indicators of the acoustic parameters of the voice were considered: Energy of discrete signals, Entropy, Maximum signal value, Minimum signal value, Zero number points.

The main voice indicators, on the basis of which it was possible to analyze the speech and non-speech signal of both a sick child and a healthy child, were the following 5 most informative voice indicators [12, 13]:

1) The energy of discrete signals plays an important role in detecting useful signals against the background of noise, since useful signal components have more energy than random noise. The energy of a discrete signal is formed as the sum of the squares of readings on a given segment:

$$E = \sum_{k=1}^{N-1} X^2(t) \quad (1)$$

Energy characterizes the power expended on the production of voice.

2) Entropy is a measure of useful information in the processes of signal transmission over wires. Signals that are useful and useful to the receiver are information, and signals that are not useful are noise and interference. If the signal at the output of the communication channel is an exact copy of the signal at the input, then, from the point of view of information theory, this means the absence of entropy, and the absence of noise means maximum information. As a measure of the amount of information, Claude Shannon [14] proposed to consider a function that he called entropy:

$$H = - \sum_i P_i \cdot \log_2 P_i \quad (2)$$

where: P_i is the probability of the i -th outcome occurring.

The measure of entropy does not depend on the volume of the recording, that is, it will not depend on the volume of the recording and on the strength with which the voice is pronounced - entropy is a personal individual characteristic of the voice.

3) Maximum signal value (max SV) is the largest instantaneous signal value during a given time interval. The value $f(x_0)$ of the function $y = f(x)$ at the point $x_0 \in X$ is called the greatest value of the function $f(x)$ on the set X if the inequality $x \in X$ is satisfied for any point $f(x) \leq f(x_0)$.

4) The minimum signal (min SV) value is the smallest instantaneous signal value during a given time interval. The value $f(x_0)$ of the function $y=f(x)$ at the point $x \in X$ is called the least value of the function $f(x)$ on the set X if the inequality $f(x) \geq f(x_0)$ is satisfied for any point $x \in X$.

5) The number of zero points (Zero number points) is an acoustic parameter containing information about the number of zero crossings (zero amplitude). From the point of view of program development, the concept of a counter is introduced, which fixes the number of zero points and the counter is increased by one if positive and then negative values are found in the vector of signal values, or vice versa. It is an indicator of the noise level of both speech and non-speech signals.

Spectrograms of the voice of functional dysphonia (in the absence of pathological changes in the larynx) and organic dysphonia (laryngitis, vocal nodules, cicatricial changes) are shown in Fig. 1. On the spectrograms, the abscissa axis shows the real phonation time in seconds, and the ordinate axis shows the strength of the converted signal in millivolts.

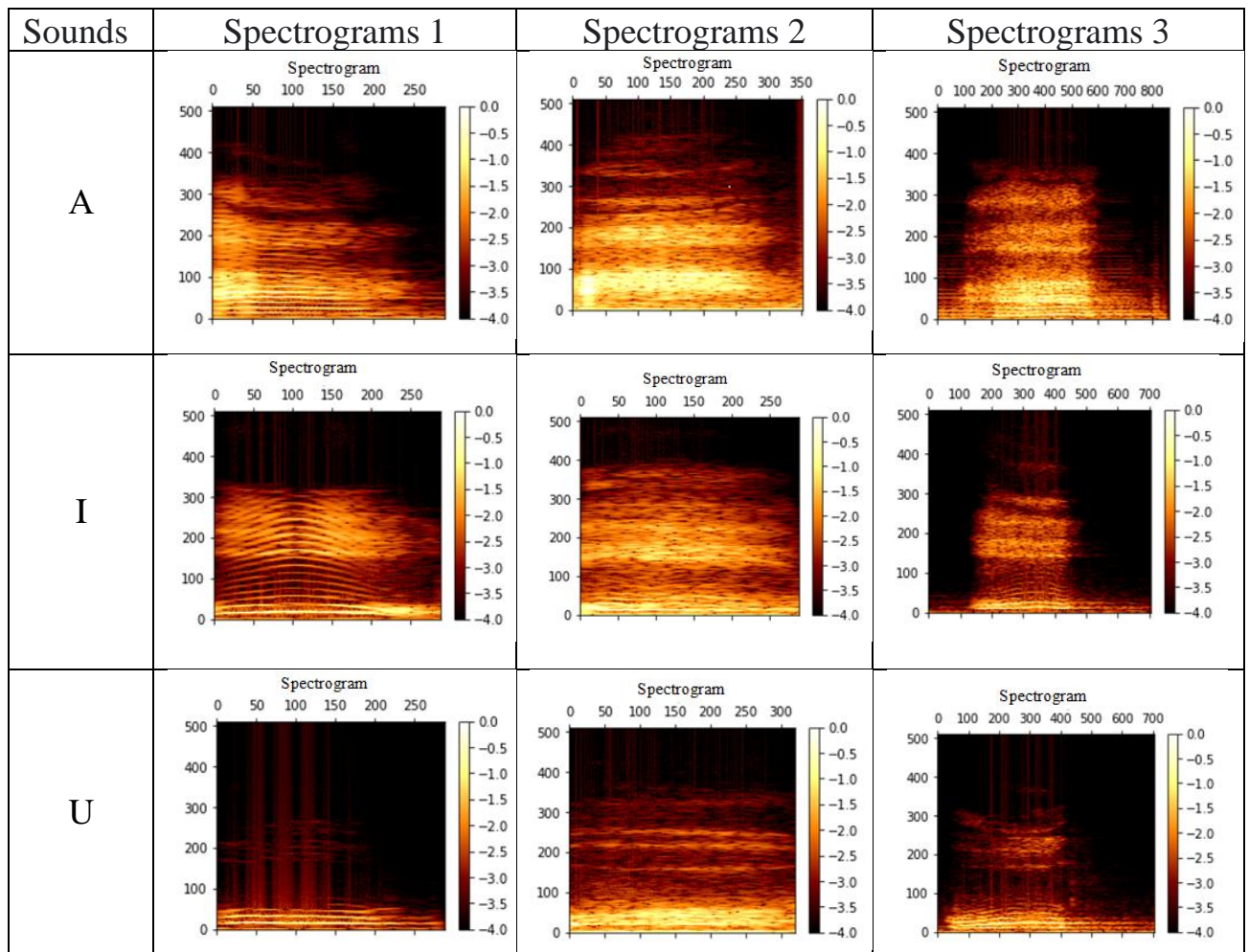


Figure 1. Voice spectrograms: spectrograms 1 - normal voice; spectrograms 2 - nodules of the vocal cords (2 degrees of dysphonia); spectrograms 3 - cicatricial changes (3, 4 degrees of dysphonia)

The results of the analysis of the spectrogram (Figure 1) in functional and functional dysphonia showed that in spectrogram 1 (healthy child) no changes in the tone of the vocal folds were detected when pronouncing the sounds "A", "I", "U" (pubertal dysphonia). From spectrograms 2 and 3 it can be seen that a change in the voice of children with organic dysphonia is observed with asynchronous movements of the vocal cords and their irregular nature. Analysis of the spectrograms with vocal nodules and overstrain of the voice showed that there was a decrease in the strength of the voice by 10-15 dB, the time of maximum phonation (PMF) was shortened to 8-12 seconds, the fundamental tone frequency (FOT) was reduced to 8-10 Hz, and instability of the FOT was observed. by the amplitude in the short and long-term periods of tone

perturbation or a decrease in voice trembling (Jitter $1.53 + 0.32\%$) and the degree of amplitude instability of the voice (Shimmer $9.2 + 1.1\%$), as well as an increase in the level of noise components in the spectrum: index of the ratio of noise spectral energy to harmonic (NHR $0.16 + 0.53\%$) and turbulence index ($VTI > 0.06$). It can be seen from Figure 1 that with grosser changes in the organic nature, voice tension is observed, due to the fact that in order to pronounce the sounds "A", "I", "U", dysphonic children strain in order to remove vowel sounds and increase the strength of the voice and tone muscles, however, there is an increase in the soft phonation index (SPI) from 1.5-2 times to $27.6 + 2.7\%$, and the Jitter indicators increase - $1.56 + 0.23\%$, Shimmer - $7.95 + 2.31\%$, SF0 - $1.35 + 0.34\%$ and $VTI > 0.07$, which indicates a significant overstrain of the muscles of the larynx. At the same time, an increase in the strength of the voice by 20 dB was noted, at which the VMF shortens to 10 seconds and the frequency response decreases to 20-25 Hz.

The analysis of acoustic characteristics showed that entropy in dysphonia of the 2nd degree and dysphonia of the 3rd, 4th degree did not have strong differences. However, its «min SV» and «max SV» components differed from the control group: for example, in the group with more pronounced impairments (dysphonia 3, 4 degrees) - the indicators differed from 3.2 to 1.7 times, in the group with dysphonia of the 2nd degree differed from 3.8 to 2.02 times. At the same time, the «zero» indicator (zero number points) was proportional to the possibility of the presence of noise when pronouncing the sounds "A", "I", "U" due to wave-like movements of the vocal cords. The index of zero points (number of zero points) characterizes useful and unhelpful movements of the vocal cords, and the more proportional these movements, the lower the index of zero points. Thus, in dysfunction of the movement of the vocal cords caused by violations of oscillations in the dysfunction of the fibers in the vocal cords, the index of zero points was 3.9 times higher than this index in the control group of healthy children. Sick children with cicatricial changes had a "zero" index 1.6 times greater than in the control group, which indicates that "zero" index is an indicator of the movement of vocal cord vibrations, especially their synchronous movement. At the same time, asynchronous oscillations of normal vocal cords with a violation of the

formation of a sound wave form a large noisiness with an increase in the “zero” indicator. Also, the indicators of the minimum and maximum values of the voice, and especially the indicator of the energy spent on pronouncing the sound, are more informative, while the more energy expended, the higher the energy indicator, and the greater the pathology of dysphonia and the worse the voice of the sick patient (Fig. 2).

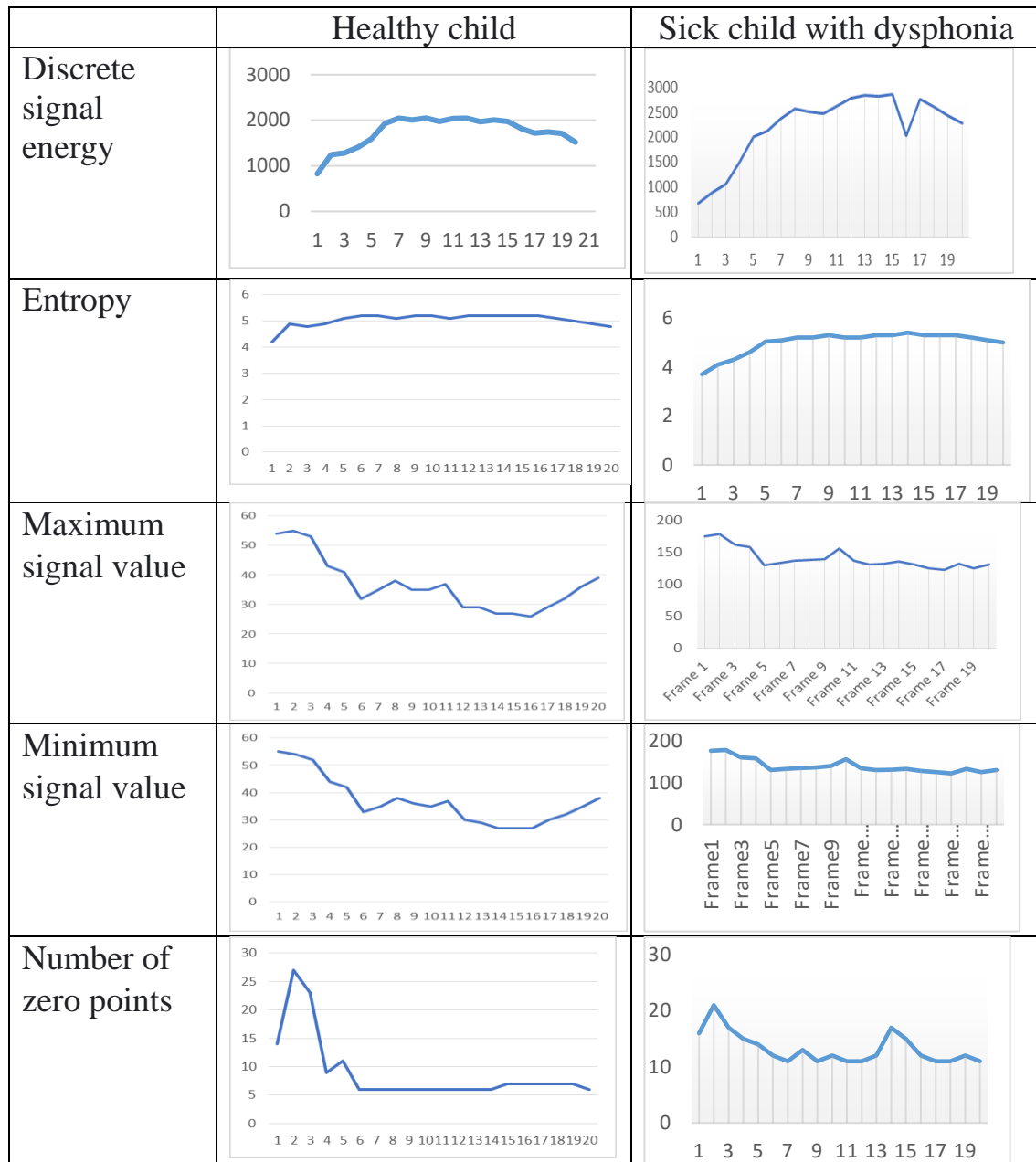


Figure 2. Diagrams of the main acoustic characteristics of the voice in the control group (healthy children) and in the study group (children with dysphonia).

Diagram of the indicator Energy of discrete signals is shown in Fig.3.

CONCEPTUAL OPTIONS FOR THE DEVELOPMENT AND IMPROVEMENT OF MEDICAL SCIENCE AND PSYCHOLOGY

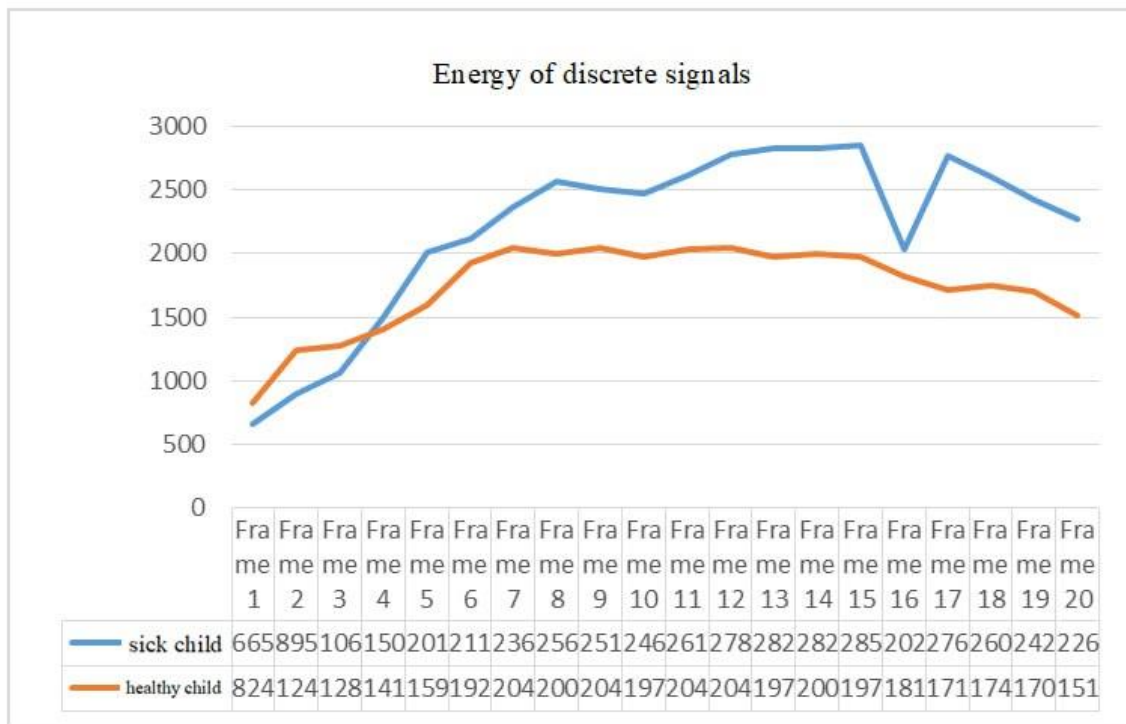
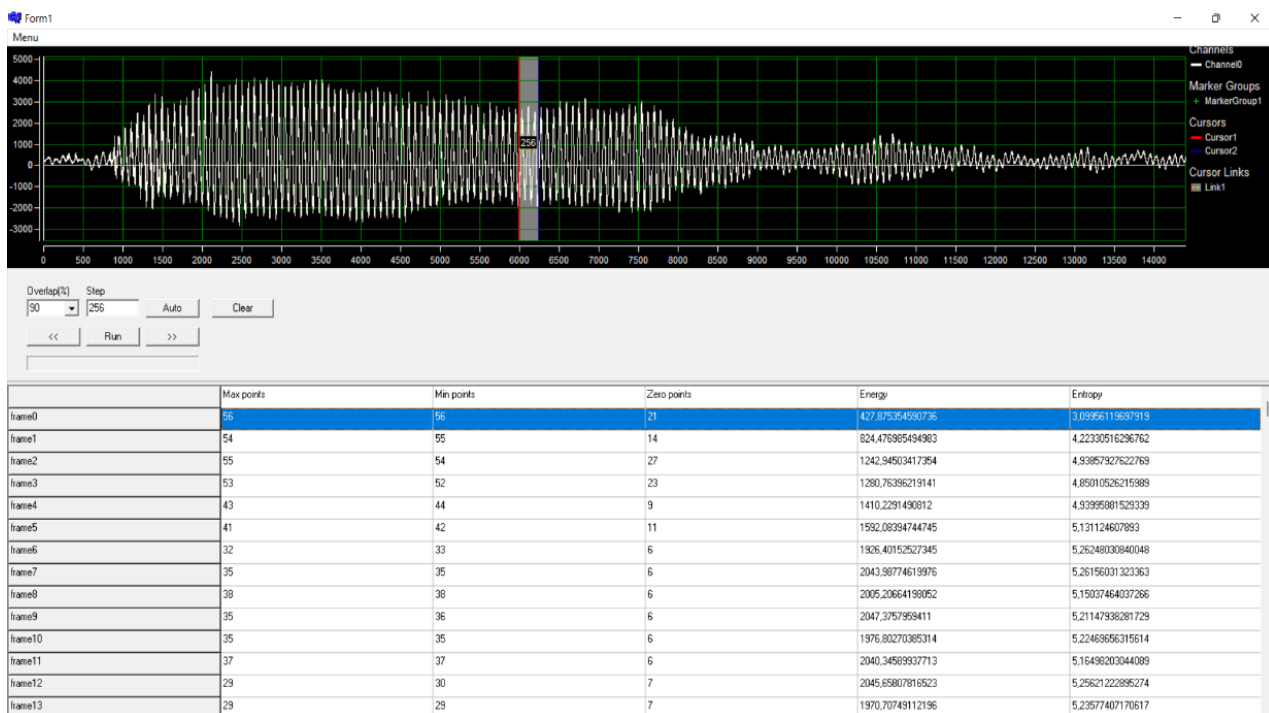
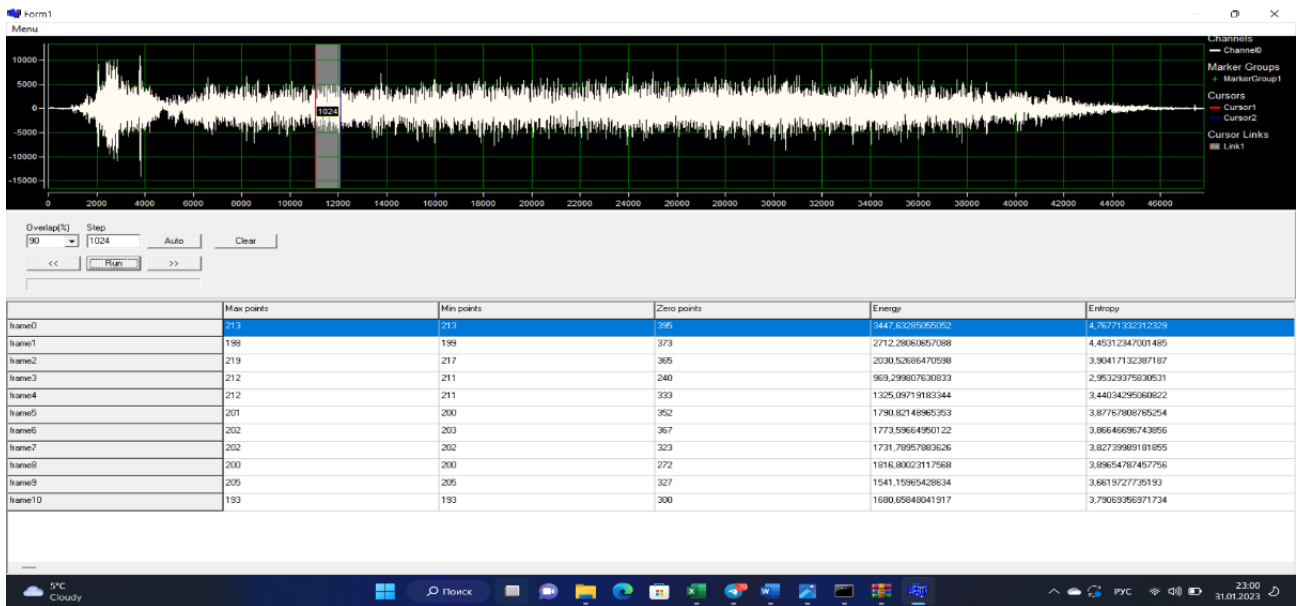


Figure 3. Diagram of the indicator Energy of discrete signals (red line - standard (healthy child), blue line - (sick child with a scar on the larynx).

The audio signal parameters of the voice of a healthy child (A) and a child with dysphonia (B) are shown in Fig. 4.



A



B

Figure 4. Audio signal parameters of the voice of a healthy child (A) and a child with dysphonia (B): A – a healthy child without dysphonia; B - a sick child (cicatricial changes after the operation to restore the lumen of the glottis after cicatricial stenosis of the larynx).

Acoustic voice analysis is used to differentiate normal from abnormal voices in the diagnosis of dysphonia. Studies have shown that the method of acoustic voice analysis allows not only to reliably determine the degree of voice dysfunction, but also to assess the dynamics of its recovery in the course of treatment. The voice parameters obtained in the course of the study are of practical importance for assessing the voice function in childhood, including for dynamic monitoring of the effectiveness of the treatment of laryngeal diseases after surgery. Studies have shown that the acoustic spectral components of the voice, during the formation of vowel sounds, "A", "I", "U" significantly differ from the norm in various types of pathologies of the larynx. With a long, recurrent course of dysphonia, the results of the analysis of the stability of the fundamental tone and the duration of the phonation of various vowels help to diagnose the type of pathology of the larynx, predict the course of the disease, and assess the degree of probability of the transition of functional changes to an organic state.

1.2 Etiology, pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis and treatment of the thrombocytosis

Вступ. Актуальною проблемою для клінічної практики є встановлення причини підвищення кількості тромбоцитів у периферичній крові. Серед незрозумілих гіперцитозів тромбоцитоз, як лабораторна ознака патологічного процесу, викликає певні труднощі для встановлення причини, що їх обумовила, а також та в плані прогнозування подальшого перебігу захворювань. Тромбоцитоз, як симптом цілого ряду захворювань та станів, потребує від лікаря не тільки диференційно-діагностичних навичок і вмінь, а і правильної оцінки ризику виникнення тромботичних ускладнень. Клінічна практика показує, що кількість тромбоцитів у крові понад 400 000 в 1 мм³ може бути проявом різних за походженням та патогенетичними механізмами розвитку захворювань [15]. Обізнаність лікарів установ практичної ланки охорони здоров'я із причинами, станами і захворюваннями, які можуть супроводжуватися збільшенням кількості тромбоцитів у периферичній крові понад нормальні значення, дозволяє не ускладнювати діагностичний пошук, утримуватися від ряду додаткових, недоцільних, а часто і дорогих методів обстеження хворих, консультацій у спеціалістів, скорочує терміни діагностичного пошуку та прискорює призначення повноцінного лікування причини, що обумовила тромбоцитоз. У останні роки з'явилися чисельні дані щодо епідеміології, особливостей патогенезу, клінічних проявів, методів діагностики та лікування захворювань, які можуть супроводжуватися тромбоцитозом [16]. Розширення знань з даної проблеми диктує нагальну необхідність інформування широкого загалу лікарів щодо тромбоцитозів. Оскільки у науковій літературі відсутні огляди присвячені тромбоцитозам, а накопичений останнім часом матеріал потребує систематизації та узагальнення, ми вирішили виконати дану роботу.

Структура і функції тромбоцитів. Тромбоцити - це дископодібні клітинні фрагменти, які утворюються в кістковому мозку і потім поступають в периферичний кровотік. У здорової людини вміст тромбоцитів в периферичній

крові, в середньому, складає (250000 ± 40000) в 1 мм^3 , при коливанні від 180000 за 340000 в 1 мм^3 . За нормальних фізіологічних умов кількість тромбоцитів в крові може коливатись залежно від фізичного навантаження, гормонального фону, вживання їжі, часу доби, тощо. Наприклад, у жінок кількість тромбоцитів коливається залежно від фази менструального циклу, максимально знижуючись в перші дні місячних (на 20 - 50 %). При рівні тромбоцитів нижче норми може спостерігатись кровоточивість.

При вивченні структури тромбоцитів за допомогою світлової мікроскопії, кров'яні пластинки виглядають як безядерні цитоплазматичні фрагменти із середнім розміром 2,5 мікрона. Тромбоцити (кров'яні пластинки, бляшки Біццоцери) є форменими елементами крові, які уявляють із себе цитоплазматичні фрагменти мегакаріоцитів кісткового мозку [16].

Тромбоцити формуються в цитоплазмі мегакаріоцитів, попередниками яких є мегакаріобласти і промегакаріоцити. На стадії мегакаріоцита клітина втрачає базofilію цитоплазми, набуває червонувато - бузкового забарвлення і в ній з'являється виразна азурофільна зернистість (зернистість Шрідде). Тромбоцити відшнуровуються в синусоїдах кісткового мозку і потрапляють в кровотік. Утворення тромбоцитів продовжується до тих пір, поки від мегакаріоцита не залишається ядро з вузьким вінчиком із новоутворених тромбоцитів. Після цього ядро руйнується з розпадом на окремі фрагменти. В периферичному кровотоці тромбоцити мають колоподібну форму з гладенькою поверхнею. Активовані тромбоцити представлені зіркоподібними формами з ниткоподібними відгалуженнями - псевдоподіями. В тромбоциті виділяють чотири зони: глікокаликс (надмембранний прошарок), мембрану, гель-зону (матрикс) і зону органел. Тромбоцити містять 71% протеїнів, 12% ліпоїдів і 5,5% неорганічних решток.

Тромбоцити мають подвійну фосфоліпідну мембрану, в яку вмонтовані рецепторні глікопротеїни, що взаємодіють із стимуляторами адгезії і агрегації [15, 17]. До мембрани тромбоцита прилягає глікокаликс - аморфний білковий прошарок, який має товщину 15-20 нм та містить ряд білків і факторів згортання

крові [16]. Останні вивільнюються тромбоцитами в місцях зупинки кровотечі. Цитоплазматична мембрана тромбоцитів утворює чисельні канали, які проникають всередину, що робить тромбоцит схожим на губку. Із внутрішніх органел тромбоцитів в функціональному відношенні найважливішими є система мікротрубочок та гранулярний комплекс. Мікротрубочки містять білок, що схожий на актоміозин та здатний скорочуватись. Гранулярний комплекс забезпечує гемостатичну функцію тромбоцитів. Серед гранул важливими є безбілкові гранули високої щільності, які містять АТФ, АДФ, катехоламіни, серотонін і інші речовини, необхідні для забезпечення гемостатичних ефектів та білкові альфа - гранули, до складу яких входять бета - тромбоглобулін, антигепариновий (IV пластинчатий) фактор, фактор Віллебранда, фібриноген, фактор V згортання, ростовий фактор, тощо. При активації тромбоцитів вміст цих гранул вивільняється із клітин і відіграє важливу роль в процесі агрегації і утворення в пошкоджених судинах гемостатичного згустка. За станів, що супроводжуються якісними дефектами тромбоцитів - тромбоцитопатіях, чисельні різновиди кровоточивості обумовлені відсутністю або порушенням реакції вивільнення вмісту гранул. Адгезивно-агрегаційна функція тромбоцитів в значній мірі залежить від транспортування іонів кальцію в ці клітини, а також від утворення із мембранних фосфоліпідів арахідонової кислоти та циклічних похідних простагландинів. При цьому в тромбоцитах, утворюється потужний стимулятор агрегації та ангіоспазму - тромбоксан А₂, а в ендотеліальних клітинах - простациклін. При ушкодженні ендотелію, в ньому починають переважати процеси утворення тромбоксану. Дисбаланс співвідношення тромбоксан/простациклін різко посилює агрегацію тромбоцитів і стимулює вивільнення вмісту гранул. Основними стимуляторами адгезивно - агрегаційної функції тромбоцитів є турбулентний рух крові в зоні ушкодження або стенозування судин, колаген, АДФ, адреналін, серотонін, тромбоксан А₂. Головним кофактором адгезії тромбоцитів до субендотелія є фактор Віллебранда - глікопротеїн, що входить до складу комплексу фактора VIII. Існують цілий ряд білків і пептидів плазми, які можуть бути кофакторами, або, навпаки

інгібіторами агрегації. Процеси агрегації перебігають за участю іонів кальцію та магнію. Тромбоцити беруть участь у всіх фазах гемостатичного процесу. Останніми досягненнями гемостазіології є виявлення окремих тромбоцитарних факторів, які чітко відрізняються за своїми функціями. На сьогодні є достатньо добре вивченими є 11 ендогенних факторів тромбоцитів, які позначають арабськими цифрами на відміну від факторів плазми крові, які позначають римською нумерацією.

Фактор 1 тромбоцитів прискорює утворення тромбіну із протромбіна, приймає участь в утворенні протромбінази, вступаючи у взаємодію з фактором X плазми, фосфоліпідом та кальцієм. Фактор 1 є стабільним, знаходиться в неактивному стані. Для активізації необхідні сліди тромбіна.

Фактор 2 - акцелератор тромбіна - прискорює реакцію перетворення фібриногена в фібрин.

Фактор 3 тромбоцитів - тромбоцитарний тромбопластін є ліпопротеїдом, який необхідний для ендогенного утворення протромбінази. Протромбіназа сприяє перетворенню протромбіна в тромбін. Активність фактора 3 проявляється тільки при зміні проникливості мембран або ушкодженні тромбоцитів. Інтактні тромбоцити мають низьку тромбопластичну активність. Фактор 3 виділяється при агрегації тромбоцитів, причому агрегація і вивільнення фактора 3 ідуть паралельно, але незалежно один від одного. Процес утворення протромбінази за наявності фактора 3 тромбоцитів є доволі складним і здійснюється за участю іонів кальцію, факторів V, VIII, IX, X, XI та XII плазми крові.

В тромбоцитах останнім часом виявлені ще дві сполуки, які відрізняються від фактора 3, але за активністю наближаються до тканинного тромбопластіна. Для проявів одного із них є необхідним фактор XII, а для іншого - фактор XI. Існує думка, що названі сполуки вступають в реакцію утворення протромбінази на більш ранніх етапах, ніж фактор 3 тромбоцитів.

Фактор 4 - антигепариновий має виразні антигепаринові властивості. Антигепаринову активність мають не тільки ушкоджені, але і інтактні тромбоцити. Окрім здатності зв'язувати гепарин, фактор 4 тромбоцитів має

антиплазмінну дію, здатний різко збільшувати проникливість судинної стінки. Вивільненню фактора 4 із тромбоцитів сприяє тромбін і, частково, фактор Хагемана. Фізіологічна роль антигепаринового фактора тромбоцитів до кінця не є визначеною. Не виключають, що фактор 4 разом з фібриногеном або продуктами його розщеплення відіграє роль посередника в агрегації тромбоцитів.

Фактор 5 - аглютинабельний - за властивостями подібний до фібриногена плазми, міститься як всередині так і на поверхні тромбоцитів. Із тромбоцитів виділяють дві фракції фібриногена: адсорбовану (фібриноген із плазми) та таку, що екстрагується (інтратромбоцитарний фібриноген). Обміну між фібриногеном плазми та інтратромбоцитарним фібриногеном не існує. Останній стає надбанням тромбоцитів при їх відшнуруванні від мегакаріоцитів. Фібриноген плазми адсорбується на поверхні тромбоцитів і має вплив на стан проникливості тромбоцитарних мембран. Схожість фактора 5 тромбоцитів із фібриногеном плазми полягає в тому, що обидва згортаються фібрином, але вони не є ідентичними, відрізняються за будовою та властивостями. Фактор 5 активно вивільняється із тромбоцитів під впливом тромбіна, приймає участь в агрегації тромбоцитів і сприяє утворенню стійкого тромба.

Фактор 6 - антифібринолітичний фактор (антиплазмін). Виділяють як адсорбований так і власний ендогенний антиплазмін.

Фактор 7 тромбоцитів - антитромбопластичний фактор, основна функція якого полягає у гальмуванні утворення активної протромбінази, та перетворенні протромбіна в тромбін. За присутності гепарина антикоагулянтна дія антитромбопластичного фактора посилюється.

Фактор 8 - ретрактозим, фактор який забезпечує стягування країв рани, після зупинки кровотечі викликає ретракцію згустка крові. Для здійснення ретракції необхідна наявність фібриногена, іонів кальцію, глюкози та факторів тромбоцитів.

Фактор 9 тромбоцитів - серотонін, є судиннозвужуючим фактором. Тромбоцити збагачуються серотоніном, в основному, при проходженні крові

через судини травного тракту, де містяться клітини ентерохромафінної системи, що є основними продуцентами серотоніну. Серотонін виділяється із тромбоцитів під час їх агрегації, в той же час він сам є активним ініціатором їх агрегації. Серотонін має нейромодуючу дію, змінює артеріальний тиск завдяки вазоактивним ефектам, нормалізує ретракцію кров'яного згустка при тромбоцитопеніях, є антагоністом гепарину, прискорює перехід фібриногена в фібрин, впливає на перебіг алергічних реакцій, проникливість біологічних мембран, тощо [17].

Фактор 10 тромбоцитів - фібринстабілізуючий фактор, який за властивостями нагадує фактор XII, приймає участь в утворенні щільного згустка крові.

Фактор 12 є фактором адгезії тромбоцитів (АДФ, аденозиндифосфат), який при екзоцитозі на поверхню тромбоцитів сприяє їх склеюванню між собою та адгезії тромбоцитів до ушкодженої стінки судини.

Крім наведених, тромбоцити містять і інші фактори, які приймають участь у процесах згортання крові, але місце і роль їх до кінця не встановлені. На поверхні тромбоцитів можуть адсорбуватись різні плазменні фактори згортання крові і фібринолізу - протромбін, тромбопластин, конвертин, плазміноген, фактори VIII, IX, X, XI, XII, тощо. Названі речовини беруть участь в ущільненні і консолідації пластиночного тромба, утворюють плазматичну атмосферу тромбоцитів.

Наведені дані свідчать про значущу роль тромбоцитів у процесах згортання крові і зупинки кровотечі. Основні методи лабораторного дослідження тромбоцитарної ланки компоненту гемостазу є наступні:

1. Визначення кількості тромбоцитів в крові чи плазмі за допомогою звичайної чи фазово-контрастної мікроскопії.
2. Підрахунок тромбоцитарної формули.
3. Визначення індекса антиагрегаційної активності тромбоцитів.
4. Визначення адгезивної здатності (ретенції) тромбоцитів.

5. Дослідження агрегаційної активності тромбоцитів фотометричним методом.

6. Визначення активності факторів 3, 4 тромбоцитів.

7. Визначення ретракції кров'яного згустка.

8. Вивчення показників тромбоеластограми, коагулограми, фібриноліза в багатій або бідній тромбоцитами плазмі.

В повсякденній практиці для вивчення кількості тромбоцитів у крові чи плазмі застосовують їх підрахування в мазках за допомогою фазово-контрастного мікроскопування. Мазки крові чи плазми готують без стабілізатора. Їх фіксують впродовж 15 хв. в абсолютному метиловому спирті і фарбують на протязі 45 хв. за Нохтом (5 частин розчину азура II, I частина розчину еозіна, 5 частин води). Розчини азура II та еозіна готуються в розведенні 1:1000. Для вивчення тромбоцитів можливе фарбування мазків крові за Романовським Гімзі.

В фарбованих мазках тромбоцити здорової людини, за звичай, круглої або овальної форми, з середнім розміром 2-4 мкм. В них добре видно центральну частину, що складається із 5-20 азурофільних гранул і периферичної гомогенної частини, яка має бузковий відтінок. В тромбоцитах можна розгледіти вакуолі і псевдоподії.

Структура тромбоцитів відображує ступінь їх зрілості. Розрізняють юні, зрілі і старі тромбоцити. При захворюваннях можуть з'являтися тромбоцити подразнення і дегенеративні форми [16].

Юні форми тромбоцитів відрізняються від зрілих - величиною (понад 4 мкм), виразною базофілією периферичної частини та ніжною помірною азурофільною зернистістю. У здорових людей юні форми зустрічаються в кількостях, що складають 0-0,8%. Зрілі форми, зустрічаються у кількості 90,3-95,1% від загальної кількості, мають округлу або овальну форму, рівні контури, діаметр 2-4 мкм, в них чітко прослідковується центральна гомогенна частина з добре виразною червоно-фіолетовою зернистістю та блакитно-рожева або бузкова периферична частина. Старі форми тромбоцитів виглядають як

зморщені, діаметр їх менше 2 мкм, гранулярний апарат у них насиченого фіолетового кольору, займає всю центральну частину, периферична частина вузька, світло - рожевого кольору. Тромбоцити подразнення є поліморфними, діаметр їх великий 7-9 і навіть 12 мкм.

Дегенеративні форми тромбоцитів не містять зернистості і виглядають як блакитні пластинки або мають темнофіолетову зернистість у вигляді уламків. Можуть зустрічатись і вакуолізовані форми.

Тромбоцитограма здорової людини представлена такими формами тромбоцитів: юні - 0 - 0,8 %, зрілі 90,3 - 95,1 %, старі - 2,2 - 5,6 %, дегенеративні 0 - 0,2 %, форми подразнення 0,8 - 2,3 %. Збільшення кількості юних форм, «помолодіння», або зрушення тромбоцитарної формули вліво спостерігають при підвищеній регенеративній функції кісткового мозку: гемолітичних кризах, посттрансфузійних ускладненнях, лейкозах, постгеморагічних станах, після спленектомії тощо. Велику кількість старих форм, «постаріння», або зрушення тромбоцитарної формули вправо частіше спостерігають у хворих на пухлини та рак, спадкових та симптоматичних тромбастеніях, цирозі печінки, отруєнні бензолом, тощо. У хворих на мієлопроліферативні захворювання в периферичній крові поряд із формами подразнення зустрічаються тромбобласти - фрагменти ядер мегакаріоцитів, оточені цитоплазмою із тромбоцитами, що відшнуровуються. Тромбоцити великих розмірів (мегатромбоцити) властиві для синдрому вродженої тромбоцитопатії Бернара - Сульє, уродженої панмієлопатії з тромбоцитопатією Мея-Хегліна. Мікротромбоцитемія (діаметр менше 1,5 мкм) є властивою для синдрому Віскотта-Олдріджа. Тривалість життя тромбоцитів в периферичній крові складає 7 - 10 днів. В периферичному кровообігу одночасно знаходяться близько 1,3 триліона тромбоцитів (2/3 загальної кількості), а решта - 1/3 - секвеструється в селезінці. Необхідно підкреслити, що по мірі наростання спленоmegалії селезінковий пул тромбоцитів може збільшуватись і при виразній спленоmegалії складати 85 - 90 %. Щодня в кістковому мозку виробляється близько 200 більйонів тромбоцитів. Процес повного дозрівання тромбоцитів в кістковому мозку від колонію утворюючої клітини - одиниці мегакаріоцита

(КУО-Мег) по мірі проходження усіх стадій диференціювання: мегакаріобласт, мегакаріоцит, тромбоцит - складає близько п'яти днів. Тромбоцити на поверхні можуть мати свої власні антигени. Тромбоцитарні антигени утворюють системи антигенів. Антигени тромбоцитів відіграють суттєву роль в забезпеченні гомеостазу. В патофізіології реакцій несумісності при переливанні тромбоцитів їм належить провідна роль.

Таким чином, роль тромбоцитів зводиться до забезпечення судинно - тромбоцитарного гемостазу (первинний гемостаз), а їх участь у ньому забезпечується наступними функціями. Тромбоцити виконують ангіотрофічну функцію приймаючи участь у підтримці нормальної структури і функціонального стану ендотелію капілярів мікроциркуляторного ложа. Їм властиві адгезивно-агрегаційні реакції, завдяки чому в ушкоджених судинах забезпечується утворення первинного тромбоцитарного згустка. Вивільнення факторів, які містяться в тромбоцитах, насамперед, серотоніна, забезпечує підтримку спазму ушкоджених судин. Тромбоцити беруть участь і у коагуляційному гемостазі.

Визначення поняття. Під терміном “тромбоцитоз” розуміють вторинне, реактивне, симптоматичне збільшення кількості тромбоцитів, в той час як поняття “тромбоцитемія” стосується всіх первинних тромбоцитозів при мієлопроліферативних захворюваннях. У здорової людини кількість тромбоцитів у периферичній крові, в середньому, складає (250000 ± 40000) в 1 мм^3 , при коливанні від 180000 за 340000 в 1 мм^3 . За нормальних фізіологічних умов їхня кількість може коливатися залежно від фізичного навантаження, гормонального фону, вживання їжі, часу доби тощо. Наприклад, у жінок кількість тромбоцитів коливається залежно від фази менструального циклу, максимально знижуючись в перші дні місячних (на 20 - 50 %).

Симптоматичні тромбоцитози спостерігають при гострих і хронічних інфекційних та запальних процесах (сепсис, остеомієліт, пневмонії, туберкульоз тощо), системних захворюваннях сполучної тканини (ревматоїдний артрит, вузликівий периартерит, системний червоний вовчак, ревматизм,

склеродермія), захворюваннях травного тракту (хронічні гепатити, панкреатит, цироз печінки, неспецифічному виразковому коліті тощо). Тромбоцитоз може спостерігатись при залізодефіцитній анемії, яка обумовлена хронічними крововтратами, особливо, після чергової кровотечі. При призначенні патогенетичного лікування тромбоцитоз спостерігають у хворих на вітамін-В₁₂-дефіцитну та фолієводефіцитну анемію, він носить транзиторний характер.

Тромбоцитоз відмічають у хворих після спленектомії. Розвиток його у означених пацієнтів пояснюють відсутністю секвестраційної функції селезінки після її видалення. Реактивний тромбоцитоз, що супроводжує спленектомію, може сягати понад 1 млн. в 1 мм³ і спостерігається від кількох тижнів до декількох місяців. Його поява у означеній ситуації представляє реальну загрозу для виникнення тромбозів. Доцільним превентивним заходом профілактики тромботичних ускладнень у хворих після спленектомії є призначення протитромботичних та дезагрегаційних лікарських засобів [15,18].

Вторинні тромбоцитози спостерігають також за станів після масивного ушкодження тканин, при травмах і переломах кінцівок, у післяопераційному періоді, після пологів тощо. За означених ситуацій тромбоцитоз носить помірно виражений характер, а його поява пояснюється посиленням тромбоцитопоезу. Внаслідок стимулювання тромбоцитопоезу у циркуляторному руслі виявляють переважно молоді форми тромбоцитів, спостерігають зрушення тромбоцитарної формули вліво, її помолодіння. Природньо, що молоді тромбоцити є функціонально активнішими і можуть реально обумовити виникнення тромботичних ускладнень].

Нерідко тромбоцитоз у крові є однією із перших лабораторних ознак пухлинних процесів. Найчастіше підвищенням кількості тромбоцитів супроводжуються рак легень, мезотеліома плеври, карцинома печінки, рак нирки, яєчників, кишечника тощо. Виявлення тромбоцитозу у хворих на затяжні пневмонії, неуточнені захворювання у поєднанні з плевральними або абдомінальними випотіваннями, іктеричністю тощо повинно спрямовувати лікаря на онкологічний діагностичний пошук. При фізикальному обстеженні

таких пацієнтів слід звертати увагу на наявність таких симптомів як гіпертрофічна остеоартропатія кінцевих фаланг (“барабанні палички”, “годинникові скельця”), мігруючі тромбофлебіти, зміни шкіри, міастенічний синдром. Перелічені синдроми та симптоми можуть бути паранеопластичними проявами пухлин різної локалізації. Іноді виявлення стійкого тромбоцитозу у пацієнта з симптомокомплексом дерматоміозиту дозволяє при спрямованих дослідженнях діагностувати пухлини певної локалізації. Механізм виникнення тромбоцитозу при пухлинах полягає у надмірній продукції інтерлейкінів (ІЛ), зокрема, ІЛ-1, ІЛ-6, фактору некрозу пухлин, які здатні стимулювати тромбоцитопоез.

Як лабораторна ознака тромбоцитоз може спостерігатись у хворих із наступними клінічними синдромами: Бехчета (Behcet), Бороша-Корані (Boros-Koranyi), Ледерера-Брілла (Lederer-Brill), Револя (Revol), Крона (Crohn) тощо [15].

Таким чином, вторинний тромбоцитоз є проявом патологічних процесів і станів, за яких не уражуються гемопоетичні стовбурові клітини та регуляторні механізми тромбоцитопоеза.

Первинна тромбоцитемія. Тромбоцитоз у периферичній крові може бути ознакою хронічних мієлопроліферативних захворювань – справжньої поліцитемії, сублейкемічного мієлозу, хронічного мієлолейкозу, остеомієлосклерозу, фіброзної остеодистрофії, дисемінованого карциноматозу кісток, ідіопатичного мієлофіброзу тощо. У клінічній практиці, не часто, але мають місце випадки первинного тромбоцитозу при мієлодиспластичному синдромі, 5q-синдромі, гострих лейкозах. Кількість тромбоцитів у хворих з хронічними мієлопроліферативними захворюваннями може варіювати від величин, що ледь перевищують нормальні, до декількох мільйонів в мкл. Часто при цьому змінюється морфологія тромбоцитів. В мазках периферичної крові виявляють гігантські тромбоцити і, навіть, фрагменти цитоплазми мегакаріоцитів. Оскільки тромбоцитемія є результатом дефекту поліпотентних стовбурових клітин, вона може поєднуватися зі змінами гематокриту, кількості

еритроцитів, лейкоцитів. Поєднання вищезначених проявів із спленомегалією свідчить на користь мієлопроліферативного процесу. Визначення часу кровотечі у хворих із тромбоцитемією дозволяє виявити порушення функцій тромбоцитів, насамперед, агрегації].

Клінічні прояви при тромбоцитемії визначаються особливостями основного патологічного процесу. Виникнення тромботичних і геморагічних проявів є властивим для мієлопроліферативних захворювань. Характерними тромботичними ураженнями можуть бути тромбози судин очеревини, печінкових вен, артерій кінцівок тощо. Клінічно дігитальна ішемія проявляється синдромом еритромелалгії. У осіб похилого віку можуть спостерігатися напади ішемії серця. Геморагічні ускладнення виникають частіше, ніж тромботичні, і локалізуються, за звичай, у травному тракті, сечовидільній системі.

Лікування тромбоцитемії повинно бути специфічним і спрямованим на регулювання порушень клональної пухлинної проліферації мієлоїдного паростка кровотворення. Кожне із мієлопроліферативних захворювань, що супроводжується тромбоцитозом, має свої особливості лікування і здійснюється за відповідними схемами у спеціалізованих гематологічних відділеннях. При наявності загрози тромботичних чи геморагічних ускладнень будуть доцільними заходи спрямовані на зменшення кількості неповноцінних тромбоцитів. У проспективних дослідженнях показано, що до факторів, які підвищують ризик тромбозу є вік хворого, тривалість тромбоцитозу в периферичній крові та наявність тромботичних ускладнень в анамнезі. Лікування ж вторинного тромбоцитозу повинно спрямовуватися на усунення основного захворювання, що його спричинило.

Есенціальна тромбоцитемія (ЕТ - синоніми: первинна тромбоцитемія, ідіопатична тромбоцитемія, хронічний мегакаріоцитарний лейкоз, геморагічна тромбоцитемія) – хронічне клональне мієлопроліферативне захворювання з переважанням проліферації мегакаріоцитів і посиленням утворенням тромбоцитів (понад $400,0 \times 10^9/\text{л}$). Для означеного захворювання є властивим порівняно доброякісний перебіг, у випадках, коли не виникають тромботичні ускладнення.

Поширеність ЕТ становить близько 1:400000, а пік захворюваності припадає на вік 50-60 років. ЕТ зустрічається у молодому віці, і, навіть, описані випадки захворювання у дітей. Особи жіночої статі хворіють частіше порівняно із чоловіками (2,9:1). Відомі випадки сімейного захворювання на ЕТ у декількох поколіннях. Оскільки ЕТ є одним із хронічних мієлопроліферативних захворювань, що рідко зустрічаються, і питання етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування недостатньо висвітлені у літературі, ми детальніше висвітлимо дане питання.

Етіологія та патогенез ЕТ. Про клональну неопластичну природа ЕТ отримано докази при вивченні типів глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) у гетерозиготних за означеним ферментом жінок-мулаток, а дещо пізніше – за методом рестрикції фрагменту довгого полімеру гена Х-хромосоми. Виявлення В-типу Г-6-ФДГ не тільки в тромбоцитах, але і в гранулоцитах, еритроцитах та В-лімфоцитах є свідченням ушкодження системи кровотворення на рівні стовбурових клітин, що, між іншим, є властивим для інших хронічних клональних мієлопроліферативних захворювань. Може паралельно виявлятися клон нормальних клітин гемопоезу. Патогенетично захворювання супроводжується посиленою продукцією тромбоцитів у кістковому мозку, що асоціюється із такими морфологічними ознаками як збільшення кількості, розмірів і поліплоїдності ядер мегакаріоцитів. При цьому, як правило, не змінюється тривалість їхньої життєздатності. Експериментально доведено, що у мегакаріоцитарних попередників спостерігається підвищена чутливість до цитокінів, зокрема, до інтерлейкіну-3. При культуральних дослідженнях додавання до середовищ цитокінів спричинює посилений ріст мегакаріоцитарних колоній.

Клініка. Захворювання на ЕТ характеризується тривалим періодом відсутності клінічних проявів. Вважається, що безсимптомний перебіг ЕТ спостерігають у 30% пацієнтів. Серед неспецифічних ознак ЕТ слід назвати, як правило, незначне збільшення селезінки у 50-60% хворих, що виникає не внаслідок виникнення екстрamedулярних вогнищ гемопоезу як при інших

хронічних мієлопроліферативних захворюваннях, а внаслідок депонування надлишку тромбоцитів. У 20-30% пацієнтів може виявлятися гепатомегалія та інші властиві для хронічних мієлопроліферативних захворювань симптоми: втомлюваність, субфебрилітет, пітливість, зхуднення, свербіж шкіри, особливо після водних процедур, еритромелалгія тощо. На стадії виразних клінічних проявів властиві мікроциркуляторні розлади, тромбоемболічні ускладнення та кровотечі [18]. Серед мікроциркуляторних розладів найчастіше зустрічаються: еритромелалгія, напади стенокардії, ішемічні розлади мозкового кровотоку, нестійкі порушення зору та слуху, ішемічні болі з боку органів черевної порожнини, психо-емоційні розлади тощо. Серед тромботичних ускладнень слід назвати тромбози артеріальних судин, зокрема, коронарних судин серця, артерій головного мозку, підключичних, ниркових, селезінки, мезентеріальних тощо. Можуть виникати хронічні та гострі тромбози венозних судин, зокрема, печінки (синдром Бадд-Кіарі), системи воротної вени, кінцівок, сітківки тощо. Геморагічні прояви при ЕТ обумовлені тромбоцитопатією та змінами ендотелію судин внаслідок дисциркуляторної ішемії. Геморагічні ускладнення є характерними для пацієнтів із високими цифрами тромбоцитів у периферичній крові. Часто ЕТ маніфестує кровотечею із органів травного тракту, носовими кровотечами, інсультами, кровотечами після екстракції зубів і в післяопераційний період, гемартрозом, гемофтальмом тощо.

Картина периферичної крові при ЕТ характеризується стабільним тромбоцитозом, який може поєднуватися з помірно виразним нейтрофільним лейкоцитозом. Іноді спостерігають збільшення кількості еозинофілів і базофілів. ЕТ супроводжується ознаками активації тромбоцитів: спостерігається збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів, агрегати тромбоцитів виявляють у простому мазку крові, підвищенням секреції δ -тромбоглобуліну і тромбоксану із сечею. Спостерігаються зміни тромбоцитів, що свідчать про функціональну неповноцінність (тромбоцитопатія): зменшується їхня чутливість до епінефрину, змінюється кількість рецепторів до простагландину D_2 , зменшується кількість α - та β -гранул тощо, структурні зміни кров'яних пластинок. На теперішній час

встановлено, що геморагічні прояви при ЕТ обумовлені зниженням функціональної активності тромбоцитів завдяки дефіциту в них α - та β -гранул та зменшення кількості адреналінових рецепторів, а також дефектному розподіленню фактора Віллебрандта.

При цитогенетичному дослідженні у 5% хворих на ЕТ виявляли хромосомні аномалії типу 1q-, 1q+, 20q-, 21q. Специфічних маркерних цитогенетичних порушень до тепер не виявлено.

Діагностика. На підставі лабораторного виявлення кількості тромбоцитів понад $400,0 \cdot 10^9/\text{л}$ підозрюють ЕТ. Допускається при ЕТ наявність колагенового мієлофіброзу, якщо він займає не більше 1/3 зрізу за умови нормальних розмірів селезінки та нормальних значень лейкоцитарної формули. В периферичній крові мають бути відсутні властиві для ідіопатичного мієлофіброзу нормобластемія та морфологічні зміни в еритроцитах.

Диференційно-діагностичне значення має ступінь і причини збільшення селезінки. Для ЕТ є властивим незначне збільшення селезінки, що обумовлене підвищеною секвестрацією і депонуванням тромбоцитів, в той час як для інших хронічних мієлопроліферативних захворювань характерно значне збільшення селезінки внаслідок мієлоїдної метаплазії. В останньому випадку воно поєднується із збільшенням печінки.

Тромбоцитоз є властивим і для хронічного мієлолейкозу, але клініко-гематологічні параметри при останньому є суттєво іншими, порівняно із ЕТ. У разі необхідності додатково проводять цитогенетичні дослідження.

Тромбоцитоз спостерігають і у ряді варіантів мієлодиспластичного синдрому. Але поєднання його із рефрактерною анемією не властивим для ЕТ.

При проведенні диференційної діагностики ЕТ і вторинних тромбоцитозів застосовують трепанобіопсію здухвинної кістки і культуральні методи дослідження, вивчають вміст ІЛ у біосубстратах (підвищення ІЛ-6 є властивим для реактивного тромбоцитозу при пухлинах).

У разі неможливості верифікації діагнозу, хворого беруть під диспансерний нагляд, проводять повторні дослідження та оцінюють динаміку клінічних змін.

Лікування ЕТ. Для досягнення циторедукції тромбоцитарного паростка кровотворення застосовують гідреа або α -інтерферон [15]. Показаннями для призначення циторедуктивних засобів є верифікований діагноз ЕТ і кількість тромбоцитів понад $1500,0 \cdot 10^9/\text{л}$. При меншому числі тромбоцитів до призначення гідреа а або α -інтерферону підходять диференційовано. Схема лікування залежить від клініко-гематологічної картини. При високих значеннях показника кількості тромбоцитів і необхідності його швидкого зменшення, зокрема, при тромботичних і геморагічних ускладненнях, гідреа призначають по 2-4 г/добу в два прийоми. Зменшення кількості тромбоцитів спостерігають починаючи з 3-5 дня лікування. Відповідно до динаміки падіння числа тромбоцитів добову дозу препарату зменшують до 1 г, а при досягненні ремісії – до 0,5 г. За повну ремісію при ЕТ вважають стабілізацію кількості тромбоцитів менше $400,0 \cdot 10^9/\text{л}$ в межах нормальних значень, а за часткову – досягнення їх рівня в межах $600,0-400,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Потім хворих переводять на постійну підтримуючу терапію під контролем картини периферичної крові. Слід пам'ятати про можливий лейкозогенний ефект даного лікування.

У хворих, які є резистентними до даного лікування, альтернативними тромбоциторедуруючими засобами є бісульфан (мієлосан, мілеран). Бісульфан призначають по 4 мг/добу протягом двох тижнів. У разі потреби курс повторюють.

Останнім часом набуло поширення призначення α -інтерферону. Призначають α -інтерферон по-різному: від 18-30 до 3 МЕ/добу. Одночасно із зменшенням кількості тромбоцитів, α -інтерферон усуває ознаки їхньої активації, що має суттєве значення для упередження тромботичних ускладнень. Ускладнення α -інтерферон-терапії на сьогодні відомо такі: зменшення маси тіла у пацієнтів, нейротоксичні ефекти і психічні розлади – депресії і галюцинації; масивна зворотня тригліцеридемія. Циторедуктивна ефективність α -інтерферону при ЕТ на теперішній час є очевидною, хоча не відомо, чи здатний даний засіб запобігати вторинному мієлофіброзу при даному захворюванні. В окремих випадках є доцільним поєднання призначення гідреа і α -інтерферону.

Новим напрямком у лікуванні ЕТ стала клінічна апробація у США протягом останнього десятиліття препарату анагрелід. Даний засіб містить гуанозін, який порушує утворення тромбоцитів. Він не є цитостатиком, не впливає на синтез ДНК і не впливає на інші паростки кровотворення. Отримані перші результати показали ефективність та перспективність даного засобу при лікуванні ЕТ.

У поєднанні із цитостатичними засобами можливим є застосування тромбоцитафереза, особливо у разі наявності геморагічних проявів.

Для профілактики тромботичних ускладнень при відсутності протипоказів призначають ацетилсаліцилову кислоту по 0,1-0,3 г/добу. Рідше застосовують трентал, курантил, агапурин, тіклопідин тощо.

ЕТ і вагітність. ЕТ може діагностуватись у вагітних і тоді цілком актуальним є питання прогнозу виношування вагітності, перебігу пологів та народження здорової дитини. Є дані, що свідчать про однакову частоту викиднів у популяції та за наявності захворювання на ЕТ, у разі, коли вагітні протягом виношування плода приймали ацетилсаліцилову кислоту як дезагрегант по 100 мг/добу. За іншими даними, позитивні наслідки виношування вагітності при ЕТ мали місце лише у 57% випадків, а передчасні пологи та викидні – у 43%. Частіше вони виникали в I триместрі вагітності (36%) внаслідок тромбозів судин плаценти. Дані автори також дотримуються думки про ефективність профілактичного призначення ацетилсаліцилової кислоти.

Прогноз. Як і інші хронічні мієлопроліферативні захворювання, перебіг ЕТ може завершитися вторинним мієлофіброзом із мієлоїдною метаплазією селезінки, мієлодисплазією або трансформацією у гострий лейкоз. Відомостей про частоту гематологічних наслідків у нелікованих пацієнтів ми не зустріли.

1.3 Cardiovascular diseases. Risk factors and physical activity

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, with coronary heart disease (CHD) at the forefront, along with its associated conditions such as acute myocardial infarction and heart failure. Physical activity aims to improve the cardiovascular risk profile in both primary and secondary prevention. When multiple risk factors are present, the risk of a cardiovascular event is significantly increased.

Diabetes

Even in individuals with diabetes, where ubiquitous atherosclerosis leads to macro- and microangiopathy throughout the entire vascular tree, more glucose-4 transporters (GLUT-4 transporters) are transported from the endoplasmic reticulum to the cell membrane during and after physical exertion, resulting in increased glucose uptake into the cell. This process is independent of insulin and insulin receptors. Long-term improvements in glucose metabolism (HbA1c) are achieved through endurance training (-0.73%), general strength training (-0.57%), or a combination of both (-0.51%), as shown by meta-analyses of intervention studies.

In the Look-AHEAD study (n = 5,145 overweight type 2 diabetics, mean age 59 years, 60% women), patients in the intervention group achieved significant weight loss (n = 2,570, recommendation of >175 minutes of physical activity per week, dietary modification with calorie reduction to 1200-1800 kcal/day and meal replacements at the start of therapy). As waist circumference decreased, HbA1c levels, physical fitness, and all other cardiovascular risk factors improved significantly, except for LDL cholesterol levels. Despite these differences, there was no significant difference between the groups regarding the primary endpoint, cardiovascular morbidity and mortality, especially the incidence of myocardial infarction as an expression of macroangiopathy. However, the effect on microangiopathy was crucial. The risk of advanced nephropathy (GFR <30 ml/min/1.73 m² or GFR <45 ml/min/1.73 m² and albumin/creatinine ratio ≥30 mg albumin/g creatinine or GFR <60 ml/min/1.73 m² and albumin/creatinine ratio >300 mg/g) was significantly reduced by intensive lifestyle

intervention. This effect was predominantly observed when there was weight reduction, reduction in systolic blood pressure, and reduction in HbA1c levels.

Lipids

Training interventions only show moderate effects on the lipid profile. Physical activity can increase HDL cholesterol, and an effect on triglycerides is almost always observed. A recent meta-analysis of endurance training intervention studies (intensity: 65-80% VO₂max, duration: 40-50 minutes per session, frequency: 3-4 times per week, intervention duration: 26-40 weeks) confirms this, showing an 8% reduction in triglycerides ($p = 0.0004$) and a 4% increase in HDL cholesterol ($p = 0.0061$). The effect on LDL cholesterol is minimal; however, physical activity reduces subfractions of LDL particles, such as the particularly atherogenic small-dense LDL particles (sdLDL particles), and increases the size of LDL particles, which is believed to have an antiatherogenic effect. In secondary prevention after myocardial infarction, the primary focus is on consistently lowering LDL cholesterol to < 70 mg/dL, which can usually only be achieved through medication due to the limited effects of physical training. It should be noted that HDL cholesterol decreases with a low-fat diet, and simultaneous physical training can only partially compensate for this.

Arterial Hypertension

In 2015, 1.13 billion people worldwide were affected by arterial hypertension, an established cardiovascular risk factor for coronary heart disease (CHD). Optimal blood pressure control is essential for hypertensive patients with CHD and is primarily achieved through medication. Physical activity and dietary modification complement this therapy, with physical activity lowering blood pressure by improving vascular elasticity, endothelial function, sympathetic nervous system hormone status, and the renin-angiotensin system.

Training intervention studies have shown that both endurance and general strength training can lower blood pressure. In a large meta-analysis from 2013, 93 of these studies ($n = 5,223$; including normotensive, pre-hypertensive, and hypertensive patients) were summarized. On average, systolic blood pressure decreased by 4 mmHg and diastolic blood pressure decreased by 3 mmHg through endurance training. The

effect was greatest in hypertensive patients (-8 mmHg systolic). The importance of blood pressure during physical exertion should be particularly considered. In patients with CHD, blood pressure should be optimally controlled, which should be regularly monitored during exercise stress tests (ergometry).

Coronary Heart Disease (CHD)

Physical activity improves the prognosis in CHD in addition to the effects of pharmacological therapy. This effect is partially mediated through the reduction of the aforementioned risk factors and improved exercise tolerance, but the mechanisms are more diverse than previously known.

Exercise tolerance in exercise stress testing is a crucial prognostic parameter after myocardial infarction (MI):

In a prospective observational study of 12,169 male cardiac patients, with an average age of 55 years (7,096 patients with a history of MI, 3,077 patients with a history of bypass surgery, and 1,996 patients with ischemic heart disease), patients with high exercise tolerance (VO_2 peak > 22 ml/kg/min) had a 61% lower likelihood of cardiac death compared to patients with low exercise tolerance (VO_2 peak < 15 ml/kg/min) after an average follow-up of 8 years. Patients with moderate fitness (VO_2 peak 15-22 ml/kg/min) already had a 38% lower relative risk of cardiovascular mortality compared to those with severely limited exercise capacity.

Maximum exercise tolerance, measured as VO_2 peak, is also an independent predictor of cardiovascular mortality in women after myocardial infarction. In a study by Kavanagh et al., a 1 ml/kg/min increase in VO_2 peak was associated with a 10% decrease in cardiovascular mortality in women with CHD (including 2,380 with a history of MI).

Cardiac rehabilitation with structured training is essential for improving exercise tolerance after myocardial infarction, while medication therapy has little or no effect in this context. Patients who participated in a rehabilitation program had a 26% lower risk of cardiac death compared to patients without the program, according to a 2016 Cochrane meta-analysis (including 14,486 CHD patients with a history of MI, PCI, or bypass surgery) (RR 0.74; 95% CI 0.64-0.86). So that every patient benefits from

sports therapy, the program must be adapted to its capacity. In a recent study, patients with a good improvement in VO₂peak before and significantly lower mortality after rehabilitation.

The prognosis of CHD is significantly influenced by the extent of physical activity. The more active patients with CHD are, the lower the risk of overall and cardiovascular mortality. The study by Stewart et al. clearly demonstrates this "dose-response effect". 15,486 patients with stable CHD and a history of myocardial infarction, percutaneous coronary intervention (PCI), or surgical revascularization provided information on their current physical activity through questionnaires, with a mean follow-up of 3.7 years. Doubling the extent of physical activity (measured in MET-hours per week) showed a 10% reduction in overall mortality (multivariable-adjusted relative risk [RR] 0.90; 95% confidence interval [CI]: 0.87–0.93) and an 8% reduction in cardiovascular mortality (multivariable-adjusted RR 0.92; 95% CI: 0.88–0.96). Patients who were active for 10-20 MET-hours per week had a 50% lower mortality compared to inactive patients. Even further increase in activity beyond 20 MET-hours per week improved survival by an additional 20%.

Intensity: Moderate Continuous Training versus Interval Training. Improving Exercise Tolerance

The optimal intensity for improving exercise tolerance in patients with coronary heart disease (CHD) is still debated. Until about 10 years ago, only moderate-intensity continuous training (MICT) was recommended. However, according to recent studies, high-intensity interval training (HIIT) or even more intense training can be considered as an alternative for well-tolerated patients. The effects of higher intensity training appear to be superior to the established MICT. This is crucial since improved exercise tolerance is associated with better prognosis.

In a recent review, the effects of HIIT (n = 456) and MICT (n = 488) on exercise tolerance were examined. Among 953 patients in 17 randomized controlled trials (RCTs), 123 had CHD, 633 had a history of myocardial infarction (MI), 477 had undergone percutaneous coronary intervention (PCI), and 361 had undergone bypass surgery. The duration of interventions ranged from 4 weeks to 12 months, with training

frequencies ranging from ≥ 2 -5 times per week to ≥ 4 times per day. The intensity of HIIT followed the guidelines ($\geq 85\%$ VO₂ peak or $\geq 85\%$ heart rate reserve [HRR] or $\geq 90\%$ of maximum heart rate [HR]), alternating with lower intensity periods. MICT was performed at intensities of 50-75% VO₂ peak or 50-75% HRR or 50-80% of maximum heart rate. The primary endpoint of the studies was maximum oxygen consumption (VO₂ peak).

Of the 17 studies, 16 showed the superiority of HIIT (VO₂ peak SMD 0.34 ml/kg/min; 95% CI [18.20-18.66]; $p < 0.001$; $I^2 = 28\%$). The effect was dependent on the duration of the intervention, with training programs lasting less than 6 weeks showing no significant effect, and interventions lasting over 12 weeks not providing additional benefits compared to those between 7-12 weeks.

Indeed, the direct comparison in the SAINTEX study demonstrated that both MICT and HIIT significantly improved exercise tolerance in 200 patients with coronary heart disease (CHD). The intervention lasted for 12 weeks with 3 training sessions per week. In both the MICT group (target training intensity 70-75% of maximum heart rate) and the HIIT group (target: intervals of 4 minutes at 90-95% of maximum heart rate), VO₂ peak significantly increased: $+22.7 \pm 17.6\%$ in the HIIT group and $+20.3 \pm 15.3\%$ in the MICT group. There was no difference between the groups after 12 weeks or in the 1-year follow-up. This was discussed in terms of the actual achieved training heart rates converging, as the average heart rate in the MICT group exceeded the target (80% of maximum heart rate), while in the HIIT group, it was lower (average of 88% of maximum heart rate) because many patients were unable to sustain 90-95% of maximum heart rate for 4 minutes.

However, the current review by Hannan et al. is in line with previous meta-analyses, which showed that HIIT resulted in, on average, 1.5-1.8 ml/kg/min higher VO₂ peak compared to moderate continuous training. Both forms of training were considered safe in terms of cardiac events, as neither of the intervention groups experienced cardiac events leading to hospitalization. However, only 13 out of the 17 studies reported the occurrence of any incidents.

From when to be active after myocardial infarction?

Cardiac remodeling following a myocardial infarction leads to changes in the ventricle, including increased inflammation, cellular migration, and ultimately the formation of myocardial scars. Impairment of left ventricular function (EF) and an increase in end-systolic and end-diastolic volumes are associated with significantly higher mortality rates.

The temporal influence of physical training on cardiac remodeling has been relatively underexplored. A meta-analysis by Haykowsky et al. summarized the temporal effect of cardiac rehabilitation measures on remodeling in patients after a myocardial infarction. The included studies (n = 647 post-infarction patients, average age 55 years, with a moderately impaired EF of 44% on average) involved endurance training of moderate intensity, ranging from 60% to 80% of VO₂peak. The training sessions had a duration of 20-80 minutes, and the interventions lasted for 1-6 months.

The most significant anti-remodeling effects were observed when training commenced as early as 1 week after discharge in myocardial infarction patients and continued for at least 6 months. In terms of end-systolic volume (an important predictor of cardiac mortality after a myocardial infarction) and left ventricular function, the training needed to be extended by one month for every week it was initiated after the optimal time point of 1 week post-hospital discharge, to achieve the same effects.

Patients with stable coronary heart disease (CHD) are generally advised to engage in daily targeted physical training lasting 20 minutes, performed at their optimal heart rate with moderate intensity. Longer durations of 30 to 60 minutes per day are desirable. Strength training can be added twice a week to prevent muscle loss. It is important to note that beyond these recommendations, everyday physical activity should still be incorporated.

Patients with CHD and other heart diseases may initially struggle to sustain the full 20 minutes of exercise. In such cases, starting with 5 to 10 minutes of training, twice a day, can be beneficial. Patients must be made aware that training sessions of 1 to 2 times per week in cardiac groups are not sufficient. A minimum of 3 training sessions per week is recommended, exceeding the guidelines for primary prevention.

Immediately after a myocardial infarction, physical activity should be tailored to the individual's previous fitness level, disease progression, potential heart failure, and any accompanying conditions. Ideally, daily activity should start with low volume and intensity but occur multiple times throughout the day to gradually acclimate the body to exertion.

Competitive Sports in Coronary Heart Disease

Patients with coronary heart disease (CHD) who are interested in competitive sports form only a small group. These patients, for instance, want to know whether they are medically allowed to participate in competitions. If a patient wants to participate in competitions, the likelihood of cardiac events during (intense) exertion should be analyzed. This includes assessing the severity of CHD, systolic function, wall motion abnormalities with myocardial scars, arrhythmias (during exertion and at rest), and any associated symptoms. If none of these factors are present, the patient can participate in competitions. Otherwise, they should refrain from engaging in competitive sports due to the high likelihood of cardiac events.

For patients at low risk, all sports are generally permissible, and there are no sport-specific restrictions. In special cases, individual consideration is necessary, such as for ultramarathons, prolonged exertion like marathons, exertion at high altitudes, or in extreme heat that can lead to significant electrolyte imbalances or hypoxia.

Cardiac Rehabilitation and Long-Term Programs

According to guidelines, phase II of cardiac rehabilitation after a myocardial infarction should ideally start immediately after hospital discharge. Depending on the patient's preference, psychosocial aspects, local conditions, and availability, it can be done on an outpatient or inpatient basis.

The contents of cardiac rehabilitation include education (lifestyle measures, optimization of risk factors), exercise therapy, as well as psychological and psychosocial topics.

After completing outpatient or inpatient rehabilitation, patients with coronary heart disease (CHD) should participate in structured long-term programs, such as one of the over 6000 cardiac exercise groups in Germany. Outpatient cardiac exercise is

conducted under medical supervision. It requires a prescription from a physician, which needs to be approved by the responsible payer (health insurance, pension insurance) beforehand. With the Form 56, 90 training sessions can be prescribed, which must be completed within 24 months. The training consists of a combination of endurance, general strength, and coordination exercises. The groups are usually divided into a training group (capacity > 1 watt/kg body weight) and an exercise group (< 1 watt/kg body weight).

The sole activity in a cardiac exercise group, however, is not sufficient in the long term to achieve the goal of daily minimum 20-minute moderate-intensity exercise. While walking or ergometer training are most commonly performed, especially in older patients, the choice of suitable sport depends on the patient's preference, local conditions, and current fitness level. The more a patient can enthuse themselves about "their" activity, the longer they will continue to do it - and it is precisely this long-term commitment that is crucial.

1.4 Сучасні патогенетичні підходи до інтенсивної терапії гострої церебральної ішемії

Ішемічний мозковий інсульт (ІМІ) – це руйнівна неврологічна патологія, пов'язана з величезною коморбідністю і смертністю [28,29,30]. Більше половини з 18 мільйонів людей, котрі щорічно страждають від інсульту в усьому світі, матимуть постійний моторний дефіцит, що є відображенням незворотної втрати нейронів [31,32]. Мозковий інсульт (МІ) є головною причиною інвалідності, другою за поширеністю причиною деменції та третьою причиною летальності у всьому світі [29,32]. Це величезне соціальне навантаження для всіх держав, що постійно зростає, разом із збільшенням чисельності населення на планеті [33,34].

У зв'язку з пандемією коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) система надання медичної допомоги при МІ неминуче зазнала серйозних змін, таких як затримки з консультацією і зменшення кількості процедур внутрішньовенного тромболізису і механічної тромбектомії [35,36]. Дослідження, проведене японськими вченими у 2020 році, продемонструвало, що захворюваність на МІ у пацієнтів з COVID-19 становить приблизно 1,1% [37]. На сьогоднішній день з'ясовано особливості інсульту з COVID-19: більш висока частота ішемічного інсульту, порівняно з геморагічним; збільшення числа молодих пацієнтів; високі рівні D-димеру та більш високий ризик у літніх пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями, такими як гіпертонія і діабет [35]. Згідно проведених досліджень, у пацієнтів з COVID-19, венозна тромбоемболія зустрічається частіше, ніж артеріальна тромбоемболія, а МІ – значно частіше, ніж гострий коронарний синдром [35,37].

До 85% всіх МІ мають ішемічне походження, що найчастіше пов'язано із закупоркою однієї, або декількох мозкових артерій тромботичними масами, і як наслідок, зменшення мозкової перфузії [38]. Інші випадки інсультів є геморагічними, до них належить будь-який внутрішньомозковий, або субарахноїдальний крововилив.

Du Z. і соавтори (2020) висловили припущення, що інфаркт мозку є наслідком складного комплексу процесів, які викликають розвиток взаємопов'язаних гемодинамічних і метаболічних розладів, які спрацьовують разом і виникають в певній ділянці мозку [39]. Він може бути обумовлений порушенням припливу крові в судини мозку, порушенням мозкового кровотоку і утрудненим венозним відтоком.

Китайські вчені Sun P., Liu L., Liu C. et al. (2020) опублікували результати дослідження, у котрому продемонстрували, що ризик МІ виявляє чітку залежність від товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [40].

Quan W., Yang X., Li Y. et al. (2020) довели статистично вагомих взаємозв'язок між розмірами лівого передсердя та розвитком ІМІ. Спазм мозкових судин, як можливий механізм розвитку ІМІ є важливою ланкою системи ауторегуляції мозкового кровообігу у відповідь на значне підвищення системного артеріального тиску і зниження концентрації вуглекислоти в крові [41].

Залежно від патогенетичного механізму розвитку гострої фокальної ішемії мозку виділяють кілька патогенетичних варіантів ІМІ. Найбільшого поширення набула класифікація TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), в ній виділяють наступні варіанти ІМІ [42]:

– атеротромботичний – внаслідок атеросклерозу великих артерій, що призводить до їх стенозу, або оклюзії; при фрагментації атеросклеротичної бляшки, або тромбу з розвитком атеро-артеріальної емболії;

– кардіоемболічний – найбільш частими причинами емболічного МІ бувають аритмія (тріпотіння і миготіння передсердь), клапанна вада серця, інфаркт міокарда, особливо до 3 міс ;

– лакунарний – внаслідок оклюзії артерій малого калібру, їх враження найчастіше пов'язане з наявністю артеріальної гіпертензії, або цукрового діабету;

– ішемічний – асоційований з рідкісними причинами: неатеросклеротичними васкулопатіями, гіперкоагуляцією крові,

гематологічними захворюваннями, гемодинамічним механізмом розвитку фокальної ішемії мозку, розшаруванням стінки артерій ;

– ішемічний невідомого походження. До нього відносять інсульти з невстановленою етіологією, або з наявністю двох і більше можливих причин, коли неможливо поставити остаточний діагноз.

Існують різні підходи до періодизації ІМІ. З урахуванням епідеміологічних показників і сучасних уявлень про можливість застосування при ІМІ тромболітичних препаратів можна виділити наступні періоди [43]:

– найгостріший період – перші 3 доби, з них перші 4,5 години визначають, як терапевтичне вікно (можливість використання тромболітичних препаратів для системного введення); при регресі симптоматики в перші 24 годин діагностують транзиторну ішемічну атаку;

- гострий період – до 28 діб;
 - ранній відновний період – до 6 міс;
 - пізній відновний період – до 2 років;
- період залишкових явищ – після 2 років.

Використання новітніх методів нейровізуалізації дозволило вивчити вогнищеву церебральну ішемію і її еволюцію на молекулярному рівні, сприяло розробці сучасних концепцій патогенезу ІМІ [44]. Однією з них є концепція порогового ішемічного кровотоку. Поріг визначається критично низьким рівнем мозкового кровотоку (МК) і недостатнім надходженням кисню. Дослідники виділяють певну послідовність виникнення метаболічних розладів у відповідь на розвиток гострої фокальної ішемії мозку: первинна реакція виникає в разі зниження рівня МК нижче ніж 55 мл/100 г/хв та проявляється гальмуванням синтезу білка. Зниження рівня МК нижче ніж 35 мл/100 г/хв стимулює анаеробний гліколіз, нижче ніж 20 мл/100 г/хв викликає надлишкове вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів і обумовлює порушення енергетичного обміну. У разі зменшення МК нижче ніж 12–10 мл/100 г/хв виникає аноксична деполаризація клітинних мембран. Виділяють нижній ішемічний поріг (енергетичного ушкодження) з кровотоком 12–10 мл/100 г/хв, нижче якого не

синтезується АТФ, порушується функція клітинних мембран, нейрони втрачають калій, набирають кальцій, натрій і осмотичним шляхом воду. Підвищення концентрації кальцію в нейронах активізує мембранні фосфоліпази, сприяє вивільненню надтоксичних жирних кислот, а отже є ланкою багатьох процесів, які протягом 6–8 хв від початку виникнення неврологічного дефіциту призводять до руйнування і загибелі клітин мозку. В результаті незворотних змін нейронів формується вогнищевий некроз, утворюється зона інфарктного ядра [45,46,47].

Дослідження продемонстрували, що протягом перших годин після розвитку ІМІ, зону інфарктного епіцентру оточує прикордонна область з кровотоком менше ніж 20 мл/100 г/хв, нижче якого порушується синаптична передача, але енергетичний потенціал і функція іонних насосів зберігаються. Цю частину ішемізованого мозку називають "ішемічна півтінь", або "пенумбра". З клінічної точки зору значення цієї зони полягає в тому, що порушення функції нейронів в ній має зворотний характер, досягаючи 1–6 годин [48,49]. Доведено, що в енергетичному плані нейрони залежать від адекватного надходження глюкози і кисню, тому при ішемії в цитоплазмі нервових клітин ішемічної півтіні виникає локальна активація гліколізу – анаеробного розщеплення в циклі трикарбонових кислот, за рахунок якого з однієї молекули глюкози утворюється лише дві молекули АТФ разом з молочною кислотою. На сьогоднішній день встановлено, що підвищення утворення лактату та зниження рН призводить до внутрішньоклітинного і позаклітинного ацидозу. Дослідження продемонстрували, що гостра ішемія викликає надлишкову продукцію нейронами глутамату та інших збуджуючих ексайтотоксинів і надлишкове вивільнення їх з аксональних терміналей; в результаті зниження зворотного внутрішньоклітинного захоплення нейромедіаторних амінокислот виникає глутаматна ексайтотоксичність (від англ. to excite – порушувати). Вивчено, що у звичайних умовах глутамат є збудливим медіатором і міститься в багатьох нейронах мозку, які виділяють його в результаті деполяризації зовнішніх мембран. Завдяки проведеним дослідженням встановлено, що глутамат, який зазвичай зберігається всередині синаптичних терміналів, переходить у

позаклітинний простір при дефіциті–енергетичному стані, що в результаті призводить до відкриття кальцієвих каналів, пов'язаних з рецепторами N-метил-D-аспартату (NMDA) та рецепторами α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) [45,50].

Патофізіологами встановлено, що енергетично залежні функції клітинних мембран, що підтримують іонний гомеостаз, прогресивно знижується; іони кальцію виходять з клітин у позаклітинний простір, іони натрію і вода входять в клітини, що призводить до цитоплазматичного набряку. Досліджено, що іони кальцію також переміщуються в клітину, де викликають дифункцію мітохондрій і, внаслідок цього, втрату клітинного й іонного гомеостазу (мембранну недостатність). Підвищення внутрішньоклітинного вмісту кальцію обумовлює активацію АТФ-кінази, активацію кальцій-залежних протеаз, фосфоліпаз, порушення фосфорилування білків [45, 51].

Дослідження продемонстрували, що надмірне накопичення в клітинах іонів кальцію і різке посилення окисного процесу викликає синтез оксиду азоту, а порушення балансу між продукцією активних форм кисню (АФК) і здатністю системи антиоксидантного захисту їх елімінувати призводить до розвитку оксидативного стресу. В 2020 році В. Menon, К. Ramalingam, Р. Kumar провели дослідження ролі оксидативного стресу при ІМІ, порівнявши рівні малонового диальдегіду (МДА) 100 хворих з ІМІ і 100 здорових осіб контрольної групи спостереження [52]. МДА був істотно вище у пацієнтів з ІМІ ($7,11 \pm 1,67$), ніж в контролі ($1,64 \pm 0,82$; $p = 0,001$). Доведено, що вироблення АФК стимулюють ішемічні клітини продукувати запальні цитокіни і хемокіни, які збільшують кількість молекул адгезії і викликають рекрутмент периферичних лейкоцитів.

Науковий інтерес представляють результати дослідження D.F. Alfieri, M.F. Lehmann, T. Flauzino et al. (2020), котрі продемонстрували роль цілої низки прозапальних (лейкоцити, СРБ, інтерлейкін-6), окислювальних (гідроксиперекиси ліпідів) та нітрозативних (метаболіти оксиду азоту) біомаркерів стресу, як предикторів важкості перебігу ІМІ [53]. Залучені запальні клітини вивільняють більше цитокінів, матриксних металопротеїназ (ММП),

оксида азоту і більше АФК. ММП викликають порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), активацію мікроглії і рекрутування периферичних запальних клітин.

В 2020 році Y. He, Q. Yang, H. Liu et al. опублікували результати дослідження 341 пацієнта, в котрому продемонстрували, що раннє неврологічне погіршення, що достатньо часто визначається після тромболітичної терапії у хворих з ІМІ (в даному дослідженні - 19,06%), істотно пов'язане з рівнями МДА, супероксиддисмутази, ММР-9, оклюдину й аквапорину-4, визначеними через 24 годин після тромболізу. Дані маркери, на думку багатьох науковців, є предикторами ускладнень реоклюзійної терапії, свідчать про активацію процесів окисного стресу, котрий викликає ушкодження ГЕБ при ІМІ [54].

Проведеними на сьогоднішній день дослідженнями встановлено, що наступними етапами "ішемічного каскаду" є експресія генів, поява "віддалених наслідків" ішемії у вигляді реакції місцевого запалення, мікроваскулярних порушень, пошкодження ГЕБ і розвиток некрозу нейронів. Істотний інтерес представляють результати дослідження J. Butler, P. Heidari, S. Vlayney et al. (2020), в котрому за допомогою МРТ-візуалізації, визначався відсоток пошкодження ГЕБ при ІМІ. У 58% обстежуваних руйнування ГЕБ не перевищувало 20% поріг. На їх думку можна подовжити тривалість терапевтичного вікна для проведення тромболітичної терапії, понад 4,5 години, виділивши хворих з мінімальним ризиком геморагічних ускладнень (порушення ГЕБ до 20%) [55].

На основі проведеного огляду наукових досліджень, можна виділити основні патогенетичні механізми, що беруть участь у пошкодженні тканин при ІМІ:

– **неспроможність мітохондрій** призводить до виснаження запасів клітинної енергії: це спричиняє подальше енергетичне виснаження і може спричинити загибель клітин внаслідок апоптозу. Ішемія також спричиняє втрату калію та АТФ, які є важливими для обміну енергією. Більшість ІМІ зазвичай не викликають повного припинення кровопостачання, проте навіть часткової оклюзії протягом тривалого періоду достатньо для руйнівної дії через порушення

градієнту іонів та побічних продуктів (молочна кислота, іони водню), анаеробного метаболізму [45].

– **втрата функції мембранного іонного насоса** та шкідливі наслідки цього: ішемія, що призводить до неадекватності енергопостачання на клітинному рівні призводить до порушення функціонування іонного градієнта, що призводить до втрати калію в обмін на іони натрію, хлориду та кальцію. Це супроводжується притоком води та швидкого набряку нейронів і глії (цитотоксичний набряк) [56].

– **вивільнення збудливих нейромедіаторів.** Ішемічний каскад стимулює вивільнення збудливих нейромедіаторів у мозку, а саме глутамату і аспартату. Глутамат життєво важливий для пластичності нейронів; проте надмірне вивільнення у ішемічні ділянки опосередковує ексайтотоксичну синаптичну передачу шляхом активації NMDA-, AMPA-, або каїнітових рецепторів, що збільшує надходження іонів натрію та кальцію. Це катастрофічно впливає на нейрональну мембрану через: використання вже виснажених запасів АТФ у підтримці балансу кальцію; та спричинення невпорядкованої активації широкого спектру ферментних систем (протеази, ліпази та нуклеази). Ці ферменти та їх продукти метаболізму, такі як АФК, пошкоджують клітинні мембрани, генетичний матеріал та структурні білки в нейронах, зрештою, призводять до загибелі клітин [45].

– **утворення вільних радикалів кисню та інших активних форм кисню:** вони взаємодіють і пошкоджують клітинні та позаклітинні елементи, з яких особливо важливий судинний ендотелій. Ушкоджуючий вплив вільних радикалів може реалізуватись за допомогою окислювально-відновного сигналу, з подальшою ініціацією апоптичного шляху [53].

– **апоптоз:** на відміну від некрозу, що спричиняє загибель клітини в ішемічному ядрі, апоптоз відбувається в периферичних нейронах. Ішемічне пошкодження викликає ранню реакцію на експресію генів Bcl-2 та p53, з подальшим вивільненням проапоптотичних молекул, таких як цитохром С та індукуючий апоптоз фактор мітохондрій. Це призводить до активації каспаз та інших генів, які потенціюють загибель клітин. Каспазний шлях може бути

активований зовнішнім (залежним від рецептора апоптозу) і внутрішнім (незалежним від рецепторів апоптозу, мітохондріальним) шляхами [57].

Багато науковців на сьогоднішній день присвячують свої дослідження вивченню природніх нейропротекторних механізмів, ініційованих розвитком церебральної ішемії, як захист проти апоптичної та некротичної загибелі клітин. До них належать:

– **сімейство генів Bcl-2:** включає антиапоптотичні та проапоптотичні молекули. Антиапоптотичні члени пригнічують вивільнення секвестрованих білків; а також можуть модулювати потоки кальцію та каспазну активацію в ендоплазматичному ретикулумі та інгібування активної форми Вах в мітохондріях [45].

– **білок теплового шоку 70 (HSP70):** HSP 70 є одним із найперших, що вивільняється після ішемічної оклюзії. Його мРНК експресується протягом 1–2 годин ішемії, з подальшою дерегуляцією через 1-2 дні. У тваринних моделях індуктор HSP70, геранілацетон, продемонстрував ефективність у обмеженні обсягу інфаркту. Він також викликає збільшення експресії Bcl-2 та інгібування активації моноцитів / макрофагів . Y. Jiang, R. He, Y. Shi et al. (2020) довели, що екзосоми плазми можуть забезпечувати захист від ішемічного реперфузійного пошкодження шляхом регуляції HSP70, що сприяє зменшенню окислювального стресу та запобігає пошкодженню мітохондрій [58].

– **білок Prion (PrPc):** мРНК PrPc регулюється під час гіпоксії і інгібує Вах-індуковану клітинну смерть у нейронах. Дослідження продемонстрували, що делеція PrPc призводить до зниження постішемічного фосфорилування, посиленої активації каспази-3, з потенціюванням ішемічного нейронального пошкодження у тварин [57].

– **нейротрофін-3 (NT-3):** нейротрофіни є факторами росту, особливо важливими для виживання та підтримки нейронів після ішемії головного мозку . Дослідження на тваринних моделях продемонстрували, що змінена експресія NT-3 після ішемії може бути частиною фізіологічної нейропротекторної реакції після ексайтотоксичного пошкодження. Вчені встановили, що безперервне лікування

низькими дозами NT-3 захищає від нейрональної втрати при легкій гіпоксичній травмі головного мозку у новонароджених. Імовірно, це дозволяє припускати, NT-3 може мати певну терапевтичну користь при ІМІ. Результати дослідження, проведеного D.A. Duricki, S. Drndarski, M. Bernanos (2019) демонструють, що периферична інфузія NT-3 покращує сенсомоторну функцію після ІМІ [59].

– **гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор (G-CSF):** низка досліджень розкрили нейропротекторний потенціал потужного гемопоетичного фактора G-CSF у моделі ІМІ. Результати дослідження J. Modi, J. Menzie-Suderam, H. Xu et al. (2020) продемонстрували, що G-CSF чинить нейропротекторний вплив при ІМІ за рахунок зменшення мітохондріального стресу і підтримки клітинного гомеостазу за рахунок зниження проапоптичних- і збільшення антиапоптичних білків [60].

– **інтерлейкін-10:** експресія гена ІЛ-10 підвищена при більшості захворювань центральної нервової системи та допомагає виживанню нейронів і гліальних клітин, блокуючи ефекти прозапальних цитокінів і сприяючи експресії сигналів виживання клітин. Дослідження продемонстрували, що після церебральної ішемічної атаки ІЛ-10 може виконувати нейропротекторну роль. Це також підтверджує той факт, при гострих МІ у хворих визначається значне зниження рівня ІЛ-10 у сироватці крові, що свідчить про зниження протизапальних реакцій. Значний інтерес представляють результати метааналізу K. Lv, Y. Yang (2020), котрі демонструють статистичну залежність індивідуальної схильності до розвитку ІМІ від поліморфізму гену ІЛ-10 rs1800896 [61].

Знання патофізіологічних механізмів розвитку ІМІ вкрай важливе для того, щоб відновити тканини мозку, що зазнали ішемічного пошкодження. Нейропротекторні препарати, які знешкоджують активні форми кисню, інгібують ексайтотоксичні нейромедіатори, впливають на апоптоз та інші цереброушкоджуючі процеси, або потенціюють власні механізми відновлення після ішемічного ушкодження, можуть допомогти у досягненні цієї мети.

Проведене дослідження направлене на оцінку впливу досліджувальних комбінацій нейропротекторів на біохімічні показники нейродеструкції та нейрогліопроліферації за експериментального ішемічного інсульту

За показником летальності було відібрано чотири нейропротекторних комплекси(НПК):

НПК №1 (нейротропин + гліятон + ксаврон),

НПК №2 (нейротропин + гліятон + ксаврон + цитиколін),

НПК №3 (нейротропин + церебролізин) та

НПК №4 (цитиколін + гліятон).

Тому, в подальшому було оцінено вплив цих чотирьох комбінацій нейропротекторних засобів на біохімічні показники нейродеструкції та нейрогліопроліферації в сироватці крові щурів за експериментального ішемічного інсульту.

Активність нейродеструкції оцінювали на основі вивчення сироваткового рівня нейронспецифічної енолази (NSE) на різних термінах після моделювання ішемічного інсульту (рис. 1), а також на тлі застосованої терапії (табл. 1).

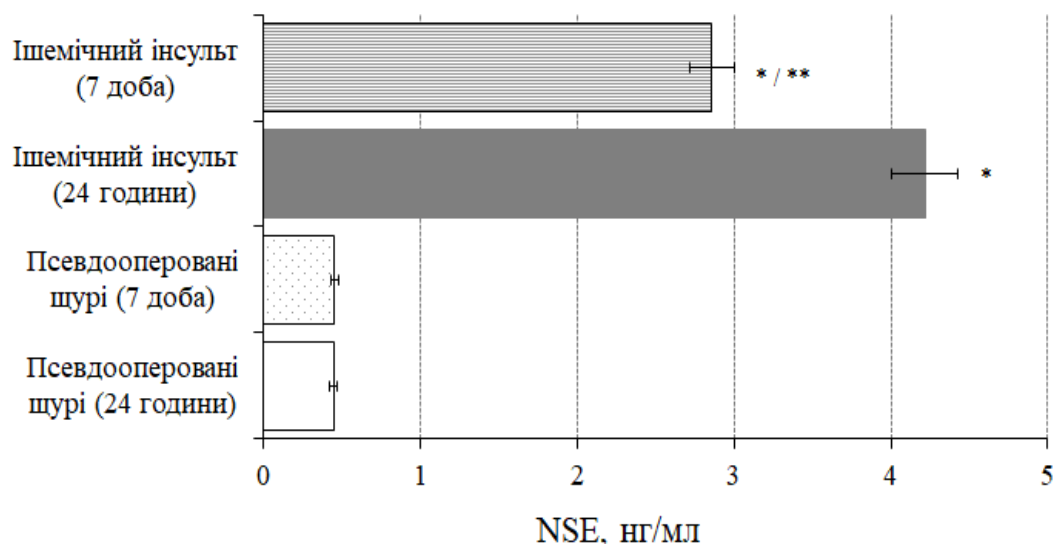


Рисунок 1. Динаміка рівня NSE в сироватці крові щурів на тлі ішемічного інсульту (n=7; M±m).

Примітки: * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи псевдооперованих щурів; ** - достовірність відмінностей (p<0,05) між тваринами з ішемічним інсультом на різних термінах дослідження.

Таблиця 1

Вплив різних комбінацій нейропротекторів на сироватковий рівень NSE у щурів за умов ішемічного інсульту (n=7; M±m)

Групи тварин		NSE, нг/мл	
		Термін дослідження	
		24 години	7 доба
1	Псевдооперовані тварини	0,450±0,028	0,458±0,030
2	Ішемічний інсульт + 0,9 % NaCl (контрольна патологія)	4,22±0,19*	2,86±0,17*§
3	Ішемічний інсульт + НПК №1	2,26±0,13*#	1,34±0,08*#§
4	Ішемічний інсульт + НПК №2	2,07±0,11*#	1,19±0,09*#§
5	Ішемічний інсульт + НПК №3	3,20±0,17*#&	2,37±0,14*#&§
6	Ішемічний інсульт + НПК №4	3,05±0,15*#&	2,15±0,11*#&§

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідної групи псевдооперованих тварин;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією;
3. & - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідної групи тварин з ішемічним інсультом, які отримували НПК №1
4. § - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між різними термінами дослідження в межах групи

Виявилось, що у псевдооперованих тварин рівні NSE в сироватці крові через 24 години та на 7 добу експерименту були низькими і вірогідно не відрізнялись між собою. Так, у псевдооперованих тварин через добу після початку експерименту сироватковий вміст NSE коливався в межах 0,371-0,531 нг/мл (P_5 - P_{95}), а на 7 добу – 0,343-0,531 нг/мл (P_5 - P_{95}).

За експериментального ішемічного інсульту реєструвалось вірогідне зростання вмісту NSE в сироватці крові. Так, через добу після моделювання інсульту сироватковий вміст NSE за середнім показником зростав в 9,4 рази ($p < 0,001$), порівняно з відповідною групою псевдооперованих тварин. За цих умов показник медіани сироваткового рівня NSE становив 4,21 нг/мл, а інтерквартильний інтервал (P_{25} - P_{75}) – 3,91-4,51 нг/мл. Станом на 7 добу після ішемічного інсульту зростання NSE в сироватці крові було вірогідно меншим (6,2 рази, $p < 0,001$): показник медіани становив 4,21 нг/мл, а інтерквартильний інтервал (P_{25} - P_{75}) – 3,91-4,51 нг/мл.

Застосовані комбінації нейропротекторів з різною ефективністю зменшували нейродеструкцію на тлі ішемічного інсульту (табл. 1). За умов використання комбінації НПК №1 сироватковий вміст NSE був достовірно меншим на 46,5 % (через 24 години) та 53,2 % (станом на 7 добу) порівняно з відповідними показниками у тварин з контрольною патологією. У групі тварин, які отримували комбінацію НПК №2, вміст NSE у сироватці крові був вірогідно меншим на 50,9 % (через 24 години) та 58,4 % (станом на 7 добу) відносно відповідної групи тварин без лікування. Використання комбінацій нейропротекторів НПК №3 та НПК №4 показало найменшу здатність зменшувати нейродеструкцію у тварин на тлі ішемічного інсульту. Так, в групі тварин «Ішемічний інсульт + НПК №3» через 24 години після моделювання інсульту сироватковий вміст NSE був достовірно меншим на 24,2 % ($p < 0,05$), а станом на 7 добу – на 17,1 % ($p < 0,05$) відносно показників нелікованих тварин. За використання НПК №4 протягом 1 доби та 6 діб після моделювання інсульту показник рівня NSE в сироватці крові був вірогідно меншим відповідно на 27,7 та 24,8 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контрольної патології.

Наступним кроком було проведення порівняльної оцінки нейроцитопротективної дії (за відносною динамікою сироваткового рівня NSE станом через 24 год після моделювання інсульту, коли активність нейродеструкції максимальна) чотирьох досліджуваних комбінацій нейропротекторів за експериментального ішемічного інсульту (рис. 2). Встановлено, що за ішемічного інсульту найбільшу цитопротекторну активність виявляла комбінація НПК №2, їй дещо поступалась комбінація НПК №1. Найменша нейропротекторна активність була зафіксована у комбінацій НПК №3 та №4 – за здатністю зменшувати сироватковий рівень NSE на тлі ішемічного інсульту ці комбінації нейропротекторів в 1,4-1,5 рази ($p < 0,05$) поступались комбінаціям НПК №1 та №2.

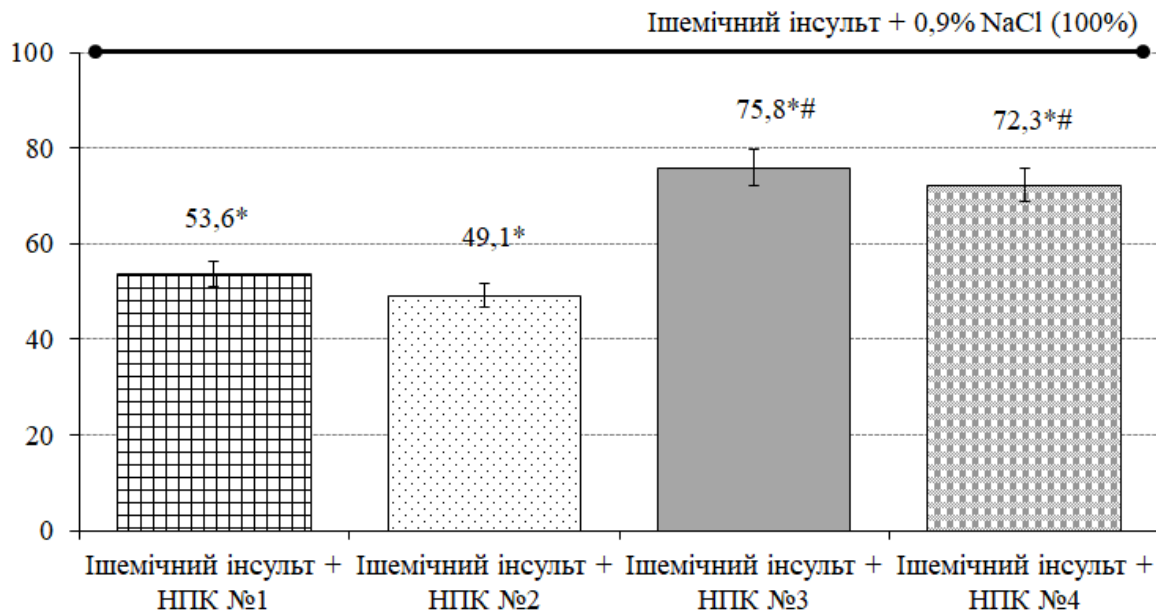


Рисунок 2. Відносна динаміка рівня NSE в сироватці крові у щурів на тлі ішемічного інсульту під впливом різних комбінацій нейротропних засобів станом через 24 години (n=7; M±m).

Примітки: * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно тварин з контрольною патологією; # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно тварин з ішемічним інсультом, які отримували НПК №1; 100% - рівень показника в групі «Ішемічний інсульт + 0,9% NaCl» (контрольна патологія).

В подальшому було оцінено зміни вмісту білка S100 в сироватці крові щурів за ішемічного інсульту (рис. 3). Встановлено, що у псевдооперованих тварин сироваткові рівні білка S100 через добу та 6 діб експерименту були низькими та статистично достовірно не відрізнялись між собою: станом на 2 добу сироватковий вміст білка S100 знаходився у діапазоні 0,531-0,743 нг/мл (P₅-P₉₅), а станом на 7 добу – 0,577-0,712 нг/мл (P₅-P₉₅).

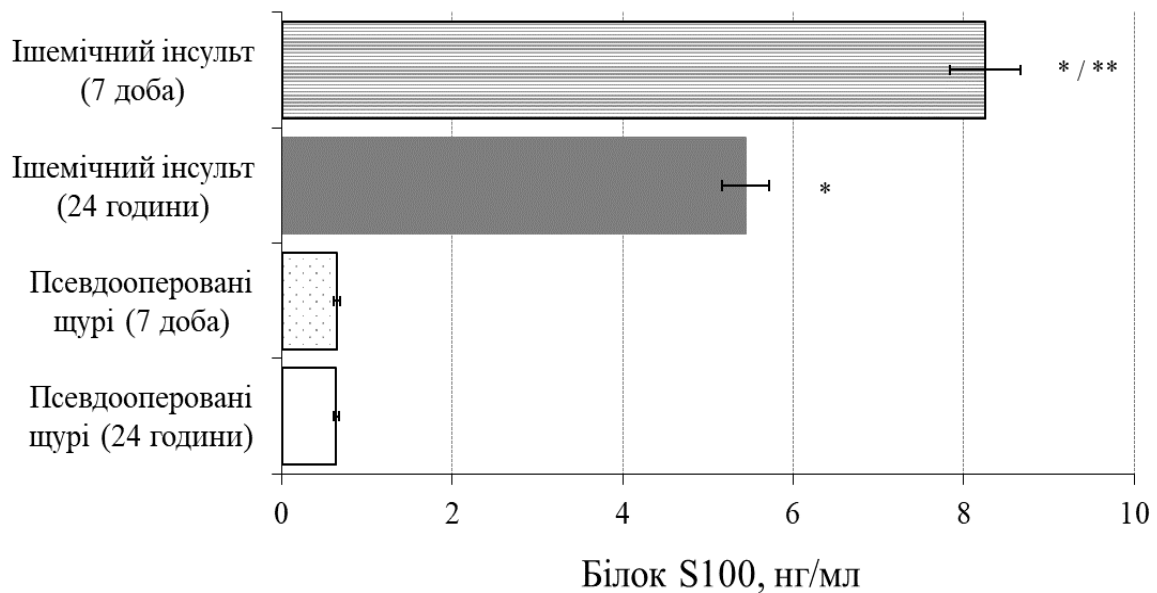


Рисунок 3. Динаміка рівня білка S100 в сироватці крові щурів на тлі ішемічного інсульту (n=7; M±m).

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідної групи псевдооперованих щурів; ** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між тваринами з ішемічним інсультом на різних термінах дослідження.

Моделювання ішемічного інсульту у щурів супроводжувалось вірогідним зростанням рівня білка S100 в сироватці крові вже через 24 години після початку експерименту, що є свідченням нейродеструкції, та продовжувало збільшуватись до 7 доби внаслідок активації процесів нейрогліопроліферації. Станом на 2 добу експерименту середній показник сироваткового вмісту білка S100 зростав в 8,6 рази ($p < 0,001$), порівняно з відповідною групою псевдооперованих тварин. За цих умов показник медіани сироваткового рівня білка S100 становив 5,25 нг/мл, а інтерквартильний інтервал ($P_{25}-P_{75}$) – 4,97-5,89 нг/мл. Станом на 7 добу після ішемічного інсульту вміст білка S100 в сироватці крові був вірогідно більшим в 1,5 рази порівняно з попереднім терміном дослідження: показник медіани становив 8,09 нг/мл, а інтерквартильний інтервал ($P_{25}-P_{75}$) – 7,99-8,64 нг/мл.

Використання досліджуваних комбінацій нейропротекторів спричиняло зменшення нейродеструкції на ранніх етапах, а також зниження активності нейрогліопроліферації на більш пізніх етапах після моделювання ішемічного

інсульту у щурів, однак їх ефективність залежала від обраної комбінації (табл. 2). Застосування щурам на тлі ішемічного інсульту комбінації НПК №1 спричиняло достовірне зменшення сироваткового вмісту білка S100 на 46,5 % (через 24 години) та 53,2 % (станом на 7 добу) порівняно з відповідними показниками у тварин з контрольною патологією. У групі тварин, які отримували комбінацію НПК №2, вміст білка S100 у сироватці крові був статистично достовірно меншим на 40,3 % (через 24 години) та 38,9 % (станом на 7 добу) відносно відповідної групи тварин без лікування.

Таблиця 2

Вплив різних комбінацій нейропротекторів на сироватковий рівень білка S100 у щурів за умов ішемічного інсульту (n=7; M±m)

Групи тварин		Білок S100, нг/мл	
		Термін дослідження	
		24 години	7 доба
1	Псевдооперовані тварини	0,636±0,033	0,644±0,020
2	Ішемічний інсульт + 0,9 % NaCl (контрольна патологія)	5,44±0,22*	8,25±0,29*§
3	Ішемічний інсульт + НПК №1	3,25±0,15*#	5,04±0,23*#§
4	Ішемічний інсульт + НПК №2	2,98±0,16*#	4,69±0,26*#§
5	Ішемічний інсульт + НПК №3	4,78±0,19*#&	7,04±0,23*#&§
6	Ішемічний інсульт + НПК №4	4,27±0,21*#&	6,61±0,25*#&§

Примітки:

- * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи псевдооперованих тварин;
- # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією;
- & - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи тварин з ішемічним інсультом, які отримували НПК №1
- § - достовірність відмінностей (p<0,05) між різними термінами дослідження в межах групи.

За умов застосування тваринам комбінацій цитопротекторів НПК №3 та НПК №4 активність нейродеструкції та нейрогліопрولیферації були вищими ніж за використання комбінацій НПК №1 та НПК №2. У групі тварин «Ішемічний інсульт + НПК №3» через 24 години після моделювання ішемічного інсульту сироватковий вміст білка S100 був достовірно меншим на 12,1 % (p<0,05), а

станом на 7 добу – на 14,7 % ($p < 0,05$) відносно показників у нелікованих тварин. У тварин групи «Ішемічний інсульт + НПК №4» через 1 добу та 6 діб після моделювання ішемічного інсульту показник рівня білка S100 в сироватці крові був вірогідно меншим відповідно на 21,5 та 31,2 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контрольної патології.

В подальшому був проведений аналіз відносної динаміки рівня білка S100 в сироватці крові у щурів на тлі ішемічного інсульту під впливом різних комбінацій нейротропних засобів станом на 7 добу, коли активність нейрогліопроліферативних процесів є високою (рис. 4).

Виявилось, що комбінація НПК №3 виявляє найменший вплив на активність нейрогліопроліферації за ішемічного інсульту. Використання комбінації НПК №4 виявляє більш потужний інгібуючий вплив на нейрогліопроліферацію порівняно з комбінацією НПК №3. Найбільш ефективними комбінаціями щодо здатності стримувати гіперактивацію процесів нейрогліопроліферації зафіксовано у комбінацій НПК №1 та НПК №2, які за вказаним ефектом у 1,3-1,5 рази ($p < 0,05$) перевершували комбінації нейропротекторів НПК №3 та №4.

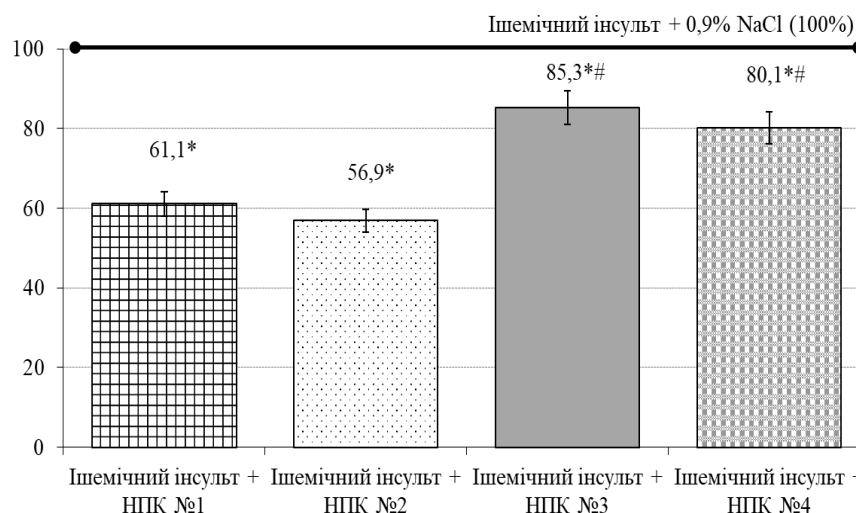


Рисунок 4. Відносна динаміка рівня білка S100 в сироватці крові у щурів на тлі ішемічного інсульту під впливом різних комбінацій нейротропних засобів станом на 7 добу (n=7; M±m).

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно тварин з контрольною патологією; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно тварин з ішемічним інсультом, які отримували НПК №1; 100% - рівень показника в групі «Ішемічний інсульт + 0,9% NaCl» (контрольна патологія).

Таким чином, проведене скринінгове дослідження нейроцитопротекторних властивостей чотирьох різних комбінацій нейропротекторів при експериментальному ішемічному враженні головного мозку за динамікою сироваткових рівнів біохімічних маркерів нейродеструкції та нейрогліопроліферації (NSE та білка S100) в гострому періоді дозволило виявити найбільш ефективні комбінації.

Було показано, що за нейропротекторною активністю, а саме за ступенем зниження вмісту NSE та білка S100 в сироватці крові на тлі експериментального ішемічного інсульту у щурів досліджувані комбінації нейропротекторних засобів можна розташувати наступним чином:

$$\text{НПК №2} \geq \text{НПК №1} > \text{НПК №4} \geq \text{НПК №3}.$$

SECTION 2. DENTISTRY

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.3.2.1

2.1 Assessment of the clinical condition of the oral cavity before choosing the method of adhesive splinting of movable teeth

According to WHO experts, the prevalence of periodontal tissue diseases reaches 98%. Among the most common dental diseases, periodontitis is one of the most common. Therefore, the tendency to progress, its diverse effects on the body, as well as frequent relapses make this pathological condition one of the most pressing problems of modern dentistry [62, 63]. Local factors play an important role in the occurrence of periodontal tissue diseases, such as: abnormal attachment of the frenulum of the lips, tongue, shallow anterodorsum of the oral cavity, abnormalities of the bite and individual teeth, traumatic occlusion, incorrect orthopedic appliances, etc. [64, 65, 66]. These factors lead to impaired blood circulation in periodontal tissues, functional overload of teeth, their pathological mobility, and eventually their premature loss [67]. As the authors point out [68, 69, 70], abnormalities in the position of the teeth are accompanied by functional traumatic overload of periodontal tissues, which makes it difficult or even impossible to carry out effective orthopedic treatment without first correcting dentoalveolar anomalies.

In addition, crowding of teeth makes it difficult for patients to clean them properly, which contributes to the formation of biofilm and tartar, which lead to inflammation and destruction of the periodontal tissues [71, 72, 73]. Therefore, the choice of treatment method depends on the pathology detected during the examination [74, 75]. At the same time, such pathology can be prevented or a positive result can be obtained with its complex treatment only through rational modern and timely orthodontic treatment [76, 77].

The analysis of the state of the oral tissues for the choice of the method of adhesive splinting of the anterior teeth was carried out. the state of the oral tissues for the choice of the method of invasive adhesive splinting of the anterior teeth with the

placement of the reinforcing element orally or vestibular, depending on the type of bite and the inclination of the abutment teeth.

To achieve this goal, 81 patients who applied for preventive examination and rehabilitation in the period from 2017 to 2021, aged 35 to 45 years, male and female, who were diagnosed with periodontitis of varying severity, were examined and treated. The following criteria were taken into account when forming patient groups: type of occlusion, absence of foci of chronic infection in the body, multiple lesions of hard dental tissues, and depth of periodontal pocket. Patients with burdened somatic pathology and severe destructive forms of periodontitis were excluded from the study. Stabilization of the dentition with splints based on reinforcing and adhesive technology was the final stage of the complex treatment of periodontal tissue diseases, which included normalization of oral hygiene, treatment and observation by a periodontist, as well as therapeutic and surgical measures.

The clinical study was conducted according to generally accepted methods. During the examination of patients, the teeth and dentition were examined, the type of occlusion, dental formula, abnormalities in the position of individual teeth, the presence of dental-alveolar deformities, increased tooth abrasion, wedge-shaped defects, and hard tissue defects were determined, the nature of the closure of the dentition (occlusion), assessment of occlusal contacts, determination of the type of alveolar bone resorption, attachment and severity of the frenulum of the lips and tongue, buccoalveolar folds, and the depth of the anteroinfraoral cavity. Patient examination data were recorded in the developed dental patient examination card and recorded in the medical record of the dental patient, form No. 043/y.

The study was conducted in compliance with the basic principles of the Good Clinical Practice Guidelines (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), the World Medical Association's Declaration of Helsinki for the Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects (1964-2000) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine (1964-2000) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine No.

281 of November 1, 2000, approved by the Bioethics Committee of Bukovinian State Medical University (Protocol No. 25 of November 13, 2019).

The obtained data were statistically processed using descriptive statistic methods involving Microsoft Office Excel 2010 spreadsheet. As quantitative indicators, we calculated sample mean, standard deviation, and mean error. In case of normal distribution of quantitative indicators, we used Student's t-test for their comparison. The difference between the analyzed indicators was considered statistically significant at a significance level of 0.05 (error probability 5% ($p < 0.05$)).

Based on the clinical examination of 81 patients at the stage of preparation for splinting of the anterior group of teeth, the following was found. The main complaints were: bleeding gums, pain or discomfort in the gums, bad breath, varying degrees of pathological tooth mobility, tooth displacement, and hypersensitivity. Thus, among the examined patients, 67 (82.7 %) complained of gum bleeding during brushing, 25 (30.8 %) - while eating, 65 (80.2 %) - of tooth mobility, 33 (40.7%) - of bad breath, 17 (20.9 %) - pain or discomfort in the gums, 14 (17.2 %) - fan-shaped teeth separation, 11 (13.5 %) - tooth displacement, nine (11.1 %) people - varying degrees of tooth hyperesthesia.

The survey found that 31 subjects (38.2 %) had sought help from a periodontist, 28 people (34.5%) believed that they had been ill for more than 10 years, and 22 (27.1 %) - for no more than 5 years. In 50 (61.7 %) of the subjects, previous treatment consisted of professional oral hygiene and topical therapy in the form of drug applications, in 12 (14.8 %) people - physiotherapy. All patients who had previously undergone treatment by a periodontist considered it successful, and the duration of its effectiveness in terms of the absence of gum bleeding, discomfort, and bad breath ranged from 6 months to 12 months.

Among those surveyed, there were no people with harmful occupational factors or bad habits, 34 (41.9 %) smoked cigarettes. When patients were interviewed about their personal oral hygiene, it was found that 17 (20.9 %) people brush their teeth 2 times a day, 24 (29.6 %) - once a day, and 13 (16.0 %) - brush their teeth irregularly

(several times a week). The majority of respondents used only a toothbrush and toothpaste, six (7.40 %) used dental floss and floss, and eight (9.87 %) used only rinses.

When examining the anterodorsum of the oral cavity (Fig. 1), a short massive frenulum of the upper lip was found in eight (9.81 %) patients, the lower lip - in nine (11.1 %), and the tongue - in five (6.17 %).



Figure 1. Patient K., 41 years old. Shallow vestibule of the oral cavity.

The presence of massive cords was detected in 16 (19.7 %) patients. 11 (13.5 %) people had previously been operated on for abnormalities of the attachment of the frenulum of the lips and tongue. Thus, pathology of the attachment of the transitional fold was detected in 46.7 % of patients, i.e. almost half of the examined (Table 1).

Table I:

Pathological conditions that interfere with splinting

Pathological state	n - 81	
	%	abs.
Traumatic occlusion %	95,74	78
Anomalies in the location of individual teeth %	73,52	59
Pathology of the vestibule of the oral cavity %	46,71	37
Massive traction %	19,75	16
Short frenulum of the lower lip %	11,13	9
Short frenulum of the upper lip %	9,81	8
Short frenulum of the tongue %	6,17	5

During the examination of the gingival margin, congestive hyperemia of the free and attached parts of the gingiva was noted, the interdental gingival papillae were loose, swollen, and bled during probing. Edema and hyperemia were detected in 37 (45.6 %) patients, and hyperemia with congestion in 18 (22.2 %) patients. Retraction

of the gingival margin up to 4 mm was detected in 21 (25.9%) patients in the anterior group of teeth of the lower jaw, in nine (11.1 %) - in the anterior group of teeth of the upper jaw. Gingival recession of Miller grades 1 and 2 (Fig. 2) was determined in four patients (4.98 %), mild recession - in seven (8.64 %) patients, with two cases (2.46 %) teeth being removed from the palatal position, and seven cases (8.64 %) being vestibular.



Figure. 2. Patient T., 20 years old, Miller class II gingival recession in the area of the 4th tooth (on the background of traumatic occlusion).

Tooth mobility of the I-II degree was detected in 35 (71.4 %) patients, in 14 (28.6 %) patients it corresponded to the II-III degree, and periodontal pockets with a depth of more than 5 mm were determined without purulent discharge from periodontal pockets. Gingival bleeding during probing was detected in all (100 %) of the subjects.

The examination revealed that all patients (100 %) needed professional oral hygiene. Thus, in 28 (34.5 %) of the examined patients, mineralized supragingival plaque was detected, in 22 (27.1 %) - mineralized subgingival plaque, in 21 (25.9 %) - soft plaque, in ten (12.4 %) - pigmented plaque.

When assessing the state of occlusion in 42 (54.2 %) patients, various forms of occlusion disorders were detected: in 21 (25.9 %) patients - deep bite, in 16 (19.7 %) - distal bite, in five (6.17 %) - mesial bite, in two (2.46 %) - crossbite (Fig. 3).



Figure. 3. Patient R., 37 years old. Progenitorial ratio of the jaws (mesial).

Abnormalities of the position of individual teeth were found in 53 (65.4 %) patients, three teeth in 23 (28.3 %), diastema in 13 (15.9 %), crowding of the teeth of the lower jaw in 12 (14.8 %), fan-shaped separation of the teeth of the upper jaw in seven (8.65 %). Traumatic occlusion was detected in 77 (95.7 %) of the subjects (Figs. 4, 5, 6).



Figure. 4. Patient B., 45 years old. Prognathic jaw relationship (distal). Trims between the lateral incisors of the maxilla. Fan-shaped tooth discrepancy. Soft dental plaque.



Figure. 5. Anomalies in the position of the lateral incisors of the upper jaw.



Figure. 6. Crowding of the front teeth of the lower jaw

During the examination of the dentition, wedge-shaped (abfraction) defects were detected in 56 (69.3 %) patients, carious lesions in eight (9.87 %), and pathological abrasion in six (7.40 %). Surgical rehabilitation of the oral cavity was required in 17 patients (20.9 %), prosthetics - in 23 (28.3 %), in 15 (18.5 %) of the examined patient's lateral defects of the dentition were replaced with fixed bridges with bilateral support, in eight (9.87 %) - with partial removable lamellar and arch prostheses.

Thus, among the complaints of the examined patients we can note Bleeding gums while brushing teeth in 67 (82.7%), tooth mobility of varying degrees in 65 (80.2%), bad breath in 33 (40.7%), bleeding while eating in 25 (30, 8 %), pain or discomfort in the gums in 17 (20.9 %), fan-shaped teeth in 14 (17.2 %), tooth displacement in 11 (13.5 %) and tooth hyperesthesia in nine (11.1 %) patients.

During the examination of the gingival margin, congestive hyperemia of the free and attached parts of the gingiva was noted, the interdental gingival papillae were loose, swollen, and bled during probing. Edema and hyperemia were detected in 37 (45.6 %) patients, and hyperemia with congestion in 18 (22.2 %) patients. Retraction of the gingival margin up to 4 mm was detected in 21 (25.9%) patients in the anterior group of teeth of the lower jaw, in nine (11.1 %) - in the anterior group of teeth of the upper jaw. Gingival recession of Miller grades 1 and 2 was determined in four patients (4.98 %), mild recession - in seven (8.64 %) patients, with two cases (2.46 %) teeth being removed from the palatal position, and seven cases (8.64 %) being vestibular.

All patients who had previously undergone treatment by a periodontist considered it successful, and the duration of its effectiveness in terms of the absence of gum bleeding, discomfort, and bad breath ranged from 6 months to 12 months.

Gingival bleeding during probing was detected in all (100 %) of the subjects. In 35 (71.4%) patients, tooth mobility of the I-II degree was detected, in 14 (28.6%) patients it corresponded to the II-III-degree, periodontal pockets with a depth of more than 5 mm were determined without purulent discharge from periodontal pockets.

The examination showed that all patients needed professional oral hygiene. Thus, 28 (34.5%) of the examined patients had mineralized supragingival plaque, 22 (27.1%) had mineralized subgingival plaque, 21 (25.9%) had soft plaque, and ten (12.4%) had pigmented plaque.

When assessing the state of the bite, 42 (54.2%) patients had various forms of malocclusion: 21 (25.9%) had a deep bite, 16 (19.7%) had a distal bite, five (6.17%) had a mesial bite, and two (2.46%) had a crossbite.

Traumatic occlusion was detected in 77 (95.7%) of the examined. Abnormalities in the position of individual teeth were detected in 53 (65.4%) patients, three teeth in 23 (28.3%), diastema in 13 (15.9%), crowding of the lower jaw teeth in 12 (14.8%), and fan-shaped separation of the upper jaw teeth in seven (8.65%).

Thus, according to the data obtained as a result of the study, among 81 patients with periodontal tissue diseases, 55 (67.9 %) patients required preliminary orthodontic treatment, which corresponds to the data of previous studies [67, 68, 76].

Taking into account the state of the oral cavity of patients with periodontal tissue diseases and consulting related specialists (dental surgeon, orthopedist, orthodontist and hygienist) before splinting movable teeth is the key to their successful comprehensive treatment.

1. It can be stated that the predominant complaints in periodontal tissue diseases were gum bleeding when brushing teeth (82.7%), tooth mobility of varying degrees (80.2%), bad breath (40.7%), and tooth bleeding when eating (30.8%).

2. Oral hygiene was not maintained in 45.6% of the surveyed. Pathology of the attachment of the transitional fold of the oral cavity was detected in 46.7% of patients, that is, almost half of the examined.

3. Abnormalities of the position of individual teeth were found in 73.5% of the examined. Traumatic occlusion was detected in 95.7 % of the examined.

Therefore, taking into account the condition of the oral cavity of patients with periodontal tissue diseases and consulting related specialists (dental surgeon, orthopedist, orthodontist and hygienist) before splinting movable teeth is the key to their successful complex treatment.

SECTION 3. PREVENTIVE MEDICINE

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.3.3.1

3.1 Influence of anthropogenic environmental pollution on incidence indicators of the circulatory system diseases

In industrial regions, air pollution poses a serious threat to the natural environment and public health. Emissions of dust substances also significantly worsen the ecological state of the environment, cause premature failure of industrial equipment and objects of housing and communal services [78]. From the point of view of sanitary and epidemiological well-being of the population, the health risks associated with fine particles with a diameter of less than 10 and 2.5 μm are of particular interest, as they are able to penetrate deep into the lungs, but particles with a diameter of less than 2.5 μm can even enter into the bloodstream, which primarily leads to diseases of the cardiovascular and respiratory systems [79-81], and also causes damage to other organs. The main source of air pollution with fine particles is the burning of fuel in various sectors of the economy, including transport, energy, industry, construction, communal services and agriculture, as well as in everyday life.

The World Health Organization (WHO) has determined that fine particulate matter affects more people worldwide than any other pollutant, and air pollution leads to increased morbidity and mortality worldwide.

In work [82], it is stated that one of the most dangerous of the entire nomenclature of pollutants is fine dust with a particle diameter of up to 10 μm . Such dust is solid particles that can remain suspended in the air for a long time, is not effectively captured by existing cleaning devices and spreads in the atmosphere over considerable distances [83].

According to the recommendations of the WHO, threshold exposure limits for fine dust with a diameter of less than 10 microns have been established in EU countries. For the average daily concentration, it is not allowed to exceed the threshold level of 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ more than 35 times during the year, the average annual concentration should not exceed the level of 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [84]. However, in the countries of Eastern Europe, the

Caucasus, and Central Asia, the monitoring of suspended particles with a diameter of less than 10 μm is very limited: only a small number of monitoring stations are available in Belarus and Uzbekistan (Tashkent, Nukus), and there are none at all in Ukraine [85].

In the atmospheric air of populated areas there are large volumes of fine dust consisting of soot, cement crumb and other fine particles [86]. Narrowing of blood vessels and deterioration of blood circulation in the body due to the effect of dust leads to disruption of the normal functioning of the human circulatory system [87].

By themselves, toxic fine dust emissions under the influence of sunlight and ozone can form new, even more toxic compounds in the atmosphere [88].

The paper [89] determined the regression hyperbolic dependence of the concentration of benz[a]pyrene in the soils of the municipal solid waste landfill [90-94] on the measurement depth. In works [95, 96], regression dependences of the concentration of petroleum products and lead in soils on the distance to the municipal solid waste landfill are proposed.

In the article [97, 98], the regression dependence of the incidence of respiratory diseases on the productivity of the waste incineration plant is given.

The materials of the article [99] are devoted to the determination of regression power dependences of the prevalence of diseases of various classes in the adult population of settlements adjacent to the MSW disposal site and the distance to the landfill.

In [100], the following two-factor linear mathematical models of the incidence of the circulatory system diseases are proposed, each of which takes into account the influence of fine dust emissions of only the total volume or only of a certain dispersion:

$$Y = -47.4665 + 0.02318N + 104.6041X_1; \quad (1)$$

$$Y = 1864.977 - 0.01372N + 364.5516X_2; \quad (2)$$

$$Y = -3477.74 + 0.1188N + 394.5634X_3, \quad (3)$$

where Y – the number of cases of diseases, persons; N – the total population in the country, persons; X_1 – total volumes of emissions of fine dust into atmospheric air, kg/person; X_2 – volumes of emissions of fine dust into atmospheric air with a size of 2.5...10 microns, kg/person; X_3 – volumes of emissions of fine dust into atmospheric air with a size of less than 2.5 microns, kg/person.

At the same time, the coefficient of determination R^2 for dependencies (1-3) was 0.9248; 0.9365; 0.8022, respectively, which when used to predict the incidence of the circulatory system diseases leads to significant errors, and therefore, in our opinion, these mathematical models need to be improved.

Among the parameters on which the incidence of the circulatory system diseases depends, the following were considered: the total population in the country, the volume of emissions of fine dust into the atmospheric air, the values of which are given in the table 1.

Table 1

Morbidity of the circulatory system depending on influencing factors [100]

Year	Cases of the circulatory system diseases, thousands of cases	Factors of influence		
		Population, thousands of people	Volumes of emissions of solid particles, kg/person	
			2.5...10 mkm	< 2.5 mkm
2012	2390	45633.6	2.910	0.889
2013	2346	45553	3.118	0.927
2014	2318	45426.2	2.966	0.757
2015	2256	42929.3	2.767	0.597
2016	1880	42760.5	1.971	0.559
2017	1844	42584.5	1.588	0.461
2018	1826	42386.4	1.717	0.801
2019	1781	42153.2	1.104	0.319

According to the table 1, a regression equation was obtained that describes the incidence of the circulatory system diseases from the main parameters of influence [101]

$$C_d = 1.088 N + 14491 m_2 - 280 m_3 - 0.3801 N m_2 - 237.1 m_2 m_3 + 494 m_2^2 + 753.9 m_3^2 - 42900, \quad (4)$$

where C_d – the cases number of the circulatory system diseases, persons; N – the total population in the country, persons; m_2 – volumes of emissions of fine dust into atmospheric air with a size of 2.5...10 microns, kg/person; m_3 – volumes of emissions of fine dust into atmospheric air with a size of less than 2.5 microns, kg/person.

The improvement of the mathematical model was carried out using the rotatable central composite planning of the 2nd order experiment by the Box-Wilson method [102]. The coefficients of the regression equation were determined using the developed computer program "PlanExp", which is protected by a certificate of copyright registration for the work [103] and is described in detail in the work [104].

According to the Student's test, it was found that: all factors, their paired interaction effects, except for $N m_3$, and quadratic effects, except for N^2 , were found to be significant; the number of cases of the circulatory system diseases depends more on the volume of emissions of fine dust into the atmospheric air with a size of 2.5...10 microns than on emissions of less than 2.5 microns, which is consistent with the conclusions of the authors of the paper [100].

It was established that according to Fisher's test, the hypothesis about the adequacy of the regression model (4) can be considered correct with 95% confidence. The correlation coefficient was 0.99865, which indicates sufficient reliability of the obtained results.

A comparison of the actual and theoretical number of cases of the circulatory system diseases, simulated with the help of mathematical models (1-4), is shown in fig. 1.

From fig. 1 shows that the theoretical prevalence of the number of cases of the circulatory system diseases, calculated using the regression model (4), does not significantly differ from the actual data [100], which confirms the previously determined sufficient reliability of the obtained dependence, which can be used to predict the indicators of such morbidity. In addition, the improved mathematical model (4) with the coefficient of determination $R^2 = 0.9973$ allows more accurate prediction

of the number of cases of the circulatory system diseases compared to the well-known models (1-3) obtained by the authors of the work [100], for which R^2 is 0.9248; 0.9365; 0.8022, respectively.

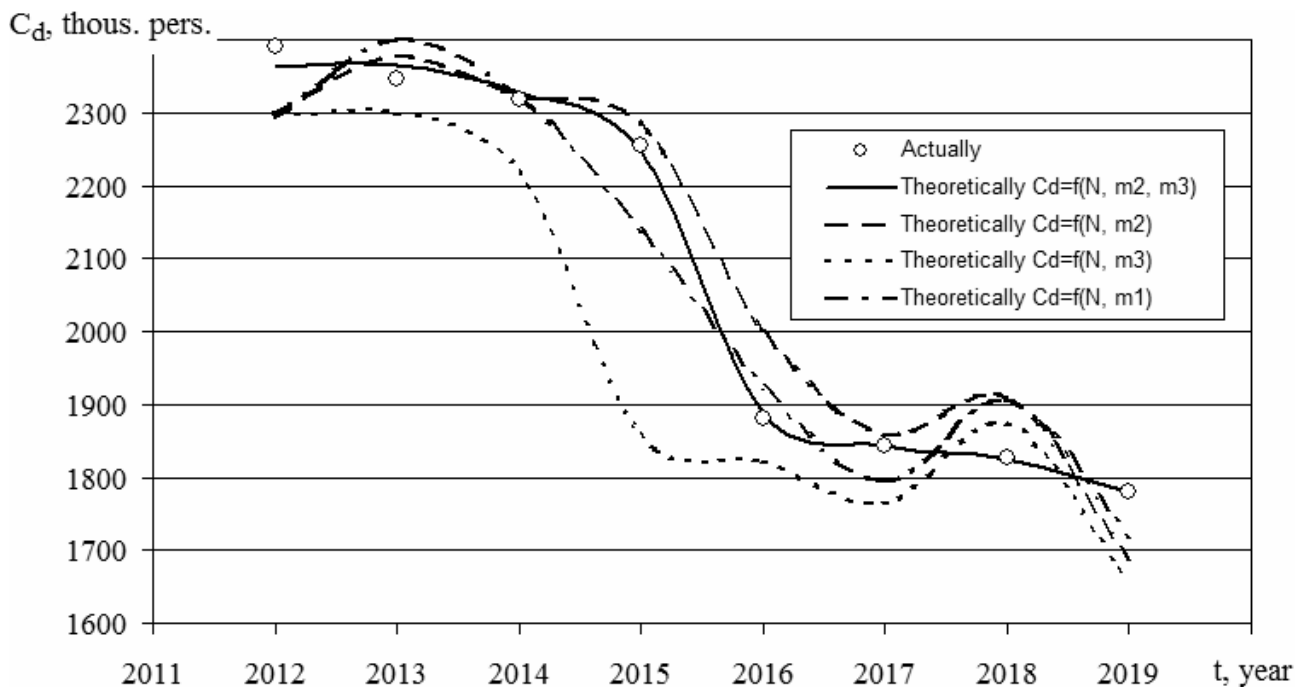


Figure. 1. Comparison of the actual and theoretical cases number of the circulatory system diseases, simulated using known (1-3) and improved (4) mathematical models

In fig. 2 shows the response surfaces of the target function – the number of cases of the circulatory system diseases and their two-dimensional sections in the planes of influence parameters, which allow you to visually display the dependence (4) and the nature of the simultaneous influence of several factors on the target function.

In the table 2 shows the average prevalence of the circulatory system diseases in the adult population of settlements adjacent to the site of municipal solid waste disposal, determined by the author of the work [105], depending on the distance between the border of the settlement and the landfill of municipal solid waste.

Regression was carried out on the basis of linearizing transformations, which allow to reduce the non-linear dependence to a linear one. The regression coefficients of the equations were determined by the method of least squares using the developed computer program "RegAnalyz", which is protected by a certificate of copyright registration for the work [106], and is described in detail in the works [107, 108].

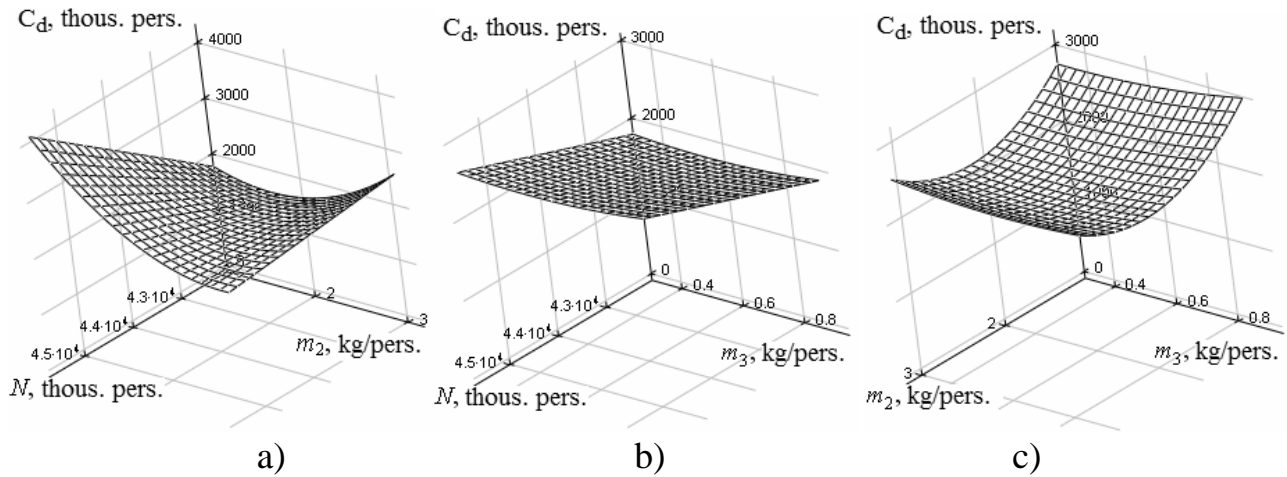


Figure. 2. Response surfaces of the target function – the cases number of the circulatory system diseases and their two-dimensional sections in planes of influence parameters: a) – $C_d = f(N, m_2)$; b) – $C_d = f(N, m_3)$; c) – $C_d = f(m_2, m_3)$

Table 2

The prevalence of the circulatory system diseases in the adult population of settlements adjacent to the site of municipal solid waste disposal [105]

Distance to the landfill, m	490	750	900
Prevalence of the circulatory system diseases, vol. per 10,000 people.	7394	5455	4121

The "RegAnalyz" program allows you to carry out regression analysis of the results of univariate experiments and other pairwise dependencies with the selection of the best type of function from the 16 most common options according to the criterion of the maximum correlation coefficient with saving the results in MS Excel and Bitmap format.

The results of the regression analysis are shown in the table 3, where cells with the maximum value of the correlation coefficient R are marked in gray.

So, according to the results of the regression analysis based on the data in the table 2, the following regression dependence was finally accepted as the most adequate [99]

$$P_{CSD} = 9596 - 0.2024x^{1.5} \quad [\text{vol. for 10 thous. people}] \quad (5)$$

where P_{CSD} – the prevalence of the circulatory system diseases, vol. for 10 thousand people; x – the distance from the settlement to the municipal solid waste landfill, m.

Table 3

The results of the regression analysis of the prevalence dependence of the circulatory system diseases on the ways of handling municipal solid waste

No	Regression type	Correlation coefficient R	No	Regression type	Correlation coefficient R
1	$y = a + bx$	0.99888	9	$y = ax^b$	0.97933
2	$y = 1 / (a + bx)$	0.97715	10	$y = a + b \cdot \lg x$	0.99272
3	$y = a + b / x$	0.98268	11	$y = a + b \cdot \ln x$	0.99272
4	$y = x / (a + bx)$	0.98192	12	$y = a / (b + x)$	0.97715
5	$y = ab^x$	0.99153	13	$y = ax / (b + x)$	0.93828
6	$y = ae^{bx}$	0.99153	14	$y = ae^{b/x}$	0.96396
7	$y = a \cdot 10^{bx}$	0.99153	15	$y = a \cdot 10^{b/x}$	0.96396
8	$y = 1 / (a + be^{-x})$	0.98272	16	$y = a + bx^n$	0.99996

Figure 3 shows the actual and theoretical graphical dependence of the prevalence of the circulatory system diseases in the adult population of settlements adjacent to the MSW disposal site on the distance to the landfill.

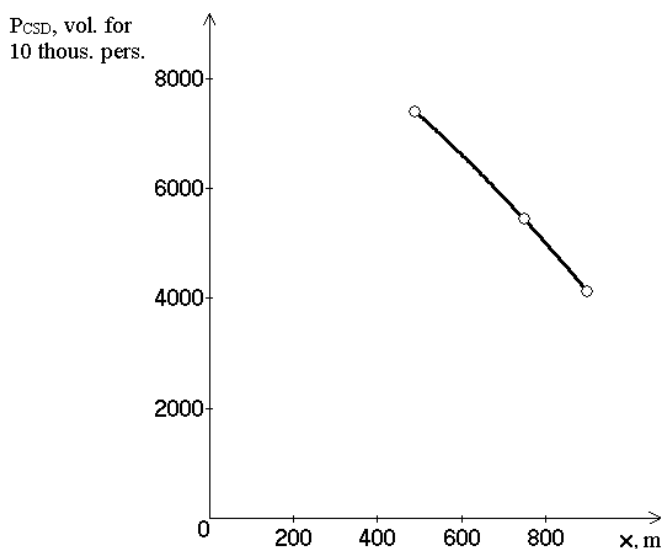


Figure. 3. Dependence of the prevalence of the circulatory system diseases in the adult population of settlements adjacent to the MSW disposal site on the distance to the landfill: actual \circ , theoretical —

A comparison of actual and theoretical data showed that the theoretical

prevalence of the circulatory system diseases, calculated using the regression equation (5), do not significantly differ from the data given in [105], which confirms the previously determined sufficient accuracy of the obtained dependence.

In 2017, for the adult population (18-100 years) of Ukraine, the average statistical indicators of the incidence of the circulatory system diseases amounted to 495.74 per 10 thousand [109]. By substituting the average statistical (background) data on the prevalence of the circulatory system diseases into the regression equation (5), we will determine the safe distance of landfill sites from the borders of settlements based on the prevalence of the circulatory system diseases

$$x_{CSD} = \left(\frac{9596 - P_{CSD}}{0.2024} \right)^{2/3} = \left(\frac{9596 - 495.74}{0.2024} \right)^{2/3} = 1264 \text{ (m)}.$$

So, regression dependences of the prevalence of the circulatory system diseases of the population on anthropogenic environmental pollution have been determined, which can be used to predict indicators of such morbidity, in particular, to determine the safe distance of placement of municipal solid waste landfills from settlements based on the prevalence of the circulatory system diseases.

3.2 Особливості перебігу процесів формування властивостей характеру у дівчат і юнаків у віці 14-17 років з різним рівнем здоров'я

Важливе місце в структурі провідних корелят перебігу психічної адаптації і, отже, процесів формування особливостей особистості школярів, що відрізняються різним рівнем здоров'я, відіграють наукові дослідження психогігієнічного змісту, в центрі яких перебувають процеси щодо вивчення властивостей характеру дівчат і юнаків, тобто встановлення певної сукупності стійких індивідуальних особливостей досліджуваних осіб, котрі визначають адекватність здійснення як звичних, так і незвичних видів навчально-орієнтованої діяльності [110, 111, 112, 113, 114]. Особливого значення дослідження подібного змісту набувають під час розв'язання питання щодо здійснення поглибленої порівняльної оцінки закономірностей перебігу процесів психічної адаптації дівчат і юнаків з різним рівнем здоров'я, в тому числі і учнів сучасних закладів середньої освіти, які відзначаються високим рівнем здоров'я, що визначений на основі здійснення комплексу клініко-діагностичних досліджень, та серед учнів, котрі належать до різних груп здоров'я, структурний розподіл яких в повній мірі відображує особливості звичного профілю здоров'я сучасних школярів [115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125].

Відповідно до мети дослідження, в ході його проведення здійснювалось комплексне обстеження дівчат і юнаків юнацького віку відповідно до існуючої схеми вікової періодизації онтогенезу людини. Тому для здійснення валідного та цілком адекватного порівняльного аналізу були взяті матеріали з банку даних науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, отримані в ході виконання планової наукової роботи “Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення на основі вивчення антропогенетичних та фізіологічних характеристик організму з метою визначення маркерів мультифакторіальних захворювань (підлітковий вік)”.

В цілому необхідно відзначити, що для дослідження відбирались дівчата і юнаки, що в третьому поколінні проживали на території Подільського регіону

України, мешкали в умовах сучасного міста, представляли українську етнічну групу та на момент обстеження та не мали ані жодних скарг на стан здоров'я, ані хронічних захворювань в анамнезі, тобто формувалась абсолютно однорідна група спостережень, головною ознакою якої є високий рівень здоров'я. Обстежено 2207 осіб підліткового і юнацького віку, з яких, після проведення попереднього скринінг-анкетування для визначення суб'єктивно-окреслених особливостей стану здоров'я на підставі застосування скринінг-опитувальника щодо стану здоров'я школярів, розробленого спеціалістами ДУ "Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України" [126, 127], залишилось 793 школярів (35,9% із числа обстежених). На основі отриманих результатів для поглибленого дослідження особливостей процесів формування провідних психофізіологічних функцій було відібрано 120 дівчат та 108 юнаків (10,3% із числа обстежених), що відзначались відсутністю будь-яких ознак хронічних захворювань та донозологічних зрушень у стані здоров'я і, таким чином, характеризувались високим рівнем здоров'я, в тому числі 27 дівчат та 26 юнаків у віці 14 років, 26 дівчат та 27 юнаків у віці 15 років, 34 дівчини та 26 юнаків у віці 16 років, а також 33 дівчини та 29 юнаків у віці 17 років, та були залучені до першої групи порівняння під час визначення особливостей процесів формування провідних характеристик психофізіологічної адаптації в залежності від рівня здоров'я.

Другу групу порівняння склали 128 дівчат і 128 юнаків, в тому числі 32 дівчини та 32 юнаки у віці 14 років, 32 дівчини та 32 юнаки у віці 15 років, 32 дівчини та 32 юнаки у віці 16 років, а також 32 дівчини та 32 юнаки у віці 17 років, профіль здоров'я яких згідно з даними проведених років досліджень [124, 125, 128, 129, 130, 131, 132] в повній мірі відображував особливості розподілу учнів відповідно до груп здоров'я в реальних шкільних колективах (від 7,8% до 12,0% учнів, що відносяться до I групи здоров'я, від 30,8% до 57,3% учнів, що відносяться до II групи здоров'я, від 34,3% до 59,4% учні, що відносяться до III групи здоров'я).

Отже, під час визначення показників характерологічних властивостей на основі використання особистісного опитувальника Mini-mult слід було відзначити, що протягом вікового періоду, котрий підлягав вивченню, більш високий рівень

вираження показників за шкалою іпохондрії (Hs), яка надає інформацію про рівень поширення астено-невротичних форм реагування у відповідь на вплив стресових явищ, і, передусім, надмірного побоювання за стан власного здоров'я, реєструвався серед дівчат, віднесених до другої групи порівняння (табл. 1). Так, рівень їх критеріальних величин серед 14-річних дівчат першої групи становив $57,70 \pm 3,00$ Т-балів, серед 14-річних дівчат другої групи – $60,78 \pm 1,82$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 15-річних дівчат першої групи – $58,07 \pm 2,33$ Т-балів, серед 15-річних дівчат другої групи – $60,50 \pm 2,31$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних дівчат першої групи – $56,47 \pm 2,21$ Т-балів, серед 16-річних дівчат другої групи – $57,78 \pm 2,59$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 17-річних дівчат першої групи – $54,84 \pm 1,74$ Т-балів, серед 17-річних дівчат другої групи – $56,40 \pm 1,86$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Найвищі за рівнем вираження, показники характерологічних проявів іпохондричного змісту серед дівчат першої групи реєструвались у віці 15 років під час навчання в 9 класі, серед дівчат другої групи – у віці 14 і 15 років під час навчання в 8 і 9 класах, натомість, найнижчі показники за шкалою іпохондрії (Hs) в обох досліджуваних групах спостерігались серед школярок у віці 17 років, які навчались в 11 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учениць першої групи порівняння - реєструвались на межі 14-15-річного віку, серед учениць другої групи – не реєструвались зовсім, найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників позитивного змісту – на межі 16-17-річного віку в першому випадку і на межі 15-16-річного віку – в другому. Достовірних віково-обумовлених відмінностей не спостерігалось ($p(t) > 0,05$).

CONCEPTUAL OPTIONS FOR THE DEVELOPMENT AND IMPROVEMENT OF
MEDICAL SCIENCE AND PSYCHOLOGY

Таблиця 1 Особливості формування показників властивостей характеру дівчат
груп порівняння за даними особистісного опитувальника Mini-mult, Т-бали

Властивості характеру	Час досліджень	Дівчата				p(t) ₁₋₂	
		Перша група		Друга група			
		n	M±m	n	M±m		
Шкала іпохондрії (Hs)	14 років	27	57,70±3,00	32	60,78±1,82	>0,05	
	15 років	26	58,07±2,33	32	60,50±2,31	>0,05	
	16 років	34	56,47±2,21	32	57,78±2,59	>0,05	
	17 років	33	54,84±1,74	32	56,40±1,86	>0,05	
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05			
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05			
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05			
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05			
Шкала депресії (D)	14 років	27	50,88±2,66	32	51,25±1,79	>0,05	
	15 років	26	49,84±2,88	32	54,90±1,97	>0,05	
	16 років	34	48,70±2,49	32	52,71±2,02	>0,05	
	17 років	33	46,72±2,05	32	47,96±1,81	>0,05	
		p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		
Шкала істерії (Hy)	14 років	27	46,70±2,67	32	48,62±2,03	>0,05	
	15 років	26	44,76±2,55	32	46,00±2,62	>0,05	
	16 років	34	44,14±2,91	32	47,68±2,02	>0,05	
	17 років	33	43,27±2,20	32	43,59±2,04	>0,05	
		p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		
Шкала психопатії (Pd)	14 років	27	38,55±2,57	32	44,96±2,18	>0,05	
	15 років	26	44,38±2,60	32	42,65±2,92	>0,05	
	16 років	34	41,73±2,32	32	41,93±2,24	>0,05	
	17 років	33	41,81±2,11	32	38,81±2,39	>0,05	
		p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		
Шкала паранойяльності (Pa)	14 років	27	47,81±3,56	32	46,12±3,63	>0,05	
	15 років	26	44,88±3,56	32	42,75±3,32	>0,05	
	16 років	34	43,11±2,63	32	44,59±2,84	>0,05	
	17 років	33	42,66±2,63	32	40,81±3,12	>0,05	
		p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
		p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		

Продовження табл. 1

Властивості характеру	Час досліджень	Дівчата				p(t) ₁₋₂
		Перша група		Друга група		
		n	M±m	n	M±m	
Шкала психастенії (Pt)	14 років	27	58,70±2,71	32	62,53±1,74	>0,05
	15 років	26	57,96±2,25	32	60,78±2,39	>0,05
	16 років	34	56,20±2,31	32	60,18±2,44	>0,05
	17 років	33	57,30±1,65	32	57,46±1,72	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		<0,05		
Шкала шизоїдності (Se)	14 років	27	56,96±2,89	32	64,53±1,99	<0,05
	15 років	26	60,08±2,62	32	59,03±2,20	>0,05
	16 років	34	58,02±2,56	32	61,25±2,08	>0,05
	17 років	33	57,33±1,95	32	54,68±1,85	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		<0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		<0,001		
Шкала гіпоманії (Ma)	14 років	27	43,85±2,15	32	50,25±2,12	<0,05
	15 років	26	46,53±1,60	32	47,28±1,41	>0,05
	16 років	34	47,52±1,81	32	48,53±1,95	>0,05
	17 років	33	47,96±2,01	32	45,87±1,86	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		

Разом з тим серед юнаків спостерігалась зовсім інша картина змін з боку показників властивостей характеру за шкалою іпохондрії (Hs), що мали параболо-подібний, проте дещо асиметричний, зміст (табл. 2).

Так, рівень вираження їх критеріальних величин серед 14-річних юнаків першої групи складав 55,76±1,75 Т-балів, серед 14-річних юнаків другої групи – 53,31±2,10 Т-балів (p(t)₁₋₂>0,05), серед 15-річних юнаків першої групи – 55,33±2,33 Т-балів, серед 15-річних юнаків другої групи – 57,00±2,13 Т-балів (p(t)₁₋₂>0,05), серед 16-річних юнаків першої групи – 61,46±3,03 Т-балів, серед 16-річних юнаків другої групи – 56,87±2,03 Т-балів (p(t)₁₋₂>0,05), серед 17-річних юнаків першої групи – 58,41±2,85 Т-балів, серед 17-річних юнаків другої групи – 55,00±1,44 Т-балів (p(t)₁₋₂>0,05).

CONCEPTUAL OPTIONS FOR THE DEVELOPMENT AND IMPROVEMENT OF
MEDICAL SCIENCE AND PSYCHOLOGY

Таблиця 2 Особливості формування показників властивостей характеру юнаків
груп порівняння за даними особистісного опитувальника Mini-mult, Т-бали

Властивості характеру	Час досліджень	Юнаки				p(t) ₁₋₂
		Перша група		Друга група		
		n	M±m	n	M±m	
Шкала іпохондрії (Hs)	14 років	26	55,76±1,75	32	53,31±2,10	>0,05
	15 років	27	55,33±2,33	32	57,00±2,13	>0,05
	16 років	26	61,46±3,03	32	56,87±2,03	>0,05
	17 років	29	58,41±2,85	32	55,00±1,44	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		
Шкала депресії (D)	14 років	26	48,15±1,90	32	51,68±1,88	>0,05
	15 років	27	49,51±2,38	32	50,40±2,38	>0,05
	16 років	26	53,42±2,78	32	51,06±2,07	>0,05
	17 років	29	50,82±2,54	32	47,81±1,76	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		
Шкала істерії (Hy)	14 років	26	44,15±2,42	32	41,25±1,67	>0,05
	15 років	27	42,66±2,57	32	44,78±2,37	>0,05
	16 років	26	47,46±3,25	32	45,31±2,30	>0,05
	17 років	29	48,68±3,09	32	43,59±1,91	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		
Шкала психопатії (Pd)	14 років	26	43,07±1,71	32	42,12±1,78	>0,05
	15 років	27	46,70±2,44	32	41,62±1,87	>0,05
	16 років	26	47,84±2,87	32	40,71±2,22	>0,05
	17 років	29	47,58±2,41	32	40,68±1,79	<0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		
Шкала паранойяльності (Pa)	14 років	26	42,00±2,60	32	49,65±3,21	>0,05
	15 років	27	40,11±3,30	32	43,43±2,74	>0,05
	16 років	26	47,70±3,01	32	47,34±2,85	>0,05
	17 років	29	48,68±3,33	32	46,50±2,73	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		

Продовження табл. 2

Властивості характеру	Час досліджень	Юнаки				p(t) ₁₋₂
		Перша група		Друга група		
		n	M±m	n	M±m	
Шкала психастенії (Pt)	14 років	26	62,61±1,79	32	60,50±1,72	>0,05
	15 років	27	57,66±2,02	32	62,65±2,32	>0,05
	16 років	26	60,96±2,51	32	62,09±1,79	>0,05
	17 років	29	59,79±2,62	32	57,46±1,43	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		<0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		
Шкала шизоїдності (Se)	14 років	26	58,88±2,01	32	61,75±2,03	>0,05
	15 років	27	58,81±2,75	32	62,40±2,27	>0,05
	16 років	26	62,19±3,33	32	60,71±1,98	>0,05
	17 років	29	58,93±2,80	32	59,00±1,77	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		
Шкала гіпоманії (Ma)	14 років	26	46,03±1,98	32	47,87±2,15	>0,05
	15 років	27	45,88±2,19	32	45,65±1,57	>0,05
	16 років	26	49,73±2,12	32	43,71±1,34	<0,05
	17 років	29	50,86±1,58	32	46,12±1,82	>0,05
	p(t) ₁₄₋₁₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₅₋₁₆	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₆₋₁₇	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₄₋₁₇	>0,05		>0,05		

Потрібно зазначити, що найвищі за рівнем вираження показники характерологічних проявів іпохондричного змісту у юнаків першої групи реєструвались у віці 16 років під час навчання в 10 класі, у юнаків другої групи – у віці 15 років під час навчання 9 класі, разом з тим, найнижчі показники за шкалою іпохондрії (Hs) серед юнаків першої групи спостерігались у віці 15 років під час навчання в 9 класі, серед юнаків другої групи – у віці 14 років на вихідному етапі досліджень під час навчання в 8 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учнів першої групи порівняння реєструвались на межі 15-16-річного віку, серед учнів другої групи – на межі 14-15-річного віку. Найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників, які характеризувались позитивним змістом, в обох досліджуваних групах спостерігались на межі 16-17-річного віку. Статистично-значущих віково-

обумовлених відмінностей під час проведених досліджень не реєструвалось ($p(t) > 0,05$).

Дані щодо визначення ще однієї надзвичайно важливої складової провідних характерологічних властивостей, а саме показників за шкалою депресії (D), котрі відзначають ступінь розповсюдження серед школярів особистісних рис і поведінкових проявів песимістичного або недовірливого змісту, засвідчували той факт, що їх величини серед дівчат, віднесених до другої групи порівняння, переважали аналогічні значення, властиві для дівчат, які належали до першої групи. Так, рівень їх критеріальних величин серед 14-річних дівчат першої групи становив $50,88 \pm 2,66$ Т-балів, серед 14-річних дівчат другої групи – $51,25 \pm 1,79$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 15-річних дівчат першої групи – $49,84 \pm 2,88$ Т-балів, серед 15-річних дівчат другої групи – $54,90 \pm 1,97$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних дівчат першої групи – $48,70 \pm 2,49$ Т-балів, серед 16-річних дівчат другої групи – $52,71 \pm 2,02$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 17-річних дівчат першої групи – $46,72 \pm 2,05$ Т-балів, серед 17-річних дівчат другої групи – $47,96 \pm 1,81$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Необхідно відзначити, що найвищі за рівнем вираження, і, таким чином, найгірші з адаптаційної точки зору показники характерологічних проявів депресивного змісту серед дівчат першої групи реєструвались у віці 14 років під час навчання в 8 класі, серед дівчат другої групи – у віці 15 років під час навчання в 9 класі, натомість найнижчі показники за шкалою депресії (D) в обох досліджуваних групах спостерігались серед школярок у віці 17 років, які навчались в 11 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учениць першої групи не реєструвались зовсім, серед учениць другої групи – на межі 14-15-річного віку. Найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників, які характеризувались позитивним змістом, спостерігались в обох досліджуваних групах на межі 16-17-річного віку. Статистично-значущих віково-обумовлених відмінностей під час проведених досліджень не реєструвалось ($p(t) > 0,05$).

Разом з тим серед юнаків, як і в попередньому випадку, спостерігалась дещо інша картина змін з боку показників властивостей характеру за шкалою депресії (D)

– у цьому разі вона відзначалась перевагою показників серед представників другої групи у віці 14 і 15 років та перевагою показників серед представників першої групи – у віці 16 і 17 років. Так, рівень вираження їх критеріальних величин серед 14-річних юнаків першої групи складав $48,15 \pm 1,90$ Т-балів, серед 14-річних юнаків другої групи – $51,68 \pm 1,88$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 15-річних юнаків першої групи – $49,51 \pm 2,38$ Т-балів, серед 15-річних юнаків другої групи – $50,40 \pm 2,38$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних юнаків першої групи – $53,42 \pm 2,78$ Т-балів, серед 16-річних юнаків другої групи – $51,06 \pm 2,07$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 17-річних юнаків першої групи – $50,82 \pm 2,54$ Т-балів, серед 17-річних юнаків другої групи – $47,81 \pm 1,76$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Слід зазначити, що найвищі за рівнем вираження показники характерологічних проявів іпохондричного змісту серед юнаків першої групи реєструвались у віці 16 років під час навчання в 10 класі, серед юнаків другої групи – у віці 14 років під час навчання 8 класі, разом з тим, найнижчі показники за шкалою іпохондрії (Hs) серед юнаків першої групи спостерігались у віці 14 років під час навчання в 8 класі, серед юнаків другої групи – у віці 17 років заключному етапі досліджень під час навчання в 11 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учнів обох групи порівняння реєструвались на межі 15-16-річного віку. Найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників, які характеризувались позитивним змістом, в обох досліджуваних групах спостерігались на межі 16-17-річного віку. Статистично-значущих віково-обумовлених відмінностей під час проведених досліджень не реєструвалось ($p(t) > 0,05$).

Під час оцінки показників за шкалою психопатії (Pd), які відзначають особливості поширення в учнівському середовищі стресово-обумовлених адаптаційно-значущих реакцій збудливого та агресивно-сенситивного змісту, слід було відзначити хвилеподібний характер змін, що реєструвались, з боку її значень серед дівчат, а також перевагу, іноді достатньо суттєво виражену, з боку показників її величин серед юнаків, які відносились до першої групи порівняння. Так, рівень їх критеріальних величин серед 14-річних дівчат першої групи становив $38,55 \pm 2,57$ Т-

балів, серед 14-річних дівчат другої групи – $44,96 \pm 2,18$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 15-річних дівчат першої групи – $44,38 \pm 2,60$ Т-балів, серед 15-річних дівчат другої групи – $42,65 \pm 2,92$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних дівчат першої групи – $41,73 \pm 2,32$ Т-балів, серед 16-річних дівчат другої групи – $41,93 \pm 2,24$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 17-річних дівчат першої групи – $41,81 \pm 2,11$ Т-балів, серед 17-річних дівчат другої групи – $38,81 \pm 2,39$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Потрібно відзначити, що найвищі за рівнем вираження, і, таким чином, найгірші виходячи із адаптаційних позицій, показники характерологічних проявів психопатичного змісту серед дівчат першої групи реєструвались у віці 15 років під час навчання в 9 класі, серед дівчат другої групи – у віці 14 років під час навчання в 8 класі, натомість, найнижчі показники за шкалою психопатії (Pd) серед дівчат першої групи спостерігались у віці 14 років під час навчання в 8 класі, серед дівчат другої групи – у віці 17 років під час навчання в 11 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учениць першої групи порівняння реєструвались на межі 14-15-річного віку, серед учениць другої групи – не реєструвались зовсім. Найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників, які характеризувались позитивним змістом, спостерігались відповідно на межі 15-16-річного віку в першому випадку та на межі 16-17-річного віку – в другому. Яких-небудь статистично-значущих віково-обумовлених відмінностей під час проведених досліджень не реєструвалось ($p(t) > 0,05$).

Разом з тим серед юнаків спостерігалась зовсім інша, достатньо нетипова для всіх попередніх випадків картина змін з боку показників властивостей характеру за шкалою психопатії (Pd) – протягом усього досліджуваного періоду переважали показники, властиві для представників першої групи порівняння, відмітної рисою, яких є більш високий рівень здоров'я. Так, рівень вираження їх критеріальних величин серед 14-річних юнаків першої групи складав $43,07 \pm 1,71$ Т-балів, серед 14-річних юнаків другої групи – $42,12 \pm 1,78$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 15-річних юнаків першої групи – $46,70 \pm 2,44$ Т-балів, серед 15-річних юнаків другої групи – $41,62 \pm 1,87$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних юнаків першої групи – $47,84 \pm 2,87$

T-балів, серед 16-річних юнаків другої групи – $40,71 \pm 2,22$ T-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 17-річних юнаків першої групи – $47,58 \pm 2,41$ T-балів, серед 17-річних юнаків другої групи – $40,68 \pm 1,79$ T-балів ($p(t)_{1-2} < 0,05$).

Необхідно зазначити, що найвищі за рівнем вираження показники характерологічних проявів психопатичного змісту серед юнаків першої групи реєструвались у віці 16 років під час навчання в 10 класі, серед юнаків другої групи – у віці 14 років під час навчання 8 класі, разом з тим, найнижчі показники за шкалою психопатії (Pd) серед юнаків першої групи спостерігались у віці 14 років під час навчання в 8 класі, серед юнаків другої групи – у віці 17 років на заключному етапі досліджень під час навчання в 11 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учнів першої групи порівняння реєструвались на межі 14-15-річного віку, серед учнів другої групи – не реєструвались зовсім. Найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників, які характеризувались позитивним змістом – серед учнів першої групи порівняння спостерігались на межі 16-17-річного віку, серед учнів другої групи – на межі 15-16-річного віку. Статистично-значущих віково-обумовлених відмінностей під час проведених досліджень не реєструвалось ($p(t) > 0,05$).

Дані щодо визначення ще однієї надзвичайно важливої складової провідних характерологічних властивостей, а саме показників за шкалою психастенії (Pt), що визначають наявність таких особистісних рис, як підвищена боязкість, виражений ступінь занепокоєння щодо імовірності успішного перебігу типових подій у повсякденному житті, невпевненість і недовірливість, засвідчували той факт, що їх величини серед дівчат, віднесених до другої групи порівняння, переважали аналогічні значення, властиві для дівчат, які належали до першої групи. Так, рівень їх критеріальних величин серед 14-річних дівчат першої групи становив $58,70 \pm 2,71$ T-балів, серед 14-річних дівчат другої групи – $62,53 \pm 1,74$ T-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 15-річних дівчат першої групи – $57,96 \pm 2,25$ T-балів, серед 15-річних дівчат другої групи – $60,78 \pm 2,39$ T-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних дівчат першої групи – $56,20 \pm 2,31$ T-балів, серед 16-річних дівчат другої групи – $60,18 \pm 2,44$ T-балів ($p(t)_{1-}$

$p > 0,05$), серед 17-річних дівчат першої групи – $57,30 \pm 1,65$ Т-балів, серед 17-річних дівчат другої групи – $57,46 \pm 1,72$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Слід відзначити, що найвищі за рівнем вираження, і, таким чином, найгірші з адаптаційної точки зору показники характерологічних проявів психастенічного змісту і серед дівчат першої групи, і серед дівчат другої групи спостерігались у віці 14 років під час навчання в 8 класі, натомість найнижчі показники за шкалою психастенії (Pt) серед дівчат першої групи реєструвались у віці 16 років під час навчання в 10 класі, серед дівчат другої групи – у віці 17 років під час навчання в 11 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учениць першої групи спостерігались на межі 16-17-річного віку, серед учениць другої групи – не реєструвались зовсім. Найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників, які характеризувались позитивним змістом спостерігались на межі 15-16-річного віку в першому випадку та на межі 16-17-річного віку – в другому. Статистично-значущі віково-обумовлені відмінності під час проведених досліджень реєструвались між значеннями психастенічних характерологічних проявів, властивих для дівчат другої групи, що перебували у віці відповідно 14 і 17 років ($p(t)_{14-17} < 0,05$).

Разом з тим серед юнаків спостерігалась параболоподібна картина змін з боку показників властивостей характеру за шкалою психастенії (Pt), що визначались: у віці 14 років реєструвалась перевага показників юнаків першої групи, у віці 15 і 16 років – юнаків другої групи, у віці 17 років – знов юнаків першої групи. Так, рівень вираження критеріальних величин досліджуваних значень серед 14-річних юнаків першої групи складав $62,61 \pm 1,79$ Т-балів, серед 14-річних юнаків другої групи – $60,50 \pm 1,72$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 15-річних юнаків першої групи – $57,66 \pm 2,02$ Т-балів, серед 15-річних юнаків другої групи – $62,65 \pm 2,32$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних юнаків першої групи – $60,96 \pm 2,51$ Т-балів, серед 16-річних юнаків другої групи – $62,09 \pm 1,79$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 17-річних юнаків першої групи – $59,79 \pm 2,62$ Т-балів, серед 17-річних юнаків другої групи – $57,46 \pm 1,43$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Потрібно зазначити, що найвищі за рівнем вираження показники

характерологічних проявів психастеничного змісту серед юнаків першої групи спостерігались у віці 14 років під час навчання відповідно в 8 класі, серед юнаків другої групи – у віці 15 років під час навчання 9 класі, разом з тим, найнижчі показники за шкалою психастенії (Pt) серед юнаків першої групи реєструвались у віці 15 років під час навчання в 9 класі, серед юнаків другої групи – у віці 17 років під час навчання в 11 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учнів першої групи спостерігались на межі 15-16-річного віку, серед учнів другої групи – на межі 14-15-річного віку. Найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників, які характеризувались позитивним змістом, серед учнів першої групи спостерігались на межі 14-15-річного віку, серед учнів другої групи – на межі 16-17-річного віку. Статистично-значущі віково-обумовлені відмінності під час проведених досліджень реєструвались між значеннями психастеничних характерологічних проявів, властивих для юнаків другої групи, що перебували у віці 16 і 17 років ($p(t)_{16-17} < 0,05$). Достовірні розбіжності між характеристиками представників окремих груп порівняння були властиві для юнаків у віці 17 років ($p(t)_{1-2} < 0,05$).

Під час оцінки показників за шкалою шизоїдності (Se), що відображує виражену сенситивність, емоційну холодність, незалежність суджень та нестандартність мислення учнів, слід було відзначити наявність найбільшої кількості статистично достовірних відмінностей, які реєструвались, та перевагу в більшості випадків показників, котрі були властиві для представниць (у всіх випадках) і представників (крім юнаків у віці 16 років) другої групи порівняння. Так, рівень їх критеріальних величин серед 14-річних дівчат першої групи становив $56,96 \pm 2,89$ Т-балів, серед 14-річних дівчат другої групи – $64,53 \pm 1,99$ Т-балів ($p(t)_{1-2} < 0,05$), серед 15-річних дівчат першої групи – $60,08 \pm 2,62$ Т-балів, серед 15-річних дівчат другої групи – $59,03 \pm 2,20$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних дівчат першої групи – $58,02 \pm 2,56$ Т-балів, серед 16-річних дівчат другої групи – $61,25 \pm 2,08$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 17-річних дівчат першої групи – $57,33 \pm 1,95$ Т-балів, серед 17-річних дівчат другої групи – $54,68 \pm 1,85$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Необхідно відзначити, що найвищі за рівнем вираження показники

характерологічних проявів шизоїдного змісту серед дівчат першої групи спостерігались у віці 15 років під час навчання в 9 класі, серед дівчат другої групи – у віці 14 років під час навчання в 8 класі, натомість найнижчі показники за шкалою шизоїдності (Se) серед дівчат першої групи реєструвались у віці 14 років під час навчання в 8 класі, серед дівчат другої групи – у віці 17 років під час навчання в 11 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учениць першої групи порівняння спостерігались на межі 14-15-річного віку, серед учениць другої групи – на межі 15-16-річного віку. Найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників, які характеризувались позитивним змістом, реєструвались відповідно на межі 15-16-річного віку в першому випадку та на межі 16-17-річного віку – в другому. Статистично-значущі віково-обумовлені відмінності під час проведених досліджень спостерігались між значеннями шизоїдних характерологічних проявів, властивих для дівчат другої групи, що перебували у віці 14 і 17 років ($p(t)_{14-17} < 0,001$). Достовірні розбіжності між характеристиками представників окремих груп порівняння були властиві для дівчат у віці 14 років ($p(t)_{1-2} < 0,05$).

Разом з тим серед юнаків рівень вираження їх критеріальних величин серед 14-річних юнаків першої групи складав $58,88 \pm 2,01$ Т-балів, серед 14-річних юнаків другої групи – $61,75 \pm 2,03$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 15-річних юнаків першої групи – $58,81 \pm 2,75$ Т-балів, серед 15-річних юнаків другої групи – $62,40 \pm 2,27$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних юнаків першої групи – $62,19 \pm 3,33$ Т-балів, серед 16-річних юнаків другої групи – $60,71 \pm 1,98$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 17-річних юнаків першої групи – $58,93 \pm 2,80$ Т-балів, серед 17-річних юнаків другої групи – $59,00 \pm 1,77$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Слід зазначити, що найвищі за рівнем вираження показники характерологічних проявів шизоїдного змісту серед юнаків першої групи реєструвались у віці 16 років під час навчання в 10 класі, серед юнаків другої групи – у віці 15 років під час навчання в 9 класі, разом з тим, найнижчі показники за шкалою шизоїдності (Se) серед юнаків першої групи спостерігались у віці 15 років під час навчання в 9 класі, серед юнаків другої групи – у віці 17 років на заключному

етапі досліджень під час навчання в 11 класі. Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників, що відзначались негативним змістом, серед учнів першої групи порівняння реєструвались на межі 15-16-річного віку, серед учнів другої групи – на межі 14-15-річного віку. Найбільш виражені темпи змін досліджуваних показників, які характеризувались позитивним змістом – серед учнів першої групи порівняння спостерігались на межі 16-17-річного віку, серед учнів другої групи – на межі 15-16-річного віку. Статистично-значущих віково-обумовлених відмінностей під час проведених досліджень не реєструвалось ($p(t) > 0,05$).

Зрештою, дані щодо визначення ще однієї важливої складової провідних характерологічних властивостей, а саме показників за шкалою гіпоманії (Ma), які відображують рівень енергійності та соціальної активності на тлі відсутності потрібної витримки і наполегливості, засвідчували той факт, що серед дівчат ат груп порівняння спостерігались цілком різноспрямовані тенденції: для дівчат першої групи властивим було поступове зростання ступеня вираження характерологічних проявів відповідно до досліджуваної шкали, для дівчат другої групи, навпаки, їх поступове зменшення. Загалом, рівень їх критеріальних величин серед 14-річних дівчат першої групи становив $43,85 \pm 2,15$ Т-балів, серед 14-річних дівчат другої групи – $50,25 \pm 2,12$ Т-балів ($p(t)_{1-2} < 0,05$), серед 15-річних дівчат першої групи – $46,53 \pm 1,60$ Т-балів, серед 15-річних дівчат другої групи – $47,28 \pm 1,41$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних дівчат першої групи – $47,52 \pm 1,81$ Т-балів, серед 16-річних дівчат другої групи – $48,53 \pm 1,95$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 17-річних дівчат першої групи – $47,96 \pm 2,01$ Т-балів, серед 17-річних дівчат другої групи – $45,87 \pm 1,86$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Разом з тим серед юнаків зміни з боку показників властивостей характеру за шкалою гіпоманії (Ma), що визначались, характеризувались наступними особливостями: у віці 14 років реєструвалась перевага показників юнаків другої групи, у віці 15, 16 і 17 років – показників юнаків першої групи, причому у віці 16 років відмінності набували статистично-значущого змісту ($p(t)_{1-2} < 0,05$). В цілому рівень вираження їх критеріальних величин серед 14-річних юнаків першої групи

складав $46,03 \pm 1,98$ Т-балів, серед 14-річних юнаків другої групи – $47,87 \pm 2,15$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 15-річних юнаків першої групи – $45,88 \pm 2,19$ Т-балів, серед 15-річних юнаків другої групи – $45,65 \pm 1,57$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$), серед 16-річних юнаків першої групи – $49,73 \pm 2,12$ Т-балів, серед 16-річних юнаків другої групи – $43,71 \pm 1,34$ Т-балів ($p(t)_{1-2} < 0,05$), серед 17-річних юнаків першої групи – $50,86 \pm 1,58$ Т-балів, серед 17-річних юнаків другої групи – $46,12 \pm 1,82$ Т-балів ($p(t)_{1-2} > 0,05$).

Таким чином, в ході проведених досліджень виявлено, що впродовж усього досліджуваного періоду, який співпадав з часом перебування учнів у старших класах сучасної середньої школи, в структурі узагальненого особистісного профілю серед дівчат і першої, і другої груп порівняння на тлі середньонормативних значень показників за більшістю шкал реєструвалась помірна перевага досліджуваних величин за шкалами шизоїдності (Se), психастенії (Pt) та іпохондрії (Hs). Проте, якщо серед дівчат першої групи на першій позиції в більшості випадків перебували дані за шкалою шизоїдності (Se) (за винятком учениць у віці 14 років, серед яких переважали дані відповідно до шкали психастенії (Pt)), то серед дівчат другої групи у віці 14 і 16 років переважали показники за шкалою психастенії (Pt), серед дівчат у віці 15 і 17 років – показники за шкалою шизоїдності (Se). Серед юнаків першої групи у віці 14 і 17 років на першій позиції перебували показники за шкалою психастенії (Pt), серед юнаків у віці 15 і 16 років – показники за шкалою шизоїдності (Se), серед юнаків другої групи у віці 14 і 17 років переважали показники за шкалою шизоїдності (Se), серед юнаків у віці 15 і 16 років – показники за шкалою психастенії (Pt). Не міг не звернути на себе увагу і той факт, що віково-обумовлені відмінності в ході проведених досліджень реєструвались тільки серед школярів з більш низьким рівнем здоров'я.

3.3 Явища стигматизації медичних працівників та здобувачів ЗВО по відношенню пацієнтів з психічними розладами та профілактичні напрямки

У всьому світі на різних етапах розвитку суспільства стигматизація психічно хворих людей була, є та залишається актуальною, а також і в сучасному соціумі України. Саме хворі на розлади психіки та поведінки є найбільш незахищеною категорією людей. Тому, на жаль, саме вони здебільшого підлягають соціальній дискримінації та соціальному утиску.

Низка життєвих проблем сьогодення та війна спричиняють психологічні стреси та психічні розлади у людей, а саме політична та фінансова нестабільність, повномасштабна війна в країні більше року, епідемії і пандемії (коронавірусна інфекція COVID-19) та багато іншого, є наслідком збільшення кількості хворих з психічними розладами. Таким чином, явище стигматизації починає вживатися у сучасне суспільство та знецінювати людську індивідуальність.

Більшість людей суспільства схильні упереджено ставитись до хворих з психічними розладами через їх агресивні дії та негативний вплив на оточуючих. Стигматизація у суспільстві є результатом негативного уявлення про хворих з психічними розладами. Така упередженість з боку здорових людей до зазначеного контингенту хворих породжує у цих пацієнтів, родичів, опікунів явище самостигматизації. Самостигматизація призводить до зниження самооцінки хворих з психічними розладами саме під впливом цих же уявлень. Таким чином, у таких пацієнтів ще більше порушується соціальне функціонування та проявляється недовіра до медичної допомоги, лікування, перебування на лікуванні в закладах ОЗ [133,134].

У психоневрологічних закладах дуже частими є прояви стигматизації психічно хворих з боку медичних працівників як серед медичних сестер, так і серед лікарів, які, навпаки, за своїми функціональними обов'язками повинні з розумінням ставитись до хворих. Через це багато осіб, які мають перші ознаки

порушення психічного здоров'я не бажають звертатись за медичною допомогою для отримання ярлика «божевільника» та зазнають шкоди від стигми через сприйняття суспільних упереджень і упередженості, шляхом інтерналізації цих негативних повідомлень [135-138].

За даними багатьох науковців світу були виявлені безпрецедентні випадки стигматизації хворих з психічними розладами зі сторони лікарів психіатрів, ступінь прояву якої була у рази більшою, ніж у звичайному соціумі, в частині жорсткого поводження з хворим. З одного боку явище стигматизації можна розглядати як захисну реакцію медичного персоналу на різке зростання пацієнтів з психічними розладами та відсутністю належних умов їх перебування, а також як протест на відсутність соціального захисту з боку держави, в основному – матеріального забезпечення в умовах економічної та політичної кризи в країні. З іншого боку в соціумі людей з психічними порушеннями процес стигматизації вже укорінився з боку рідних, родичів та знайомих [139-141].

Термін “стигматизація” трактувався вченими як “психічна хвороба”, “ознака хвороби”, “таврування”. Проблему стигматизації суспільства вперше почав досліджувати *E. Goffman* ще у 1963 році. Він визначав три типи стигм, а саме: вроджена стигма, стигма внаслідок хвороби та стигма приналежності до меншості. У працях *H. Tellenbach* цей термін трактується як “драматизація зла”, *H. Leumann* розуміє дане поняття як “соціально-психологічна модель”, а *H. Becker* – як “нормативна модель”. Проблеми стигматизації стосуються частіше хворих на психічні захворювання (“індивідуальні недоліки характеру, що сприймаються як слабкість волі”), інвалідів (“тілесні каліцтва”), хворих СНІДом. Стигматизованість сьогодення залежить від рівня інтегрованості, солідарності та гуманності суспільства держави. В країнах ЄС і Північної Атлантики, зокрема Канаді, Німеччині, США, Новій Зеландії хворі з психічними розладами знаходять підтримку не тільки з боку державних структур, а й зі сторони громадських організацій, профспілок [142-147].

З 2013 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) затвердила план дій у галузі психічного здоров'я на період 2013–2020 рр., який направлений на

зміцнення психічного здоров'я у всьому світі, а особливо в країнах з низьким рівнем доходу.

За даними ВООЗ в Європейських країнах кількість осіб з психічними розладами зростає і становить: 11,5% (100 мільйонів) осіб, які знаходяться у стані тривоги і депресії; 2,4% (21 мільйон) осіб, які мають психічні захворювання, пов'язані з алкоголізмом; 0,8% (7 мільйонів) осіб, які хворіють хворобою Альцгеймера; 0,5% (4 мільйони) осіб хворих на шизофренію, біполярні афективні розлади та панічні розлади [148].

Психічні розлади у 50% дорослих починаються з дитинства і тому ВООЗ наголошує, що на початкових стадіях захворювання необхідно проводити психосоціальні, психокорекційні та інші немедикаментозні заходи. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2030 року психічні розлади увійдуть до першої п'ятірки хвороб.

На жаль, явище стигматизації поширене серед української молоді, особливо серед здобувачів медичних закладів вищої освіти України та молодих спеціалістів психіатричних закладів охорони здоров'я.

У нашому дослідженні брали участь 1062 здобувача 4–5 курсів медичних закладів вищої освіти (ЗВО) України (Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова – ВНМУ, Буковинський державний медичний університет – БДМУ, Одеський національний медичний університет – ОНМедУ, Українська медична стоматологічна академія – УМСА м. Полтава та Івано-Франківський національний медичний університет – ІФНМУ. Вік здобувачів становив від 20 до 22 років (913 осіб; 85,9%); від 23 до 24 років (119; 11,3%) і від 25 до 26 років (30; 2,8%).

Із загальної кількості досліджуваних більшість становили жінки (78,2%), кількість чоловіків становила 21,8%. Анкетування проводили за спеціально розробленою нами анкетною щодо явищ стигматизації здобувачів медичних закладів вищої освіти України до осіб, які страждають на психічні захворювання. Анкетування проводили анонімно, на засадах добровільності за допомогою

Telegram, програмного забезпечення Microsoft Excel 2003. У роботі використані також методи: бібліосемантичний, історичний та контент-аналіз.

За даними проведеного анонімного анкетування серед здобувачів медичних закладів вищої освіти, а саме: ВНМУ, БДМУ, ОНМедУ, УМСА, ІФНМУ встановлено, що 93,8% респондентів з усієї кількості опитаних здобувачів переконані, що особи, які мають психічні захворювання потребують особливого ставлення. Результати відповідей здобувачів-медиків з цього питання по кожному із досліджуваних медичних ЗВО подані на рисунку 1.

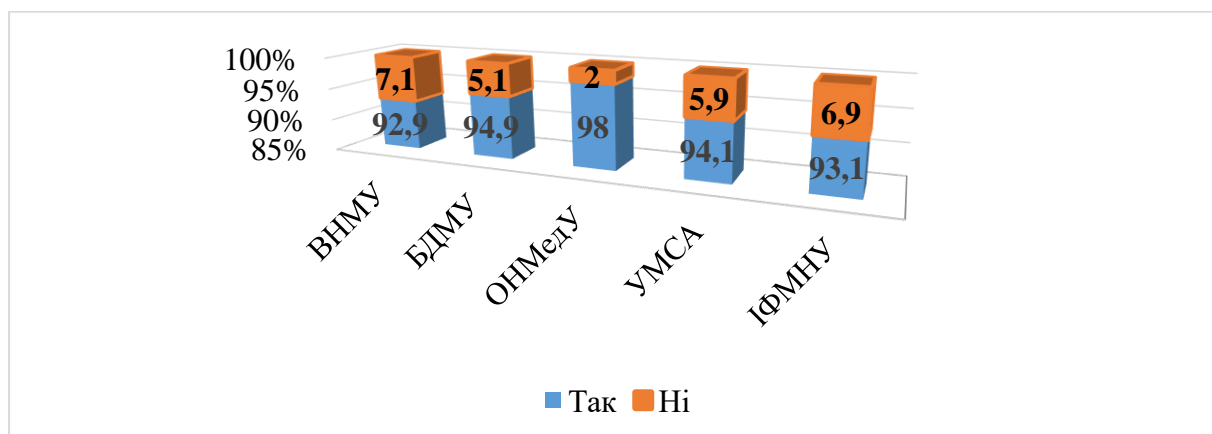


Рисунок 1. Результати відповідей здобувачів-медиків з питання наявності потреби особливого ставлення до психічно хворих, у %.

Наступним питанням анкети було чи несуть загрозу хворі з психічними розладами психіки та поведінки для суспільства. У 87,9% випадках від загальної кількості респондентів здобувачи були переконані, що особи, які мають психічні захворювання, несуть загрозу суспільству. Аналізуючи показники по кожному із медичних ЗВО, виявлено, що найбільша кількість здобувачів-медиків з такою відповіддю була у ІФНМУ – 94,5%, найменша, але на достатньо високому рівні в ОНМедУ (86,3% здобувачів).

Понад десять років тому в Україні за допомогою компанії “Соціс-Геллап” було проведено соціологічне опитування дорослого населення багатьох регіонів України щодо ставлення до психічно хворих осіб. Було встановлено, що 43% респондентів вважали, що ці хворі потребують якомога прихильнішого

ставлення, проте 43% наполягали, що такі хворі несуть загрозу для суспільства [149].

Отже, хворі вимушені лікуватися у закладах зі строгою ізоляцією так званих “закритих центрах тотального контролю”, при тому, що вони не є злочинцями. Незадовільні санітарно-гігієнічні умови перебування в психіатричних закладах охорони здоров’я, які були збудовані понад 70 років (в окремих випадках понад сторіччя) і потребують капітальної реконструкції, збільшують ознаки стигматизації і сприяють повній дезінтеграції особистості, формуванню дисфункціональних станів та подальшого загострення психічного стану хворого.

При опитуванні майбутніх лікарів 4–5 курсів медичних ЗВО “чи спостерігали під час навчання та проходження медичної практики явища стигматизації хворих з психічними розладами зі сторони працюючого медичного персоналу психіатричних лікарень”, відповіді були наступними.

У 17,3% випадках від загальної кількості респондентів здобувачі були свідками приниження хворих з психічними розладами психіки та поведінки з боку працюючого медичного персоналу в присутності здобувачів-медиків. Відсоток відповідій здобувачів-медиків у різних медичних ЗВО, у присутності яких відбувалось образи хворих з психічними розладами з боку медичного персоналу психіатричних закладів, показано на рисунку 2.

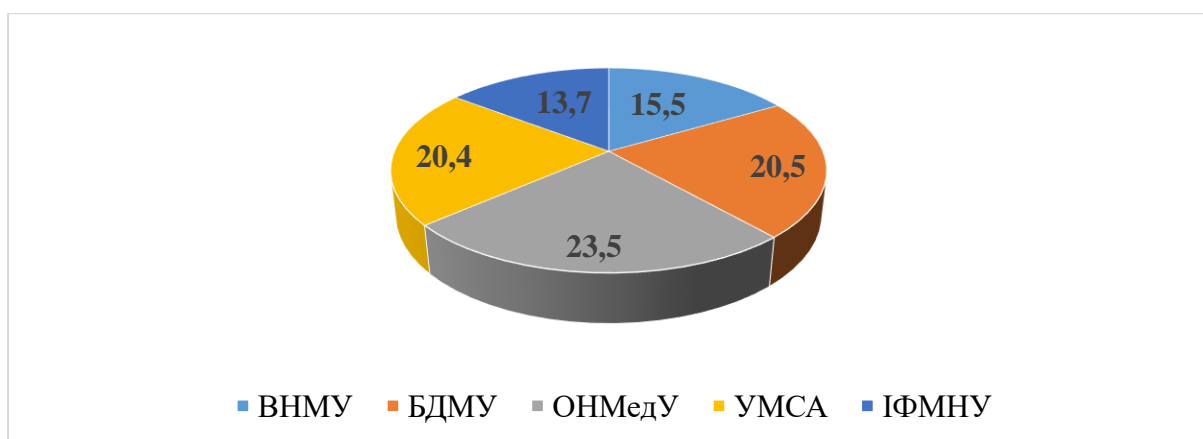


Рисунок 2. Питома вага здобувачів-медиків у різних медичних ЗВО, у присутності яких хворі з психічними розладами зазнавали вербальну агресію з боку медичного персоналу психіатричних закладів, %.

Як видно з рисунку 2 у 23,5% випадків медичні працівники психіатричних закладів м. Одеса, не дивлячись на присутність молодих майбутніх лікарів, принижували психічно хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні.

Цей факт спостерігався рідше у психіатричних закладах м. Івано-Франківськ (13,7%). Прояви недопустимого ставлення до хворих з психічними захворюваннями є порушення морально-етичних, правових принципів поведінки лікаря, і є негативним прикладом для майбутніх лікарів.

За даними досліджень науковців світу встановлено, що під час лікування хворих, самі лікарі спричиняють їх стигматизацію, таким чином подають приклад для наслідування і спричиняють стигматизацію членами сімей цих хворих. Тому за кордоном Національним інститутом психічного здоров'я постійно проводяться дослідження, аналіз, опитування, тренінги серед школярів, студентів, поліцейських і інших фахівців щодо знищення явища стигматизації у суспільстві [150,151].

Складним та відвертим питанням розробленої нами анкети було чи дозволяли собі майбутні лікарі ображати хворих з психічними розладами, які знаходились на стаціонарному лікуванні у психіатричних закладах охорони здоров'я, під час навчання.

Серед усіх досліджуваних здобувачів-медиків ОНМедУ 2,9% майбутніх молодих лікарів дозволяли вербальну агресію щодо хворих з психічними розладами, значно менше таких студентів було у БДМУ – 0,9%. Проте, здобувачі у цій ситуації відмічали, що зі сторони хворих з психічними розладами вони зазнавали також як вербальну, так і фізичну агресію. Серед усіх досліджених респондентів у 49,6% випадків здобувачі зазнавали прояви вербальної агресії від хворих, та у 7,2% випадків вони страждали від фізичних проявів агресії зі сторони хворих на психічні розлади.

Під час нашого дослідження ми вивчали емоційний статус майбутніх лікарів при зустрічі з хворими з психічними розладами. За результатами анкетування було встановлено, що більшій частині досліджуваних здобувачів ЗВО були

притаманні співчуття (82,6%) та жалість (74,3%) по відношенню до хворих з психічними розладами психіки та поведінки.

Аналізуючи результати анкетування здобувачів по кожному медичному ЗВО, найбільш виявляли співчуття до хворих здобувачі ІФНМУ (87,7%), БДМУ (86,3%), УМСА (86,1%), більшість здобувачів, які виявляли жалість до цих пацієнтів також спостерігалась у цих навчальних ЗВО (рис. 3).

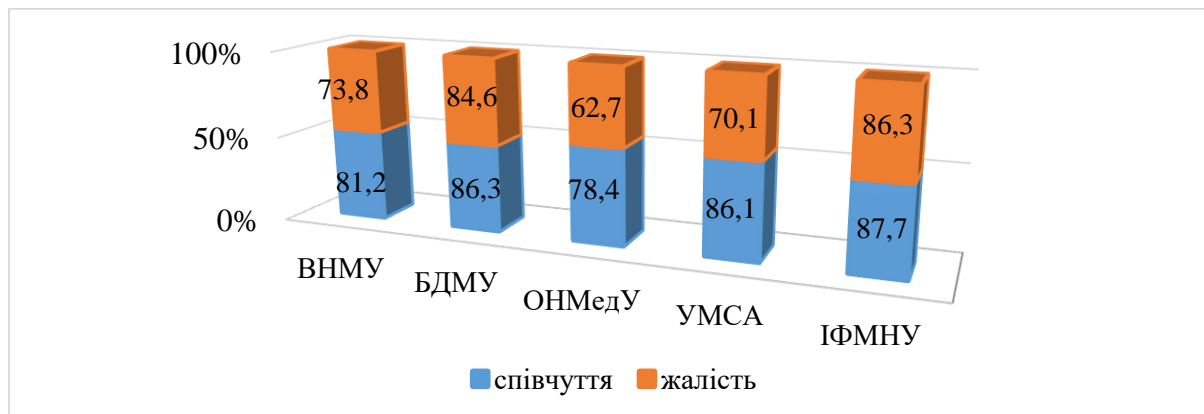


Рисунок 3. Позитивні почуття здобувачів-медиків медичних закладів вищої освіти України до психічно хворих, %.

Прикро, але факт, у 2,1% випадках майбутні лікарі дозволяли собі ображати хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні у психіатричних закладах охорони здоров'я. Це відзначено і в попередніх наших експериментальних дослідженнях щодо жорстокого поводження та проявів агресії майбутніх лікарів до хворих з розладами психіки та поведінки під час проходження виробничої практики у психіатричних лікарнях. Відсотковий показник відрази та зневаги здобувачів до хворих з розладами психіки та поведінки наведений на рисунку 4.

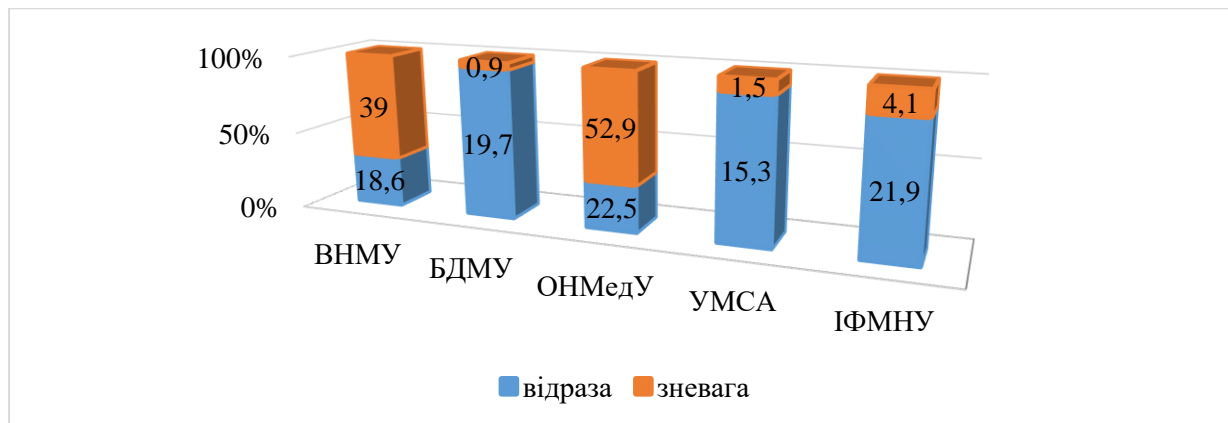


Рисунок 4. Негативні почуття здобувачів-медиків медичних закладів вищої освіти України до психічно хворих, %.

Страх у майбутніх лікарів відзначався у 56,0% респондентів від загальної кількості досліджуваних, збентеження – у 37,3%. Щодо негативних емоційних проявів, то вони проявлялись у здобувачів-медиків у 28,9% – зневага, у 16,0% – байдужість, у 18,9% – відраза та у 4,6% – злість.

У Європейських країнах постійно проводяться реформи, які спрямовані, в першу чергу, на соціальну реінтеграцію хворих з розладами психіки та поведінки, замінюючи стаціонарну модель на модель середовищної, терапевтичної, амбулаторної, домашньої психіатрії.

Тому використовуючи європейський досвід наступним питанням для здобувачів-медиків у анкеті було “Де, в яких умовах, хворі на психічні розлади повинні проходити лікування?” Було запропоновано декілька варіантів відповідей: лікування тільки в психіатричних лікарнях; в психіатричних диспансерах; в денному стаціонарі; лікування вдома/в громаді. На превеликий жаль, 73,9% майбутніх лікарів України вказали, що хворі повинні проходити лікування в стаціонарних умовах, 90,8% здобувачів зазначили – у психіатричних диспансерах, 59,2% здобувачів відповіли – в денному стаціонарі, і тільки 47,5% здобувачів допустили, що такі хворі можуть лікуватись вдома/в громаді. На рисунку 5 за результатами відповідей здобувачів показано співвідношення між класичним варіантом лікування хворих на психічні розлади психіки та поведінки – в умовах стаціонару та європейським підходом – у домашніх умовах.

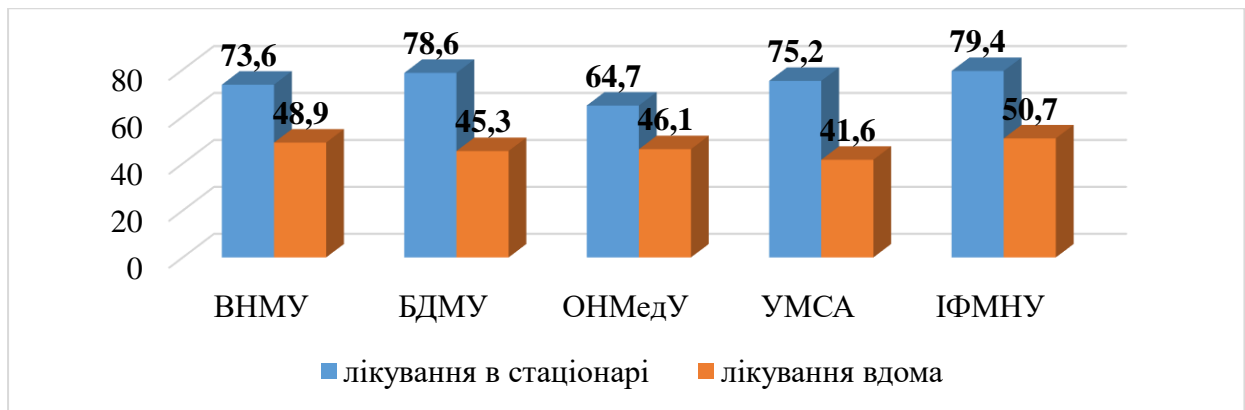


Рисунок 5. Кількість здобувачів, що пропонують класичний варіант лікування хворих на психічні розлади психіки та поведінки – в умовах стаціонару та європейський підхід – у домашніх умовах, (%).

Проте, ізолювання від суспільства й примусове лікування хворих з розладами психіки у закладах охорони здоров'я впливає на психосоматичні, моральні аспекти і спонукають до додаткового стресу й інвалідизації осіб, що ще більш негативно позначається на здоров'ї хворого та його родичів, опікунів. Хворі на психічні розлади психіки та поведінки відчують себе самотніми, втрачають почуття власної гідності, з'являються почуття безнадійності через постійні прояви дискримінації, стигматизації: приниження, обмеження прав, образи зі сторони медичних працівників. Тому соціальна ізоляція хворих з психічними розладами є основною причиною і наслідком загострення психічних розладів.

Проте, процес деінституціоналізації психіатричних закладів в Західній Європі завершився вже в 2000 році, внаслідок чого відбулось значне скорочення психіатричних лікарень і підвищення якості надання медичної психіатричної допомоги в умовах амбулаторій, центрах психічного здоров'я, в відділеннях загальної лікарні тощо.

За даними авторів країн Європейського союзу їх модель середовищної/терапевтичної психіатрії повертає близько 90% хворих до самостійного та повноцінного життя у громаду і вони перестають бути тягарем для суспільства.

Успадкування радянської системи медичної освіти у сфері підготовки молодих спеціалістів для галузі охорони психічного здоров'я в Україні, яка на жаль не зазнала істотних структурних змін, відображається у поглядах майбутніх лікарів.

Профілактичні заходи щодо подолання стигматизації сьогодення

За останні роки ми спостерігаємо, а особливо після пандемії COVID-19 і зараз під час повномасштабної війни у нашому розумінні значні зміни у «психічному здоров'ї». Рівень поширення психічних розладів поведінки та психіки за даними ВООЗ з кожним роком зростає. В Україні поширеність психічних розладів спонукає соціальна напруженість у суспільстві через військові дії, міграцію, значне соціальне напруження, безробіття, відсутність впевненість у майбутнє. Тому Україна на сьогодні займає одне із провідних позицій серед країн Європи, високо розвинутих країн світу щодо поширеності на психічні розлади при цьому негативною стороною є те, що звернень зі сторони населення зменшилось, що відображає прогресування стигматизації в суспільстві. Нехтування своїм психічним здоров'ям приводе до несвоечасного лікування, а інколи відмови від надання першої психологічної допомоги. Особи звертаються вже коли є наявні, негативні симптоми хвороби. Більшість населення не ототожнюють депресивні стани, тривожні ознаки з серйозними психічними розладами психіки та поведінки, які можуть призвести до незворотних наслідків особи: до смерті, до інвалідизації. Стигматизація – це комплекс розладів, які з'являються у хворих з будь якою патологією і зумовлюють реагування як на свою хворобу, так і на ставлення оточення хворого. Через це з'являються проблеми у соціальних стосунках, зниженні якості життя хворого та родини, виникають конфлікти внутрішньо родинні, хворі ізолюються від суспільства, з'являється аутостигматизація.

Умови, які є предикторами аутостигматизації і стигматизації наступні: стереотипізація суспільства стійка, довготривала, необґрунтована по відношенню до хворих з психічними розладами як залежних і недієздатних осіб, соціальна ізоляція таких хворих на довготривалий час у психіатричні заклади,

недостатній рівень толерантності, емпатії до хворих, прагнення суспільства дистанціюватись, дискримінація хворих щодо працевлаштування через недостатній рівень соціальної значущості, корисності для суспільства [152].

У сучасних умовах, людям з психічними розладами важко знайти роботу, у яких знижений рівень психічної активності, порушена мотиваційна, когнітивна, емоційна сфера, регуляція соціальної поведінки.

Для профілактичних заходів необхідно дотримуватись головних напрямків:

Первинні профілактичні заходи:

1. На державному рівні забезпечити гідне відношення до осіб з психічними розладами, працевлаштування таких осіб без дискримінації як і в різних країнах світу.

2. Створення громадських організацій, які представляють права осіб з психічними розладами і захищають їх.

3. Покращення, зміцнення психічного здоров'я та благополуччя населення країни, сприяючи розвитку навиків щодо покращення психічної стійкості до чинників, які викликають стрес, втому, депресивні та тривожні стани; управління психосоціальної взаємодії; дотримання здорового режиму життя.

4. При будь яких ознаках змін у психічному здоров'ї (депресії, тривожні стани) звертатись до первинної медико-санітарної допомоги, центрів психічного здоров'я.

5. Підвищити рівень широкомасштабних санітарно-просвітницьких робіт/програм по відношенню до хворих з психічними розладами через всі можливі ЗМІ (інтернет-публікації, інтернет-брошури, телебачення, громадські організації), виявлення та подолання стигм психічних розладів.

6. Робота над зменшенням стигматизації і дискримінації хворих з розладами психіки та поведінки в будь якому державному або недержавному закладі щодо надання медичної допомоги хворим.

7. Проведення занять, тренінгів щодо родичів, опікунів хворих з психічними розладами для підтримки їх психічного здоров'я, для боротьби зі стигматизацією.

8. Акцент допомоги хворому на психічні розлади повинна складати соціальна реабілітація, а не фармакотерапія.

9. Державною програмою повинно бути забезпечені працівники на будь-якому рівні скринінгові тести по виявленню порушень психічного здоров'я.

Вторинні профілактичні заходи:

1. Комплексна психотерапія, психокорекція, психреабілітація за допомогою мультидисциплінарною командою (психолог, психотерапевт, психіатр, соціальний працівник).

2. Профілактика повторного розвитку психічних розладів і підтримання ремісії.

Головні принципи, які повинні дотримуватись при наданні медичної допомоги як у державній, так і недержавній форм власності для хворих з психічними розладами (рис.6).



Рисунок 6. Принципи у наданні медичної допомоги як у державній, так і недержавній формі власності для хворих з психічними розладами.

Для профілактики стигматизації, аутостигматизації в масштабі країни потрібно надавати наступну допомогу:

1. Первинна, профілактична масова психосоціальна медична допомога – роз'яснення фахівцями (сімейними лікарями, психологами, психотерапевтами, психіатрами, соціальними працівниками) серед населення про негативні наслідки психологічної травми, алгоритм дій при виникненні психологічної травми, поширення навичок психогігієни, доступність, адреса, телефони довіри первинної психологічної допомоги.

2. Спеціалізована психосоціальна медична допомога, яка направлена на підготовку фахівців сімейних лікарів, психологів, психотерапевтів, психіатрів, соціальних працівників на професійну роботу з хворими з психічними розладами.

3. Персоналізована психосоціальна медична допомога на підтримку тих соціальних груп, які пережили інтенсивний вплив травматичної події (учасники бойових дій, військовослужбовці, працівники ДСНС, прикордонники та інші).

4. Індивідуалізована психосоціальна медична допомога – це вузькоспеціалізована, високопрофесійна медична допомога (психологами, психотерапевтами, психіатрами) для окремого пацієнта з психічними розладами.

Нами запропоновано психосоціально-реабілітаційна допомогу для пацієнтів з психічними розладами. Для кожного окремого пацієнта розробляється індивідуальна програма, яка повинна врахувати всі індивідуальні риси, властивості пацієнта і виконуватись за наступними напрямками:

- спрямованість на розвиток навичок, соціальних здібностей, активності пацієнта під час трудотерапії;
- розвиток зовнішніх/внутрішніх ресурсів пацієнта;
- врахування реальних життєвих обставин пацієнта;
- визначення особистих цілей пацієнта та поетапне/покрокове адаптування пацієнтів до звичайних умов життя з визначенням відновлення працездатності, перекваліфікації, трудової зайнятості та побутової адаптації згідно потреб самостійного функціонування в суспільстві пацієнта.

При розробці такої програми необхідно залучати компетентних фахівців мультидисциплінарної команди відповідного фаху для формування у пацієнтів з розладами психіки та поведінки активного ставлення до процесу надання реабілітаційної трудотерапії.

Правильно спланована психосоціальна терапія/реабілітація забезпечить пацієнту швидку якісну ремісію, зменшить термін перебування на стаціонарному лікуванні, дасть можливість відновити вміння пацієнта планувати та організовувати особисте життя, взаємодіяти зі стресовим середовищем, визначити особисті цілі, покращить соціальну адаптацію пацієнта в суспільстві і створить реальний інтерес працевлаштування.

В зміст індивідуальної програми для кожного пацієнта, враховуючи стан хвороби, необхідно включити:

- комунікативні тренінги – для оволодіння навичками догляду за собою, самообслуговування, приготування їжі;
- спортивні тренінги, бібліотерапія, арт та музична терапія, анімалотерапія, духовна терапія (спілкування з священнослужителями різних конфесій), які в наукових працях відмічають збільшення тривалості ремісії, появу комплаєнсу, поліпшення інтегральної самооцінки, підвищення соціальної адаптації, активація проявів самостійності, відвідування гуртків, секцій, музеїв, бібліотек, кафе [153-155].

Умови/правила проведення тренінгів суспільних навиків для хворих з психічними розладами наступні (у збереженні задовільних умов життя, нормального рівня функціонування, емоційної стабільності):

- після редукції гострих психотичних проявів;
- надавати чіткі інструкції та пояснювати кожний етап/крок тренінгу;
- постійно отримувати зворотну інформацію від пацієнтів для формування у пацієнта своєї думки;
- після кожного тренінгу проводити підсумки досягнень пацієнта;
- контроль та оцінка прогресу та використання ефективнішого ресурсу для досягнення цілі.

Принципи реабілітації пацієнтів з психічними розладами психіки та поведінки:

1. Партнерства – повага до прав та індивідуальності пацієнта і здобуття довіри у хворого при лікуванні, реабілітації, соціалізації.
2. Узгодженість, добровільність у лікуванні, реабілітації, соціалізації пацієнта.
3. Різносторонній вплив/допомога/корекція у різних сферах життя пацієнта.
4. Поступовість у збільшенні навиків щодо самостійності в будь якій ситуації.
5. Повторювання дій щодо набутих навичок.
6. Оптимальна стимуляція у зацікавленості, наполегливості, цілеспрямованості, вмотивованості хворого в будь яких діях для більшої соціалізації.

Всі ці принципи направлені на досягнення довготривалої ремісії та реадaptaції хворого з психічними розладами психіки та поведінки.

Для цього необхідно вирішити наступні питання:

1. Науково обґрунтувати та удосконалити нормативно-правову базу щодо державного регулювання системи психологічної/психіатричної допомоги, консультації, лікування, реабілітації психічного здоров'я в сучасних умовах на основі міжнародних стандартів.
2. Розробити та затвердити галузеві стандарти, відповідні протоколи/алгоритми на всіх рівнях мультидисциплінарної допомоги від міждисциплінарних команд до спеціалізованої психіатричної допомоги з самого початку контакту з фахівцями в області психічного здоров'я.
3. Сформувати ефективну систему підготовки та підвищення кваліфікації медичних кадрів та дієвих програм по консультації, лікуванню, реабілітації пацієнтів з питань психічного здоров'я; профілактика стигматизації починаючи зі здобувачів ЗВО та медичних працівників закладів психічного здоров'я; проводити тренінги, інтерв'ю після навчання для визначення ступеня стигматизації та наступних профілактичних заходів.

4. Сприяти розвитку різних форм мультидисциплінарної допомоги населення України: від «Центрів психічного здоров'я», первинної медико-санітарної допомоги, амбулаторної, мультидисциплінарних бригад/команди (лікар загальної практики-сімейної медицини, психологи/психотерапевти, лікарі-психіатри, медичні сестри психіатричного профілю, які пройшли спеціальну професійну підготовку, соціальні працівники, юристи з медичного права, священнослужителі різних конфесій і церков, представники громади), до спеціалізованої психіатричної допомоги у денних стаціонарах, відділеннях загальних лікарень, вдома як у різних країн світу.

5. Забезпечити міжвідомчу координацію діяльності у сфері психіатричної допомоги (Міністерство охорони здоров'я, Міністерство соціальної політики України, громади, духовенства).

6. Підвищити громадську/суспільну активність населення, активність недержавних/волонтерських, благодійних організацій у допомозі покращення психічного здоров'я.

7. Покращити інформаційне середовище для послідовної реалізації покращення психічного здоров'я населення України.

REFERENCES

1. G. Niedzielska. Acoustic analysis in the diagnosis of voice disorders in children// Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. V.57 (3), 2001, pp. 189-193
2. Brodnitz F.S. Psychological considerations in vocal rehabilitation // J. Speech Hear. Discord. V. 46, No. 1, 1981, pp. 21-26.
3. Ford C.N. Clinical experience with injectable collagen for vocal fold augmentation // Laryngoscope. V.96, No. 7, 1986, pp. 863-869.
4. Fomina, M.V. Prevention and treatment of voice disorders in voice-speaking professions: Guidelines/- Orenburg: GOU OGU, 2004. - 19 p.
5. Radtsig E.Yu., Bulyanko Ya.E., Orlova O.S. Voice disorders in children at different stages of speech development. Pediatrics // Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky, 2018, vol. 97, No.2, pp. 109-112.
6. Shilenkova V.V. Acoustic voice analysis. /- Yaroslavl: Avers Plus, 2015, 176 p.
7. Liu X., Zheng Y., Yang J., Zou H. The impact of tonsillectomy with or without adenoidectomy on voice: acoustic and aerodynamic assessments // J. Voice, V. 29, No. 3, 2015, pp. 346 -348.
8. Carding P.N., Wilson J.A., Mackenzie K., Deary I.J. Measuring voice outcomes state of the science review // J. Laryngol. Otol., 123, 2009, pp. 823-829.
9. Ma E., Yiu E. Multiparametric evaluation of dysphonic severity // J. Voice, 20, 2006, pp.380-390.
10. Li G., Hou Q., Zhang Ch., Jiang Zh., Gong Sh. Acoustic parameters for the evaluation of voice quality in patients with voice disorders // Annals of Palliative Medicine, V. 10, No 1, 2021, pp.130-136.
11. Vashkevich et al. Analysis of the acoustic parameters of the voice to detect diseases of the larynx // Informatika, V. 17, No.1, 2020, pp. 78–86.
12. Mehta D, Hillman R. Voice assessment: updates on perceptual, acoustic aerodynamic, and endoscopic imaging methods, Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg., No.16, 2008, pp.211-215.
13. Titze I.R., Shmidt S.S. Phonation threshold pressure in a physical model of the vocal fold mucosa // J. Acoust. soc. Am., 97, 1995, pp. 3080-3084.
14. Lutsenko E.V. Quantification of Level of a System, Based on Information Measures of K. Shannon. Kuban State Agrarian University, No.79 (05), 2012, pp. 249-304.
15. Внутрішні хвороби: підручник заснований на принципах доказової медицини 2018/19. Krakow: Medicina praktyczna, 2019. - 1632 с. Розділ 15. Хвороби кровотворної системи.- С. 1017-1101. (ел. версія www.empendium.com)

16. Platelets: structure and function. In: Scientific basis of modern medicine: monography, collective monograph / Muliarchuk O., Vydyborets S., - ect. – International Science Group. – Boston: Primedia eLaunch, 2020. 232 p. Available at: DOI: 10.46299/isg.2020.MONO.MED.I
17. Мулярчук О. В. Результаты раздельного определения общего, тромбоцитарного и свободного серотонина в плазме крови первичных доноров / О. В. Мулярчук, С. В. Выдыборец // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2020. - Т.6, №1. – С. 42-47.
18. Мулярчук О. В. Удосконалена методика дослідження реологічних властивостей крові / О. В. Мулярчук, С. В. Видиборець // International Trends in Science and Technology: XX International Scientific and Practical Conference (Warsaw, Poland, December 28, 2019). – Warsaw: RS Global Sp. z O.O., 2019. – Vol. 2. – P.55-58.
19. Piepoli M.F., Corra U., Adamopoulos S., Benzer W., Bjarnason-Wehrens B., Cupples M., Dendale P., Doherty P., Gaita D., Höfer S., et al. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: A policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014;21:664–681.
20. Anderson L., Thompson D.R., Oldridge N., Zwisler A.-D., Rees K., Martin N., Taylor R.S. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.044.
21. Lawler P.R., Filion K.B., Eisenberg M.J. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. Heart J.* 2011;162:571–584.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.017.
22. Bjarnason-Wehrens B., McGee H., Zwisler A.-D., Piepoli M.F., Benzer W., Schmid J.-P., Dendale P., Pogosova G.-N., Zdrengeha D., Niebauer J., et al. Cardiac rehabilitation in Europe: Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010;17:410–418. doi: 10.1097/HJR.0b013e328334f42d.
23. Quality of life at six months after primary percutaneous coronary intervention performed at a predominantly rural population. Mujtaba SF, Sial JA, Shaikh SA, et al. *Int J Adv Med.* 2019;6:1.
24. Comparative effectiveness of the core components of cardiac rehabilitation on mortality and morbidity: A systematic review and network meta-analysis. Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, et al. *J Clin Med.* 2018;7

25. Cardiorespiratory fitness and quality of life at different exercise intensities after myocardial infarction. Benetti M, Araujo CL, Santos RZ. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:399–404
26. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. Haykowsky M, Scott J, Esch B, et al. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-92>. *Trials.* 2011;12:92.
27. Vilela E.M., Ladeiras-Lopes R., Ruivo C., Torres S., Braga J., Fonseca M., Ribeiro J., Primo J., Fontes-Carvalho R., Campos L., et al. Different outcomes of a cardiac rehabilitation programme in functional parameters among myocardial infarction survivors according to ejection fraction. *Neth. Hear. J.* 2019;27:347–353. doi: 10.1007/s12471-019-1269-7.
28. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. [et al. (2018) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. *Stroke*, 49:46–110.
29. Johnson C.O., Nguyen M., Roth G.A [et al.] (2019). Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 18(5): 439-458. Doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
30. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. [et al.]. (2019). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. *Stroke*,50(12):e344–e418. Doi: 10.1161/STR.0000000000000211
31. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson [et al.] American Stroke Association // *Stroke*. – 2019. - №50. – P. 344–418.
32. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.]; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. - 2019. - №139. - P. 56-528.
33. Федин А.И. Клинические рекомендации по лечению и профилактике ишемического инсульта / А.И. Федин, К.Р. Бадалян // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* - 2019. - №119. – С. 91-96.
34. Brown R.H. Cerebrovascular diseases. 8th ed. / R.H. Brown, A.H. Ropper // New York: McGraw-Hill. - 2005. - Adams and Victor's principles of neurology. - P. 660–747.

35. Characteristics and Comparison of 32 COVID-19 and Non-COVID-19 Ischemic Strokes and Historical Stroke Patients / N. Akhtar, F.B. Abid, S. Kamran [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2020. - №30(1). – P. 105435-105442.
36. Treatment of Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion With COVID-19: Experience From Paris / S. Escalard, B. Maïer, H. Redjem [et al.] // *Stroke.* – 2020. - №51(8). – P. 2540-2543.
37. COVID-19 and stroke / K. Wada, Y. Hashimoto, M. Nakajima, M. Ueda // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2020. - №20. – P. 3322-3328.
38. Cardioembolic Stroke: Risk Factors, Clinical Features, and Early Outcome in 956 Consecutive Patients / K. Griñán, A. Arboix, J. Massons [et al.] // *Rev Invest Clin.* – 2020. - №73(5). – P. 128-134.
39. Estimate of prevalent ischemic stroke from triglyceride glucose-body mass index in the general population / Du Z., Xing L., Lin M., et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* - 2020. - №20(1). - P. 483-488.
40. Carotid Intima-Media Thickness and the Risk of First Stroke in Patients With Hypertension / Sun P., Liu L., Liu C. [et al.] // *Stroke.* - 2020. - №51(2). - P. 379-386.
41. Left atrial size and risk of recurrent ischemic stroke in cardiogenic cerebral embolism / Quan W., Yang X., Li Y. [et al.] // *Brain Behav.* - 2020. - №10(10). - P. 1798-1799.
42. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging / J.W. Chung, S.H. Park, N. Kim [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2014. - №3(4). – P. 1119-1122.
43. Association Between Thrombolytic Door-to-Needle Time and 1-Year Mortality and Readmission in Patients With Acute Ischemic Stroke / S. Man, Y. Xian, D.N. Holmes [et al.] // *JAMA.* - 2020. - №323(21). – P. 2170-2184.
44. Neuroimaging of Acute Stroke / A.P. Jadhav, S.M. Desai, D.S. Liebeskind, L.R. Wechsler // *Neurol Clin.* – 2020. - №38(1). – P. 185-199.
45. Standards of practice in acute ischemic stroke intervention: international recommendations / L. Pierot, M.V. Jayaraman, I. Szikora [et al.] // *J Neurointerv Surg.* – 2018. - №10. – P. 1121–1126.
46. Beyond the Brain: The Systemic Pathophysiological Response to Acute Ischemic Stroke / M.H.H. Balch, S.M. Nimjee, C. Rink, Y. Hannawi // *J Stroke.* – 2020. - №22(2). – P. 159-172.
47. Darwish E.A.F. Mapping the ischemic penumbra and predicting stroke progression in acute ischemic stroke: the overlooked role of susceptibility weighted imaging / E.A.F. Darwish, M. Abdelhameed-El-Nouby, E. Geneidy // *Insights Imaging.* – 2020. - №11(1). – P. 6-12.

48. Fifield K.E. Rapid degeneration of neurons in the penumbra region following a small, focal ischemic stroke / K.E. Fifield, J.L. Vanderluit // *Eur J Neurosci.* – 2020. - №52(4). – P. 3196-3214.
49. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke / Z. He, N. Ning, Q. Zhou [et al.] // *Free Radic Biol Med.* - 2020. - №146. - P. 45-58.
50. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells / D. Belov Kirdajova, J. Kriska, J. Tureckova, M. Anderova // *Front Cell Neurosci.* – 2020. - №14. – P. 51-54.
51. Microglial Calcium Waves During the Hyperacute Phase of Ischemic Stroke / L. Liu, K.N. Kearns, I. Eli [et al.] // *Stroke.* – 2020. - №9. – P. 32766-32769.
52. Menon B. Evaluating the Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke / B. Menon, K. Ramalingam, R. Kumar // *J Neurosci Rural Pract.* - 2020. - №11(1). - P. 156-159.
53. Immune-Inflammatory, Metabolic, Oxidative, and Nitrosative Stress Biomarkers Predict Acute Ischemic Stroke and Short-Term Outcome / D.F. Alfieri, M.F. Lehmann, T. Flauzino [et al.] // *Neurotox Res.* - 2020. - №38(2). - P. 330-343.
54. Effect of blood pressure on early neurological deterioration of acute ischemic stroke patients with intravenous rt-PA thrombolysis may be mediated through oxidative stress induced blood-brain barrier disruption and AQP4 upregulation / Y. He, Q. Yang, H. Liu [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2020. - №29(8). – P. 1049-1057.
55. Blood-brain barrier integrity of stroke patients presenting in an extended time window / J. Butler, P. Heidari, S. Blayney [et al.] // *BMC Neurol.* - 2020. - №20(1). - P. 54-58.
56. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke / S. Sarvari, F. Moakedi, E. Hone [et al.] // *Metab Brain Dis.* - 2020. - №35(6). - P. 851-868.
57. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke / H. Pawluk, A. Woźniak, G. Grzešek [et al.] // *Clin Interv Aging.* - 2020. - №15. - P. 469-484.
58. Platz T. Evidence-based guidelines and clinical pathways in stroke rehabilitation: an international perspective / T. Platz // *Front Neurol.* – 2019. - №10. – P. 200-208.
59. Stroke Recovery in Rats after 24-Hour-Delayed Intramuscular Neurotrophin-3 Infusion / D.A. Duricki, S. Drndarski, M. Bernanos [et al.] // *Ann Neurol.* - 2019. - №85(1). - P. 32-46.
60. Mode of action of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) as a novel therapy for stroke in a mouse model / J. Modi, J. Menzie-Suderam, H. Xu [et al.] // *J Biomed Sci.* - 2020. - №27(1). - P. 19-27.

61. Lv K. Relationship between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a Meta-analysis / K. Lv, Y. Yang // *Scand J Clin Lab Invest.* - 2020. - №80(1). - P. 20-24.
62. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017 Apr-Jun;11(2):72-80. PMID: 28539867; PMCID: PMC5426403.
63. Eriksson K, Fei G, Lundmark A et al. Periodontal Health and oral microbiota in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med.* 2019; 8(5): 630. doi: 10.3390/jcm8050630.
64. Könönen E, Gursoy M, Gursoy U Periodontitis: A multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *J. Clin. Med.* 2019; 8(8): 1135. doi: 10.3390/jcm8081135.
65. Kaku M, Matsuda S, Kubo T, Shimoe S, Tsuga K, Kurihara H, Tanimoto K Generalized periodontitis treated with periodontal, orthodontic, and prosthodontic therapy: A case report. *World J Clin Cases* 2021; 9(21): 6110-6124 PMID: 34368333 doi: 10.12998/wjcc. v9.i21.6110.
66. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018. Jun;89(12):159-172. doi: 10.1002/JPER.18-0006.
67. Fan J, Caton JG Occlusal trauma and excessive occlusal forces: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018. Jun;89(1):214-222. doi: 10.1002/JPER.16-0581. PMID: 29926937.
68. Jiang K, Jiang LS, Li HX, Lei L Periodontal-orthodontic interdisciplinary management of a “periodontally hopeless” maxillary central incisor with severe mobility: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2022; 10(14): 4550-4562 PMID: 35663057 doi: 10.12998/wjcc. v10.i14.4550.
69. Zasčiurinskienė E, Basevičienė N, Lindsten R, Slotte C, Jansson H, Bjerklin K Orthodontic treatment simultaneous to or after periodontal cause-related treatment in periodontitis susceptible patients. part I: Clinical outcome. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2018 Feb;45(2):213-224. doi: 10.1111/jcpe.12835.
70. Martin C, Celis B, Ambrosio N, Bollain J, Antonoglou GN, Figuero E Effect of orthodontic therapy in periodontitis and non-periodontitis patients: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2022 Jun;49(24):72-101. doi: 10.1111/jcpe.13487.
71. Rath-Deschner B, Nogueira AVB, Beisel-Memmert S et al. Interaction of periodontitis and orthodontic tooth movement—an in vitro and in vivo study. *Clin Oral Invest.* 2022; 26:171–181. doi:10.1007/s00784-021-03988-4.
72. Passanezi E, Sant'Ana AC Role of occlusion in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2019 Feb;79(1):129-150. doi: 10.1111/prd.12251.

73. Inchingolo AD, Di Cosola M, Inchingolo AM et al. Correlation between occlusal trauma and oral microbiota: a microbiological investigation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021 Mar-Apr;35(2):295-302. doi: 10.23812/21-2supp1-2913.
74. Baek K, Ji S, Choi Y Complex intratissue microbiota forms biofilms in periodontal lesions. *J Dent Res*. 2018 Feb;97(2):192-200. doi: 10.1177/0022034517732754.
75. Drok VA Prevalence of dentoalveolar anomalies and periodontal diseases among adolescents. *Ukrainian Dental Almanac*. 2018; 1:72–74. doi:10.31718/2409-0255.1.2018.17.
76. Feu D Orthodontic treatment of periodontal patients: challenges and solutions, from planning to retention. *Dental Press J Orthod*. 2020 Nov-Dec;25(6):79-116. doi: 10.1590/2177-6709.25.6.079-116.sar. PMID: 33503129.
77. Charavet C, Bernard JC, Gaillard C, Le Gall M Benefits of Digital Smile Design (DSD) in the conception of a complex orthodontic treatment plan: A case report-proof of concept. *Int Orthod*. 2019 Sep;17(3):573-579. doi: 10.1016/j.ortho.2019.06.019. PMID: 31272840.
78. Батлук В.А., Азарський К.І. Рівень забруднення атмосферного повітря та його вплив на стан здоров'я населення України // Будівництво, матеріалознавство, машинобудування. 2010. № 52. С. 205-210.
79. Шевчук Т.І., Шкарупа В.М., Хлестова С.С. Антропогенна зміна довкілля як фактор поширення паразитарних захворювань людини // Довкілля і здоров'я: Матеріали наук.-практ. конф., 27-28 квіт. 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 220-222.
80. Чорна В.В., Хлестова С.С., Гуменюк Н.І. Показники захворюваності і поширеності та сучасні погляди на профілактику хвороб // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020. Т. 24, № 1. С. 158-164.
81. Піскун Р.П., Горбатюк С.М. Функціональна морфологія головного мозку при атеросклерозі в експерименті та під впливом вінпоцетіну // Таврический медико-биологический вестник. 2006. Т. 9. № 3. С. 100-113.
82. Verma S. et al. A new classification of aerosol sources and types as measured over Jaipur, India // *Aerosol and Air Quality Research*. 2015. Vol. 15. P. 985-993.
83. Cheng M.-D. Classification of Volatile Engine Particles // *Aerosol and Air Quality Research*. 2013. Vol. 13. P. 1411-1422.
84. Молодець Ю.А. Дослідження питання щодо нормування дрібнодисперсного пилу в гірничовидобувній промисловості // Проблеми охорони праці, промислової та цивільної безпеки. 2017. С. 154-157.
85. Давиденко Г.М. Гігієнічна оцінка небезпеки здоров'ю населення від забруднення атмосферного повітря зваженими частками пилу: дис. канд. біол. наук: 14.02.01. Київ, 2017. 147 с

86. Rodriguez S. et al. Influence of sea breeze circulation and road traffic emissions on the relationship between particle number, black carbon, PM₁, PM_{2.5} and PM_{2.5–10} concentrations // *Atmospheric Environment*. 2008. Vol. 42. P. 6523-6534.
87. Belis C.A. et al. Urban pollution in the Danube and Western Balkans regions: the impact of major PM_{2.5} // *Environment International*. 2019. Vol. 133. P. 105-158.
88. Lang J.L. et al. Investigating the contribution of shipping emissions to atmospheric PM_{2.5} using a combined source apportionment approach // *Environmental Pollution*. 2017. Vol. 229. P. 557-566.
89. Березюк О.В. Використання методу регресійного аналізу при визначенні концентрації бенз[а]пірену в ґрунтах полігонів твердих побутових відходів // *Наукові праці ВНТУ*. 2022. № 1. 6 с.
90. Березюк О.В. Структура машин для збирання та первинної переробки твердих побутових відходів // *Вісник машинобудування та транспорту*. 2015. № 2. С. 3-7.
91. Hnes L., Kunytskyi S., Medvid. S. Theoretical aspects of modern engineering. International Science Group. 2020. 356 p.
92. Березюк О.В. Шляхи підвищення ефективності пресування твердих побутових відходів у сміттєвозах // *Сучасні технології, матеріали і конструкції у будівництві*. 2009. № 1. С. 111-114.
93. Boiko T. et al. Theoretical foundations of engineering. Tasks and problems. Vol. 3. International Science Group. 2021. 485 p.
94. Березюк О.В. Науково-технічні основи проектування приводів робочих органів машин для збирання та первинної переробки твердих побутових відходів: автореф. дис. д-ра техн. наук., Хмельницький, 2021. 46 с.
95. Березюк О.В. Регресійний аналіз концентрації нафтопродуктів в ґрунтах полігонів твердих побутових відходів // *Наукові праці ВНТУ*. 2022. № 3. 6 с.
96. Березюк О.В., Лемешев М.С., Дудар І.Н. Регресійний аналіз концентрації свинцю в ґрунтах на відстані від полігонів твердих побутових відходів // *Наукові праці ВНТУ*. 2022. № 4. 6 с.
97. Березюк О.В., Васенко Т.Б., Горбатюк С.М., Шевчук Т.І. Регресійна залежність показників захворюваності на хвороби органів дихання від продуктивності сміттєспалювального заводу // *Наукові праці ВНТУ*. 2023. № 1. 6 с.
98. Khrebtii H. Innovative ways of improving medicine, psychology and biology: collective monograph. Boston: Primedia eLaunch, 2023. 305 p.
99. Березюк О.В., Горбатюк С.М., Березюк Л.Л. Залежність поширеності хвороб від відстані між населеним пунктом і полігоном твердих побутових відходів // *Наукові праці ВНТУ*. 2020. № 4. 6 с.

100. Козій І.С. та ін. Математично-статистичне дослідження впливу дрібнодисперсних твердих забруднюючих речовин на здоров'я людини // Техногенно-екологічна безпека. 2021. № 10(2). С. 23-27.
101. Березюк О.В. та ін. Удосконалення математичної моделі впливу викидів дрібнодисперсного пилу на захворюваність хворобами системи кровообігу // Наукові праці ВНТУ. 2023. № 1. 7 с.
102. Березюк О.В. Планування багатофакторного експерименту для дослідження вібраційного гідроприводу ущільнення твердих побутових відходів // Вібрації в техніці та технологіях. 2009. № 3 (55). С. 92-97.
103. Березюк О.В. Комп'ютерна програма "Планування експерименту" ("PlanExp") // Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 46876. К.: ДСІВ України. Дата реєстрації: 21.12.2012.
104. Березюк О.В. Моделювання компресійної характеристики твердих побутових відходів у сміттєвозі на основі комп'ютерної програми "PlanExp" // Вісник Вінницького політехнічного інституту. 2016. № 6. С. 23-28.
105. Тетенцова І.О. Гігієнічна оцінка сучасних технологій поводження з твердими побутовими відходами в Україні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.02.01. К., 2019. 26 с.
106. Березюк О.В. Комп'ютерна програма "Регресійний аналіз" ("RegAnaliz") // Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 49486. К.: Державна служба інтелектуальної власності України. Дата реєстрації: 03.06.2013.
107. Березюк О.В. Встановлення регресій параметрів захоронення відходів та потреби в ущільнювальних машинах на основі комп'ютерної програми "RegAnaliz" // Вісник ВПІ. 2014. № 1. С. 40-45.
108. Березюк О.В. Определение регрессии коэффициента уплотнения твердых бытовых отходов от высоты полигона на основе компьютерной программы "RegAnaliz" // Автоматизированные технологии и производства. 2015. № 2 (8). С. 43-45.
109. Центр медичної статистики України МОЗ України. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2010-2017 рр. URL: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2017.pdf>
110. Гончарук Е. Г., Бардов В. Г. Сергета І. В., Омельчук С. Т. Комплексна оцінка стану здоров'я дітей і підлітків як гігієнічна проблема: методологічні та прикладні аспекти (огляд літератури). Журнал АМН України. 2003. Т. 9, № 3. С. 523-541.
111. Сергета І. В., Бардов В. Г. Оцінка стану здоров'я дітей, підлітків та молоді і сучасні технології його збереження та зміцнення. Вісник Вінницького державного медичного університету. 2003. Т. 7, № 2/2. С. 799-800.

112. Сергета І. В., Панчук О. Ю., Стоян Н. В., Дреженкова І. Л., Макаров С. Ю. Університетська гігієна у контексті імплементації “Закону про вищу освіту”: фізіолого-гігієнічні основи, реалії та шляхи розвитку. Довкілля та здоров’я. 2016. № 4 (80). С. 46-52.
113. Сухарев А.Г., Сергета И.В. Особенности свободного времени и работоспособность подростков. Гигиена и санитария. 1999. № 5. С. 29-31
114. Черешнюк Г. С., Сергета І. В., Пилипчук В. Л., Краснова Л. І. Проблеми впровадження добровільного медичного страхування та шляхи їх розв’язання. Фінансові послуги. 2006. № 2. С. 22-26.
115. Makarov Serhii Y., Stoyan Nataliya V., Serheta Ihor V., Taran Oksana A., Dyakova Oksana V. Peculiarities of the interaction of the indicators of psychophysiological adaptation of modern students in the context of the effective monitoring of individual health of young women and young men. Wiadomości Lekarskie. 2019, tom LXXII, nr 5 cz II. P. 1053-1058.
116. Мороз В. М., Макаров С. Ю., Серебреннікова О. А., Сергета І. В. Навчальний стрес та психофізіологічні критерії оцінки адаптаційних можливостей організму студентів закладів вищої медичної освіти. Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. 184 с.
117. Мороз В. М., Серебреннікова О. А., Сергета І. В., Стоян Н. В. Психофізіологічні та психогігієнічні основи ефективного використання здоров’язберігаючих технологій у закладах вищої освіти Вінниця: ТОВ “ТВОРИ”, 2021. 208 с.
118. Сергета І. В., Бардов В. Г., Дреженкова І. Л., Панчук О. Ю. Гігієнічні нормативи рухової активності студентів закладів вищої медичної освіти та шляхи її оптимізації. Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. 184 с.
119. Сергета І. В., Панчук О. Ю., Яворовський О. П. Гігієнічна діагностика професійної придатності студентів закладів медичної освіти (на прикладі стоматологічних спеціальностей). Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. 348 с.
120. Сергета І. В., Браткова О. Ю., Серебреннікова О. А. Наукове обґрунтування гігієнічних принципів профілактики розвитку донозологічних зрушень у стані психічного здоров’я учнів сучасних закладів середньої освіти (огляд літератури і власних досліджень). Журнал НАМН України. 2022. Т. 28, № 1. С. 306-326.
121. Сергета І. В., Серебреннікова О. А., Стоян Н. В., Дреженкова І. Л., Макарова О. І. Психогігієнічні принципи використання здоров’язберігаючих технологій у сучасних закладах вищої освіти. Довкілля та здоров’я. 2022. № 2 (103). С. 32-41.
122. Тимощук О. В., Полька Н. С., Сергета І. В. Наукові основи комплексної гігієнічної оцінки якості життя та адаптаційних можливостей сучасної учнівської і студентської молоді. Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. 272 с.

123. Даниленко Г. Н. Состояние здоровья школьников при различных формах организации учебной деятельности. Гігієна населених місць. К., 1999. Вып. 35. С. 463-469.
124. Коренев М. М., Даниленко Г. М. Здоров'я дітей шкільного віку: проблеми і шляхи вирішення. Журнал АМН України. 2007. № 3. С. 526-532.
125. Нагорна А. М., Грузева Т. С., Кульчинська Т. К. Сучасний стан здоров'я підлітків і молоді України та заходи щодо його збереження і покращання. Лікарська справа. 1998. № 7. С. 177-181.
126. Водолажський М. Л., Меркулова Т. В. Скринінг- оцінка стану здоров'я школярів. Гігієнічні та соціально-психологічні аспекти моніторингу здоров'я школярів. Харків: ІОЗДП АМНУ, 2006. С. 38-39.
127. Даниленко Г. М., Богмат Л. Ф., Подрігало Л. В. [та ін.]. Скринінг-тестування здоров'я дітей шкільного віку та підлітків : методичні рекомендації). Харків, 1996. 23 с.
128. Нікберг І. І., Сергета І. В., Цимбалюк Л. І. Гігієна з основами екології. К. : Здоров'я, 2001. 504 с.
129. Сердюк А. М., Полька Н. С., Сергета І. В. Психогігієна дітей и подростков, страдаючих хронічними соматическими захворюваннями. Вінниця : Нова книга, 2012. 336 с.
130. Черепаха О. Л., Сергета І. В., Жуковський В. Т. Моделювання нормативних показників реовазограми гомілки у підлітків різних соматотипів в залежності від особливостей будови тіла на підставі використання статистичних моделей. Вісник морфології. 2011. Т. 17, № 2. С. 323-327.
131. Полька Н. С., Сергета І. В. Актуальні проблеми психогігієни дітей і підлітків: шляхи та перспективи їх вирішення (огляд літератури і власних досліджень). Журнал НАМН України. 2012. Т. 18, № 2. С. 223-236.
132. Полька Н. С., Бердник О. В. Сучасні підходи до оцінки стану здоров'я в гігієні дитинства (огляд літератури та власних досліджень. Журнал НАМН України. 2013. Т. 19, № 2. С. 226-235.
133. Мединська Ю.Я. Стигма як соціальний й стереотип у сфері психічного здоров'я. Психологічні перспективи. 2013. Випуск 22. С.140-396
134. Малина О.Г. Психологічний аналіз проблеми стигматизації хворих на психічні розлади. Збірник наукових праць «Проблеми сучасної психології». 2016. №2 (10). С. 86-91
135. Picco L., Abdin E., Pang S. et al. Association between recognition and help-seeking preferences and stigma towards people with mental illnesses. Epidemiol Psychiatr Sci. 2018;27(1):84-93. Doi: 10.1017/S2045796016000998

136. McLaren T., Peter L.-J., Tomczyk S. et al. The seeking mental Health care model: prediction of help-seeking for depressive symptoms by stigma and mental illness representations. *Clinical Trial*. 2023;23910;69. DOI: 10.1186/s12889-022-14937-5
137. Sharp M.-L., Fear N.T., Rona R.J. et al. Stigma as a barrier to seeking health care among military personnel with health problems. *Epidemiol Rev*. 2015;37:144-162. Doi: 10.1093/epirev/mxu012
138. Catalano L.T., Brown C.H., Lucksted A. et al. Support for the social-cognitive model of internalized stigma in serious mental illness. *Journal of Psychiatric Res*. 2021;137:41-47. Doi:10.1016/j.jpsychires.2021.02.014
139. Picco L., Abdin E., Pang S. et al. Association between recognition and help-seeking preferences and stigma towards people with mental illnesses. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27(1):84-93. Doi: 10.1017/S2045796016000998
- McLaren T., Peter L.-J., Tomczyk S. et al. The seeking mental Health care model: prediction of help-seeking for depressive symptoms by stigma and mental illness representations. *Clinical Trial*. 2023;23910;69. DOI: 10.1186/s12889-022-14937-5
140. Sharp M.-L., Fear N.T., Rona R.J. et al. Stigma as a barrier to seeking health care among military personnel with health problems. *Epidemiol Rev*. 2015;37:144-162. Doi: 10.1093/epirev/mxu012
141. Catalano L.T., Brown C.H., Lucksted A. et al. Support for the social-cognitive model of internalized stigma in serious mental illness. *Journal of Psychiatric Res*. 2021;137:41-47. Doi:10.1016/j.jpsychires.2021.02.014
142. Becker, H. (1963). *The Outsiders: Studies in the sociology of Deviance*. New York: The Free Press. Retrieved from https://monoskop.org/File:Becker_Howard_Outside rs_Studies_In_The_Sociogy_Of_Deviance_1963.pdf
143. Goffman, E. (1963). *Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity*. Englewood Cliffs. ISBN 0671622447, 9780671622442
144. Leymann, H. (1990). Mobbing and Psychological Terrors at Work. *Violence and Victims*, 5 (2), 119–126. Retrieved from <http://www.mobbingportal.com/leymannmain.html>
145. Maduka, O., & Odia, O. (2014). Ethical challenges of containing Ebola: the Nigerian experience. *Journal of Medical Ethics*, 41, 917–919. doi: 10.1136/medethics-2014-102561
146. Tellenbach, H. (1986). *Melancholia. Problem geschichte Endogenitat, Typologie, Pathogenese*. Klinic. (Vierte, et wieterte Auflage). Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ISBN 978-3-642-96194-6

147. Vila-Badia, R., Martnez-Zambrano, F., Arenas, O., Casas-Anguera, E., Villellas, R., Ramón Martín, J., & Ochoa, S. (2016). Effectiveness of an intervention for reducing social stigma towards mental illness in adolescents. *World J. Psychiatry*, 6 (2), 239–247. doi: 10.5498/wjp.v6.i2.239
148. World Health Organization. (2013). *Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2020*. Geneva: World Health Organization. Retrieved from http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R8-en.pdf
149. Соціальна психологія в Україні. Довідник. Видання друге. За ред. Члена-коресп. НАПН України М.М.Слюсаревського; упоряд. І.І. Рувура, С.Є. Фіськович; Ін-т соц. Та політ. Психології НАПН України. Київ: Талком. 2019.324 с.
150. Deb T., Lempp H., Bakolis I., et al. Responding to experienced and anticipated discrimination (READ): anti – stigma training for medical students towards patients with mental illness – study protocol for an international multisite non-randomised controlled study. *BMC Med Educ*. 2019;19(1):41. Doi: 10.1186/s12909-019-1472
151. Henderson C., Ouali U., Bakolis I. et al. Training for mental health professionals in responding to experienced and anticipated mental health – related discrimination (READ-MH): protocol for an international multisite feasibility study. *Piot Feasibility Stud*. 2022;8(1):257. Doi: 10.1186/s40814-022-01208-8
152. Малина О.Г. Соціально-психологічні механізми стигматизації хворих на психічні розлади. *Науковий вісник Херсонського державного університету*. 2017. Том 2, випуск 2. С. 176-180
153. Чапляк А.П., Романів О.П., Надь Б.Я. Психосоціальна реабілітація в психічно хворих осіб з інвалідністю. *Україна.Здоров'я нації*. 2018. 3/1(51).61-62
154. Вінтоняк Д.М., Новохатська О.В., Ямпольська О.В. & Кривоніс О.О. Досвід психосоціальної реабілітації осіб із психічними розладами на базі Сватівської обласної психіатричної лікарні. *Pain Medicsne Journal*. 2018. Том 3, 2/1. 1-3. Doi: 1031636/pmjua/t1/29688
155. Suijkerbuijk Y.B., Schaafsma F.G., Mechelen J.C. et al. Interventions for obtaining and maintaining employment in adults with severe mental illness, a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD01186