



MEDICINE AND PSYCHOLOGY: MODERN PROBLEMS, NEW TECHNOLOGIES AND WAYS OF DEVELOPING OUTDATED

Collective monograph

ISBN 979-8-89269-758-3

DOI 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1

BOSTON(USA)-2024

ISBN – 979-8-89269-758-3

DOI – 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1

*Medicine and psychology:
modern problems, new
technologies and ways of
developing outdated theories*

Collective monograph

Boston 2024

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN – 979-8-89269-758-3

DOI – 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1

Authors – Rusnak I., Merwin P.E., Kulachek V., Kulachek Y., Akentjev S., Mezhiievskia I., Maslovskiy V., Pavlov S., Razmadze M., Samkharadze R., Gachechiladze L., Razmadze D., Tashchuk V., Khrebtii H., Сергієнко В., Сегін В., Гоцко М., Сергієнко Л., Сергієнко О., Serheta I., Совтисік Д., Чорна В.В., Гонишнюк Д.А., Рибінський М.В., Дубовий О.О., Коломієць В.В., Siusiuka V., Deinichenko O., Pavliuchenko M., Onopchenko S., Lyubomirska K., Moskalenko Y., Міщанчук Н.С., Борисенко О.М., Івасенко А.Ю., Переходько К.М., Стрельцова В.В., Крищик О.В., Mylyanych A., Levchuk R., Fedorova O., Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Воліводзь І.П., Ковтун Л., Лантух І., Гульбс О., Діхтяренко С., Vereziuk O., Horbatiuk S., Khliestova S., Hrynychak N., Ісаєнко О., Білозерський В., Бомко Т., Рижкова Т., Данілова Т.

REVIEWER

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 © 2024 by the International Science Group(isg-konf.com) and authors.

Illustrations © 2024 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:

Medicine and psychology: modern problems, new technologies and ways of developing outdated theories: collective monograph / Mezhiievskia I., Maslovskiy V., Pavlov S. – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2024. 386 p. Available at : DOI – 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1

TABLE OF CONTENTS

1. CARDIOLOGY		
1.1	<p>Mezhiievska I.¹, Maslovskiy V.¹, Pavlov S.²</p> <p>MODELING OF THE QUALITY OF LIFE AND PREDICTORS OF ITS DETERIORATION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION</p> <p>¹ Department of internal medicine ³, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine</p> <p>² Laboratory of Biomedical Optics, Faculty for Infocommunications, Radioelectronics and Nanosystems, Vinnytsia National Technical University, Vinnytsya, Ukraine</p>	8
1.2	<p>Razmadze M.¹, Samkharadze R.², Gachechiladze L.², Razmadze D.¹</p> <p>EXPERT DIAGNOSTIC SYSTEM FOR PATIENTS WITH VEGETATIVE-VASCULAR DYSTONIA</p> <p>¹ Institute for Scientific and Technical Information - TECHINFORMI, Georgian Technical University (GTU); International Black Sea University</p> <p>² Department of Program Engineering, Georgian Technical University</p> <p>³ Department of Information Technologies, Georgian Technical University</p>	16
1.3	<p>Tashchuk V.¹, Khrebtii H.¹</p> <p>PATHOGENETIC ASPECTS OF CHRONIC HEART FAILURE TREATMENT</p> <p>¹ Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University</p>	25
2. ENDOCRINOLOGY		
2.1	<p>Сергієнко В.¹, Сегін В.¹, Гоцко М.¹, Сергієнко Л.¹, Сергієнко О.¹</p> <p>ВЕГЕТАТИВНА НЕРВОВА СИСТЕМА, МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ І ПОСТТРАВМАТИЧНИЙ СТРЕСОВИЙ РОЗЛАД</p> <p>¹ Кафедра ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького</p>	32
3. HYGIENE AND OCCUPATIONAL PATHOLOGY		
3.1	<p>Serheta I.¹</p> <p>PSYCHOHYGIENIC ASSESSMENT OF PROCESSES FORMATION OF THE CHARACTER ACCENTUATION PUPILS IN MODERN SECONDARY SCHOOL</p> <p>¹ Department of General Hygiene and Ecology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya</p>	48

4. INTERNAL DISEASES		
4.1	<p>Rusnak I.¹, Merwin P.E.¹, Kulachek V.², Kulachek Y.³, Akentjev S.⁴</p> <p>A MODERNIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF WITH THE HELP OF NUTRITION PROGRAMS</p> <p>¹ Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine</p> <p>² Department of Internal Medicine, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine</p> <p>³ Department of Surgery №2, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine</p> <p>⁴ Department of Anesthesiology and Resuscitation, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine</p>	57
5. MEDICAL BIOCHEMISTRY		
5.1	<p>Совтисік Д.¹</p> <p>БІОХІМІЗМ ОБМІНУ РЕТИНОЛУ В СЛИЗОВІЙ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ЗА УМОВ РІЗНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОРГАНІЗМУ ВІТАМІНОМ А, ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ І КАНЦЕРОГЕНЕЗУ</p> <p>¹ Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка</p>	65
6. MEDICAL REHABILITATION, PHYSIOTHERAPY AND SPA TREATMENT		
6.1	<p>Чорна В.В.¹, Гонишнюк Д.А.², Рибінський М.В.³, Дубовий О.О.¹, Коломієць В.В.²</p> <p>АНАЛІЗ СТРУКТУРИ БОЙОВОЇ ТРАВМИ ПІД ЧАС АТО/ООС ТА ПОВНОМАСШТАБНОЇ ВІЙНИ, ПРАВА, ГАРАНТІЇ ЗАХИЩЕНОСТІ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОПОМІЖНИМИ ЗАСОБАМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ОСІБ З ІНВАЛІДНІСТЮ В УКРАЇНІ</p> <p>¹ кафедра медицини катастроф та військової медицини, Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, Вінниця, Україна</p> <p>² Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна</p> <p>³ кафедра травматології та ортопедії, Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, Вінниця, Україна</p>	103
7. OBSTETRICS AND GYNECOLOGY		
7.1	<p>Siusiuka V.¹, Deinichenko O.¹, Pavliuchenko M.¹, Onopchenko S.¹, Lyubomirska K.¹</p> <p>COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF PREGNANTS, TAKING INTO ACCOUNT THE PSYCHOSOMATIC COMPONENT</p> <p>¹ Department of obstetrics and gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University</p>	118

8. ONCOLOGY		
8.1	<p>Moskalenko Y.¹</p> <p>IMMUNE-RELATED TOXICITY OF CHECKPOINT INHIBITORS</p> <p>¹ Department of Oncology and Radiology, Sumy State University</p>	124
9. OTORHINOLARYNGOLOGY		
9.1	<p>Міщанчук Н.С.¹, Борисенко О.М.¹</p> <p>КІНЕТОЗИ (MOTION SICKNESS): ТАКТИКА ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ У СУЧАСНИХ УМОВАХ</p> <p>¹ Відділ мікрохірургії вуха та отонейрохірургії ДУ «Інститут отоларингології імені О.С.Коломійченка НАМН України», Київ, Україна</p>	145
10. PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
10.1	<p>Івасенко А.Ю.¹</p> <p>ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ В ОСІБ З НАБУТОЮ КОРОТКОЗОРИСТЮ</p> <p>¹ Навчально-науковий інститут природничо-математичних, медико-біологічних наук та інформаційних технологій, Ніжинський державний університет ім. М.В. Гоголя, м. Ніжин, Україна</p>	176
10.2	<p>Переходько К.М.¹</p> <p>ВПЛИВ НАБУТОЇ КОРОТКОЗОРОСТІ СЛАБКОГО СТУПЕНЯ НА ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ</p> <p>¹ Навчально-науковий інститут природничо-математичних, медико-біологічних наук та інформаційних технологій, Ніжинський державний університет ім. М.В. Гоголя, м. Ніжин, Україна</p>	185
10.3	<p>Стрельцова В.В.¹</p> <p>ОСОБЛИВОСТІ СПРИЙНЯТТЯ ТА ОБРОБКИ ІНФОРМАЦІЇ АДРЕСОВАНОЇ І ТА ІІ СИГНАЛЬНИМ СИСТЕМАМ НА ФОНІ НАБУТОЇ КОРОТКОЗОРОСТІ СЕРЕДНЬОГО ТА ВИСОКОГО СТУПЕНЯ</p> <p>¹ кафедра біології, Навчально-науковий інститут природничо-математичних, медико-біологічних наук та інформаційних технологій, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя</p>	193
11. PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACOGNOSY		
11.1	<p>Крищик О.В.¹</p> <p>ФІТОПРЕПАРАТИ У ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ</p> <p>¹ ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»</p>	202

12. PHARMACOLOGY		
12.1	<p>Mylyanych A.¹, Levchuk R.¹, Fedorova O.¹</p> <p>WILD CARROT FRUIT DAUCI CAROTAE FRUCTUS IN THE COMPOSITION OF MEDICAL PRODUCTS PRESENTED ON THE PHARMACEUTICAL MARKET IN UKRAINE</p> <p>¹ Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy, and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University</p>	235
12.2	<p>Головенко М.Я.¹, Ларіонов В.Б.¹, Воліводзь І.П.¹</p> <p>КОРЕКЦІЯ ФЛУМАЗЕНІЛОМ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ БЕНЗОДІАЗЕПІНУ ДІАЗЕПАМУ ТА ПРОПОКСАЗЕПАМУ</p> <p>¹ Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, м. Одеса</p>	243
13. SKIN DISEASES		
13.1	<p>Ковтун Л.¹</p> <p>ЗАСТОСУВАННЯ ВОДОРОЗЧИННИХ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В У ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА КОСМЕТОЛОГІЇ</p> <p>¹ Кафедра дерматології та венерології, Одеський національний медичний університет</p>	255
14. SOCIAL PSYCHOLOGY		
14.1	<p>Лантух І.¹, Гульбс О.², Діхтяренко С.²</p> <p>ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МОДЕЛЮВАННЯ РОЗВИТКУ ПРОФЕСІЙНОЇ НАДІЙНОСТІ ПІДПРИЄМЦІВ</p> <p>¹ Кафедра психології Харківський інститут Приватного акціонерного товариства «Міжрегіональна Академія управління персоналом»</p> <p>² Кафедра психології Уманський державний педагогічний університет ім. Павла Тичини</p>	272
15. THEORETICAL MEDICINE		
15.1	<p>Bereziuk O.¹, Horbatiuk S.², Khliestova S.², Hrynychak N.²</p> <p>THE PRODUCTIVITY INFLUENCE OF THE WASTE INCINERATOR PLANT ON INDICATORS OF THE POPULATION GENERAL DISEASE</p> <p>¹ Department Security of Life and Pedagogic of Security, Vinnytsia National Technical University</p> <p>² Department of Medical Biology, National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsia</p>	309

15.2	<p>Ісаєнко О.¹, Білозерський В.¹, Бомко Т.², Рижкова Т.³, Данілова Т.⁴</p> <p>ВПЛИВ КОМБІНАЦІЙ ПОЖИВНИХ СУБСТРАТІВ, ЩО ВКЛЮЧАЮТЬ ДЕЗІНТЕГРАТИ STAPHYLOCOCCUS SPP. З ESCHERICHIA COLI, НА ФАКТОРИ ПАТОГЕННОСТІ ЗБУДНИКІВ</p> <p>¹ Лабораторія профілактики краплинних інфекцій Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», Харків, Україна</p> <p>² Лабораторія молекулярної імунофармакології Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», Харків, Україна</p> <p>³ Кафедра технології переробки та якості продукції тваринництва Державного біотехнологічного університету, Харків, Україна</p> <p>⁴ Кафедра технологій тваринництва і птахівництва Державного біотехнологічного університету, Харків, Україна</p>	316
	REFERENCES	327

SECTION 1. CARDIOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.1.1

1.1 Modeling of the quality of life and predictors of its deterioration in patients with myocardial infarction without ST-segment elevation

Myocardial infarction (MI) without ST-segment elevation (NSTEMI) remains one of the most dangerous manifestations of damage to the cardiovascular system in patients of any age category [1, 6, 7]. In addition to high mortality during the year, this pathology significantly affects quality of life indicators in the near and distant periods [2, 3, 8]. In our study, we analyzed indicators of quality of life according to the MIDAS-35 score.

We examined 200 patients with NSTEMI aged 38 to 80 (mean 62.0 ± 0.71 , median – 62 and interquartile range – 55 and 70) years, who were hospitalized in the Municipal Non-Profit Enterprise "Vinnytsia Regional Clinical Medical and Diagnostic Center for Cardiovascular Pathology" with urgent indications [13, 14].

All patients were examined according to the NSTEMI protocol. Overall Quality of Life Assessment (QL) was performed according to the valid MIDAS-35 score © Oxford University Innovation Limited, 2002. All rights reserved [3], which was conducted on day 5-7 MI, in the general group of NSTEMI patients examined, ranged from 13.2 to 74.4 and averaged 38.6 (mathematical error of the average – 1.12), median – 37.9 and interquartile variation – 24.4 and 48.6, respectively. All of the research corresponds to the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

The basis of our analysis was the creation of a multiple linear regression model of QL of NSTEMI patients. Accordingly, the total score determined on the MIDAS-35 score on day 5-7 of NSTEMI was taken as the initial parameter of the model. It was established that an increase in the value of the total score predicted a deterioration, while its decrease – an improvement in the quality of life of these patients .

In order to select the most informative model variables (independent predictors), a preliminary Spearman rank correlation analysis of the initial parameter (total

MIDAS-35 score) with all clinical, instrumental and laboratory indicators, which represented the statistical matrix of the study, was conducted. The results of the analysis are given in table 1.

A direct moderate correlation was found with the degree of stenosis of the LCx in % according to the data of coronary angiography (CAG) ($R=0.31$, $p<0.0001$) and the size of the left atrium (LA) in mm ($R=0.32$, $p<0.0001$) [4, 5], and weak – with the presence of frequent ventricular extrasystoles (VE) ($R=0.25$, $p=0.001$) [9], the presence of paroxysms of ventricular tachycardia (VT) ($R=0.24$, $p=0.002$) [10], smoking ($R=0.29$, $p=0.0002$), ST2 level in plasma ($R=0.18$, $p=0.02$). In addition, a negative weak correlation of the value of the total score with the nature of diastolic dysfunction of the left ventricle (LV) was determined ($R=-0.22$, $p=0.001$) and the presence of biochemical association $ST2 < 36$ ng/ml + troponin I (Tp I) > 6 ng/ml in plasma ($R=-0.23$, $p=0.003$) [11, 12].

In order to increase the informativeness and adequacy of the model, as well as to simplify the use of independent predictors as prognostic factors, some factors were replaced with new ones that were not used by the previous statistical matrix, were calculated deliberately and showed a larger R with the original parameter (Table 2).

Table 1.

Spearman's rank correlation between the total MIDAS-35 score and various clinical, instrumental and biochemical indicators in NSTEMI patients

Total score on the MIDAS-35	Spearman R	P-value
The presence of frequent VE on the 1st day of MI (yes -1, no - 0)	0,25	0,001
The presence of VT paroxysms on the 1st day of MI (yes -1, no - 0)	0,24	0,002
History of smoking (yes - 1, no - 0)	0,29	0,0002
Degree of stenosis of LCx, %	0,31	<0,0001
LA, mm	0,32	<0,0001

Continuation of table 1

LV diastolic dysfunction (1 – impaired relaxation, 2 – pseudonormal type)	-0,22	0,001
ST2 level, ng/ml	0,18	0.02
Association ST2 < 36 ng/ml + Tp I > 6 ng/ml (yes – 1, no – 0)	-0,23	0,003

Thus, such individual variable models as the presence of frequent VE and the presence of VT paroxysms, which characterized the same pathophysiological process, namely the increase in electrical instability of the LV myocardium, were replaced by a total indicator that characterized the presence of frequent VE and/or VT paroxysms in first day of MI (R=0.29, p=0.0002 against previous R – 0.25 and 0.24, respectively).

Table 2.

Endpoints taken for further multiple linear regression analysis of NSTEMI patients' quality of life

Total score on the MIDAS-35	Spearman R	P-value
The presence of ventricular arrhythmias (frequent VE, episodes or paroxysms of VT) on the 1st day of MI	0,29	0,0005
History of smoking (yes - 1, no - 0)	0,29	0,0002
Degree of stenosis of LCx > 70% (yes -1, no - 0)	0,38	<0,0001
LA, mm	0,32	<0,0001
Ve/Va < 1,4 (yes - 1, no - 0)	0,33	<0,0001
ST2 level > 50 ng/ml (yes - 1, no - 0)	0,40	<0,0001

The indicator that characterized the severity of diastolic disturbances (binary indicator) was replaced by a more specific parameter – Ve/Va < 1.4 [15]. The latter was obtained using a serial analysis of the strength of the rank correlation of various values of Ve/Va with the original parameter with the selection of those that had the largest R. The use of the parameter made it possible to increase the strength of the

connection with the original parameter (increase the value of R) and change its sign to +, which simplified data interpretation ($R=0.33$, $p<0.0001$ vs. $R=-0.22$). Similarly, the indicator $ST2 > 50$ ng/ml in plasma was derived, which replaced such parameters as the quantitative level of ST2 in plasma in ng/ml and the presence of an association $ST2 < 36$ ng/ml + $Tp I > 6$ ng/ml with feedback ($R=0.40$, $p<0.0001$ vs. $R=0.18$ and -0.23 , respectively) and the CAG indicator of the degree of stenosis of the LCx $> 70\%$ instead of the indicator of the quantitative assessment of the degree of stenosis of the LCx in % ($R=0.38$, $p<0.0001$ against $R=0.31$).

The results of the conducted multiple linear regression analysis (Table 3) made it possible to identify informative independent predictors of the QL of NSTEMI patients and calculate the contribution of each predictor (performed by the value of beta) in predicting its level. It should be noted that only those variables that revealed a reliable ($p<0.05$) linear regression relationship with the original parameter were included in the resulting model.

Table 3.

**Results of multiple linear regression of the level of quality of life
in NSTEMI patients**

Independent predictors	Beta	Std. Error of beta	Koef.	Std. Error of koef	p-value
Intercept	-	-	24,11	2,76	<0,0001
Ve/Va ratio < 1.4 (yes -1, no - 0) (A)	0,22	0,07	6,61	2,43	0,0003
Degree of stenosis of LCx > 70% (B)	0,30	0,06	6,89	2,18	<0,0001
Smoking history (yes -1, no - 0) (C)	0,18	0,07	6,13	2,32	0,009
ST2 level > 50 ng/ml (yes - 1, no - 0) (D)	0,29	0,06	4,53	2,05	<0,0001

Note: Informativeness of the model: multiple $R = 0.678$; $F=6.21$; $p=0.0001$, standard error of estimate = 10.22.

The informativeness of the obtained model was sufficiently high – multiple $R = 0.678$; Fisher's test (F) = 6.21 and model $p = 0.0001$, the standard error of the estimate was 10.22. Shown in the table. 3 coef made it possible to create a regression equation, with the help of which it was possible to determine the value of the total score on the MIDAS-35 in NSTEMI patients. The latter looked as follows:

$$\text{The value of the total score} = 24.11 + 6.61A + 6.89B + 6.13C + 4.53D$$

The obtained regression model showed that the QL of NSTEMI patients depends on the nature of the LV diastolic dysfunction, which is characterized by the ratio $V_e/V_a < 1.4$ (A) (beta = 0.26, $p=0.0002$). At the same time, the nature of the relationship demonstrates that the level of QL life will depend, first of all, on the severity of the violation of the myocardial relaxation process, which is characterized by the degree of decrease in the value of V_e/V_a . It is logical to assume that the more severe the decrease in V_e/V_a ratio will be, the more significant the decrease in QL of NSTEMI patients will be.

In addition, the results of the analysis showed that as a predictor of QL one should also consider lesions of $LCx > 70\%$ according to CAG data (B) (beta = 0.30, $p<0.0001$), smoking history (C) (beta = 0.18, $p=0.009$) and ST2 level in plasma > 50 ng/ml (D) (beta = 0.29, $p<0.0001$). Analysis data show that a decrease in the QL of NSTEMI patients (characterized by an increase in the score on the MIDAS-35) should be expected in the presence of hemodynamically significant stenoses or occlusion of the LCx , in the case of such a risk factor as smoking and the level of ST in the plasma > 50 ng/ml.

The analysis of the informativeness of independent predictors in predicting a decrease in the QL of NSTEMI patients was carried out using the calculation of the event odds ratio (OR) and confidence interval (CI 95%) (Table 4) and the informativeness of the predictors, which characterized the proportion of positive prediction results using this predictor.

Table 4.

**Evaluation of the informativeness of independent predictors in predicting
poor quality of life in NSTEMI patients**

Independent predictors	QL according to MIDAS-35 > 40 points (n=79)	OR (CI 95%)	Informativeness (%)
A. Ve/Va ratio < 1.4	52	1,93 (1,62; 2,21)	65,8
B. Degree of stenosis LCx > 70%	58	2,76 (2,44; 3,14)	73,4
C. Smoking history	44	1,26 (1,08; 1,50)	55,7
D. ST2 level > 50 ng/ml	60	3,16 (2,92; 3,34)	75,9
Combinations of two predictors			
A or/and B	72	10,3 (8,8; 12,5)	91,1
A or/and C	60	3,16 (2,85; 3,39)	75,9
A or/and D	76	25,3 (23,4; 27,1)	96,2
B or/and C	65	5,42 (5,11; 5,87)	82,3
B or/and D	75	18,8 (15,7; 20,9)	94,9
C or/and D	69	6,9 (4,9; 8,5)	87,3
Combinations of three predictors			
A or B or C	77	38,5 (36,8; 40,7)	97,5
A or B or D	79	-	100
A or C or D	77	38,5 (36,8; 40,7)	97,5
B or C or D	77	38,5 (36,8; 40,7)	97,5

Thus, > 40 points on the MIDAS-35 score were taken as a conditionally low QL criterion. The taken conditional score essentially represented the rounded value of the median of the indicator (37.9 points) calculated for the general group of NSTEMI

patients. At the same time, the number of patients with a total score > 40 points according to MIDAS-35 in our study was 79.

From the data in the table 4, it can be seen that the level of ST2 in plasma > 50 ng/ml should be considered as the most informative independent predictors of low QL of patients (informativeness – 75.9%, OR – 3.16, CI 95% 2.92 - 3.34) and lesions of LCx $> 70\%$ according to CAG data (73.8%, OR – 2.76, CI 95% 2.44 - 3.14). The obtained data showed that the use of these predictors in 75.9% and 73.8% of cases, respectively, provides an opportunity to predict the low QL of NSTEMI patients (> 40 points on the MIDAS-35). On the other hand, the obtained data showed that in the presence of the ST2 level in plasma > 50 ng/ml by 3.16 times and the damage of LCx $> 70\%$ according to CAG data by 2.76 times, respectively, the chances of low QL in these patients increase.

In turn, taking into account indicators such as the V_e/V_a ratio < 1.4 by 1.93 times and such a risk factor as smoking by 1.26 times increases the chances of low QL. Of great interest was the fact that the biochemical marker ST2 allowed predicting low QL in NSTEMI patients with a slightly higher probability than the invasive indicator – LCx lesions.

On the other hand, the data in the table demonstrate that the use of 2 independent predictors (in the or/and format) significantly increases the informativeness of predicting low quality of life in NSTEMI patients. It was established that the highest informativeness of forecasting according to 2 predictors occurred when using the combination of A or/and D – V_e/V_a ratio < 1.4 + ST2 level > 50 ng/ml (informativeness – 96.2%, OR – 25.3, CI 95% 23.4 - 27.1), B or/and D – the degree of stenosis of the LCx $> 70\%$ + ST2 level > 50 ng/ml (94.9%, OR – 18.8, CI 95 % 15.7-20.9) and A or/and B – ratio V_e/V_a < 1.4 + degree of stenosis of LCx $> 70\%$ (91.1%, OR – 10.3, CI 95% 8.8 - 12.5). In turn, the least informative was the combination of A or/and C – ratio V_e/V_a < 1.4 + history of smoking (75.9%, OR - 3.16, CI 95% 2.85 - 3.39). Thus, the presence of such 2 predictors as the V_e/V_a ratio < 1.4 + ST2 level > 50 ng/ml in 25.3 times, the degree of stenosis of LCx $> 70\%$ + ST2 level > 50 ng/ml – in 18.8 times and the ratio V_e/V_a < 1.4 + the degree of stenosis of LCx $> 70\%$ increase the

risk of low QL in patients with NSTEMI by 10.3 times. It was observed that the combination of two independent predictors, which did not take into account the results of invasive research methods, showed the highest informativeness.

In addition, as evidenced by the obtained data, the inclusion of any three independent predictors in terms of informativeness approached 100%, and in the case of considering such a combination as A or B or D – V_e/V_a ratio < 1.4 + LCx stenosis $> 70\%$ + ST2 level > 50 ng/ml was effective in all cases without exception (informativeness of the combination 100%).

Thus, the results of the conducted study are convincing that as predictors of reduced QL in patients with NSTEMI, one should consider impaired relaxation of the LV myocardium, which is determined by the value of the V_e/V_a ratio < 1.4 according to Doppler-EchoCG data, the nature of the anatomical damage of the CAs, namely stenosis LCx $> 70\%$, according to invasive CAG, the level of biochemical marker ST2 in plasma > 50 ng/ml and the presence of such a risk factor for cardiovascular diseases/complications as smoking.

1.2 Expert diagnostic system for patients with vegetative-vascular dystonia

In medical practice, achieving accurate diagnosis and appropriate treatment prescription remains a significant challenge, often complicated by factors like patients' inaccurate symptom descriptions and physicians' limited expertise in specific domains. This issue is particularly pronounced in neurology, especially in the diagnosis and treatment of vegetative-vascular dystonia, highlighting the complexities involved in managing this condition.

The contemporary landscape of computer technologies, alongside the expert systems developed upon their foundation, presents expansive opportunities for application within the medical domain. Specifically, the employment of expert systems for the diagnosis of neurological disorders has garnered increasing significance in recent years. This growing relevance is attributed to the unique capacity of these systems to assist in complex diagnostic processes. However, the challenges encountered in the development of intelligent diagnostic systems for neurological diseases primarily stem from the inherent difficulty in systematizing and formalizing the knowledge required for accurate diagnostics in this specialized field [16].

The deficiency of a precise methodological framework in diagnostic processes, coupled with the nebulous delineation of symptomatic profiles across diseases, engenders an equivocal and occasionally paradoxical depiction of the patient's pathological landscape. The integration of symptomatic and neurological assessments, the proficiency in differential diagnosis across analogous disorders, and the consolidation of clinical acumen into a unified system stand to substantially streamline the neurologist's diagnostic endeavors [17].

The constructed expert system is comprised of several integral components (Figure 1): the logical inference block, working memory also referred to as the database, the knowledge base, elements of knowledge acquisition, the explanatory component, and the dialogue component [18].

The database is designed to store both the initial and intermediary data pertinent to the task at hand. Concurrently, the knowledge base serves as a repository for production rules that encapsulate the expertise of seasoned and highly skilled physicians within the relevant domain. Using the foundational data from the working memory and the insights stored within the knowledge base, the logical inference block orchestrates a sequence of rules. When applied to the initial data, this sequence facilitates the resolution of the problem. The knowledge acquisition component streamlines the integration of domain-specific knowledge into the expert system, a process conducted by the expert physician. Meanwhile, the explanatory component elucidates the rationale behind the system's conclusions or its inability to make a decision, detailing the knowledge used in the process. This clarification aids in the system's validation by experts and bolsters user confidence in the outcomes. Lastly, the dialogue component is dedicated to establishing an intuitive interface for the physician, enhancing interaction throughout problem resolution, knowledge acquisition, and the explication of the system's findings.

The knowledge base within the expert system is constituted by an assembly of facts and production rules, which serve as the foundational elements for decision-making processes. The decision-making unit is tasked with delineating the methodology for the application of these production rules, thereby facilitating the precise diagnosis of patient conditions.

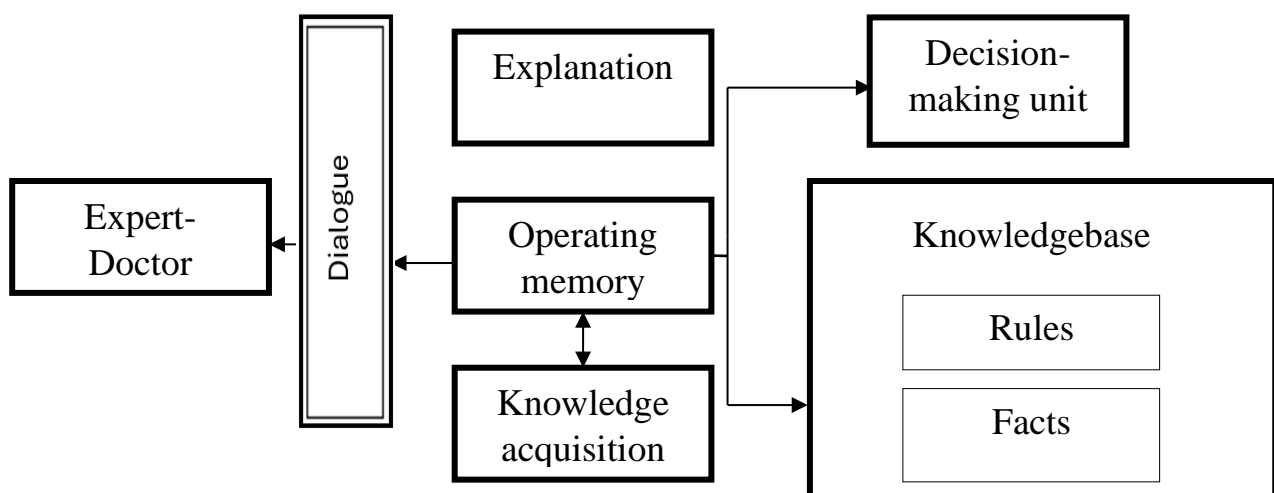


Figure 1. Structure of a generalized expert system.

The knowledge base incorporates a selection of facts that underpin its decision-making capabilities, exemplified as follows:

- The manifestation of a headache in a patient is correlated with increased irritability.
- The occurrence of a headache is associated with emotional instability in the patient.
- Vegeto-vascular dystonia is identified as a dysfunction within the autonomic nervous system.
- This condition plays a crucial role in preserving the homeostasis of the organism's internal milieu.
- Vegeto-vascular dystonia enhances the organism's ability to adapt to fluctuating environmental conditions through the mobilization of functional systems.
- Neuritis is characterized as an inflammatory condition affecting the peripheral nerves.
- Intercostal neuralgia arises from the compression or irritation of the intercostal nerves.
- A brain abscess is defined by the localized collection of pus within the cerebral tissue.
- Arachnoiditis describes a serous inflammation of the arachnoid, which is a membrane enveloping the brain or spinal cord.
- Sciatica is characterized as neuritis of the sciatic nerve, involving inflammation and pain along this nerve.
- Bacterial meningitis describes the inflammation of the brain's meninges, typically caused by bacterial infection.
- Mononeuropathy denotes isolated damage to individual peripheral nerve trunks, affecting nerve function.
- Depression is a psychiatric condition marked by persistent feelings of apathy, ennui, and anxiety, impacting an individual's mood and daily functioning.
- Syncope refers to a transient, acute vascular insufficiency leading to a brief loss of consciousness.

- Stone therapy, a therapeutic technique involving the use of heated stones, aims to alleviate stress, tension, and fatigue through massage.
- Neuritis, in a specific context, is defined as an isolated lesion of a single spinal or cranial nerve.
- Chronic cerebral ischemia is identified as a distinct form of cerebral vascular pathology, characterized by a slowly progressive, diffuse insufficiency of blood supply to the brain tissue.
- Schizophrenia is a mental disorder known for its tendency towards a chronic progression, affecting a person's thinking, feeling, and behavior.
- The nerve cell, or neuron, represents the basic structural and functional unit of the nervous system, distinguishing itself significantly from cells constituting other organs and tissues.
- Nerve fiber is described as the axon of a nerve cell, comprising an axial cylinder encased within a myelin sheath.
- The central nervous system is comprised of the brain, housed within the cranial cavity, and the spinal cord, situated within the spinal canal.
- Brain death is defined as a state in which all brain functions cease irreversibly due to destructive or metabolic alterations in cerebral tissue.
- Anomalies refer to structural deviations from the norm, arising from disruptions in prenatal development. Echoencephalography is a method for detecting structural intracranial disorders using ultrasonic signals reflected at the boundaries of media with different physical characteristics.
- Meningitis constitutes an acute infectious pathology predominantly impacting the arachnoid mater and pia mater, the delicate membranes enveloping the human brain and spinal cord.

Part of the productive rules are as follows:

- IF (the patient has a sensation of headache with physical effort) OR (with coughing and sneezing)
THEN a neurologist should be consulted.
- IF the headaches first occurred after the age of 50

THEN is a sign of a very serious pathology.

- IF this is a sign of a very serious pathology

THEN the following diseases are possible: temporal arteritis, brain tumour.

- IF (the patient is under the influence of emotional stress) AND is subjected to (physical AND mental AND emotional overload AND feels exacerbation of neurological) AND somatic diseases)

THEN, because of these influencing factors, vegeto-vascular dystonia may develop.

- IF (patient feels short of breath AND has difficulty breathing AND rapid breathing AND excessive sweating) AND (bowel problems AND abdominal pain)

THEN all of these symptoms indicate that your nervous system needs help.

- IF (patient's legs are shaking) OR (seedy gait) AND (speech is very quiet AND monotonous) AND (there are significant mood swings emotionally).

THEN it suggests that the patient may be in the early stages of tremor palsy.

- IF (patient has loss of orientation) AND (depressive disorders) OR (rabies and seizures) AND (seizures)

THEN the patient has epilepsy.

- IF (patient is bothered by a feeling of dizziness) AND (frequent headaches) OR (nausea AND short-term seizures AND other generalised cerebral disorders)

THEN are all indications that the patient has a concussion.

- IF (patient has gastrointestinal disorders, constipation) OR (liquid stools, gallbladder dyskinesia, spastic pain), OR (dry skin AND sweating)

THEN the patient has dystonia.

- IF (the patient's head and neck muscles contract AND convulsively clench)

THEN the tense vessels stimulate the pain receptors.

- IF (patient has pain on one side of the head and face AND lasts 20 minutes to 2 hours)

THEN patient has histamine headache.

- IF (patient has inflammation of several peripheral nerves) OR (symmetrical nerve trunks on upper and lower extremities)
THEN the condition is called polyneuropathy.
- IF (patient has loss of consciousness, nausea) OR (vomiting AND retrograde amnesia)
- IF the patient has a concussion.
- IF the patient has a speech disorder due to damage to certain areas of the cerebral cortex AND loss of the ability to use words and phrases as a means of expressing thought.
- THEN the patient has aphasia.

A logical inference algorithm constitutes a computational mechanism designed to emulate the process of human reasoning. It systematically operates on a foundation of existing knowledge and data, utilizing this information to extrapolate new data from the synthesis of knowledge and other data present within the working memory. This process facilitates the derivation of conclusions that were not explicitly stated within the initial dataset, thereby augmenting the decision-making capabilities of the system in which it is implemented.

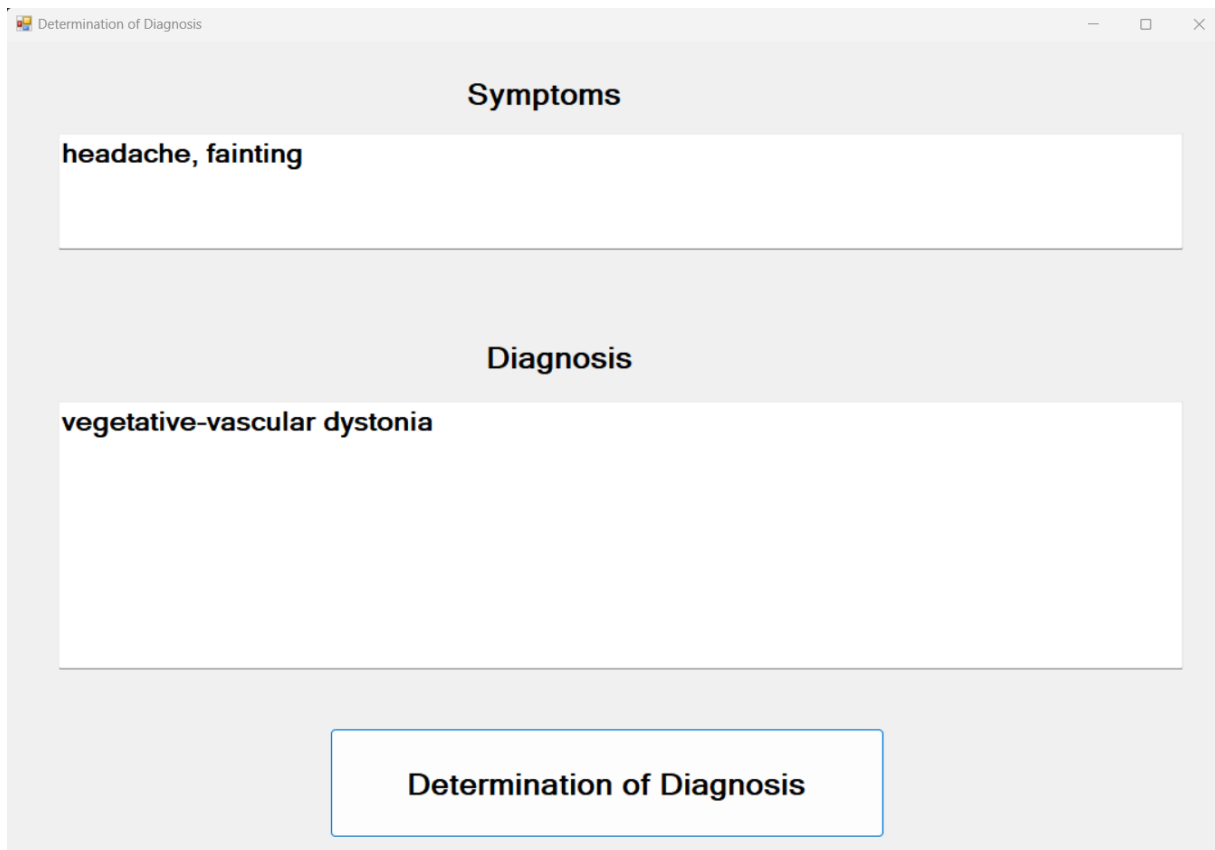
The logical inference mechanism performs the following functions:

- forms and processes active facts for a particular situation;
- determines the order of selection and application of facts and production rules.

The mechanism of logical inference can be visualized as four sequential processes:

- selection of active productive rules and facts;
- ranking of production rules by priorities;
- conflict resolution;
- diagnosis.

The activation protocol for this procedure is initiated upon the physician's entry of a minimum of one symptom, followed by the engagement of the "Determine Diagnosis" button within the designated interface window (figure 2).



The image shows a software window titled "Determination of Diagnosis". Inside the window, there are two text input fields. The first field is labeled "Symptoms" and contains the text "headache, fainting". The second field is labeled "Diagnosis" and contains the text "vegetative-vascular dystonia". Below these fields is a button labeled "Determination of Diagnosis".

Figure 2. Diagnosis determination form.

In the realm of logical inference, two predominant methodologies are identified: forward chaining and backward chaining. Forward chaining involves a progression from known facts towards a deducible conclusion, whereby the inference process seeks to ascertain a conclusion directly stemming from the available facts. Conversely, backward chaining operates by iteratively examining potential conclusions to identify a scenario wherein the existing facts substantiate any of these predetermined conclusions, essentially aligning the facts with an established conclusion through a reverse-engineering approach. This dichotomy facilitates diverse strategic applications in problem-solving and decision-making processes within various domains.

The expert system developed for this study employs a forward chaining methodology for logical inference. This procedural logic is exemplified through a series of interconnected rules, designed to sequentially process data from initial observations to deduce logical conclusions. The algorithmic function of this system is demonstrated by the following illustrative sequence of rules:

1. IF in the cardiovascular system fluctuations of blood pressure AND pain in the left half of the thorax

THEN it can cause heart rate disturbances.

2. IF there are heart rate irregularities

THEN in the respiratory system a feeling of shortness of breath OR choking AND shortness of breath.

3. IF the sensation of shortness of breath OR choking AND panting OR in the vestibular system dizziness

THEN is disorder of the autonomic nervous system.

4. IF disorders of the autonomic nervous system AND there are nervous redness on the skin of the face, neck, chest

THEN is a vegetative-vascular dystonia.

Let's say a patient has fluctuations of blood pressure and pain in the left side of the chest in the cardiovascular system, in this case, the conditional part TO of the first rule is fulfilled. The final part of the first rule is the condition (IF) of the second rule. The patient may feel shortness of breath or suffocation and panting in the respiratory system as it is fulfilled. The final part of the second rule represents a condition for the third rule i.e. when it is fulfilled, the patient is found to have disorders of the autonomic nervous system. And in the conclusion of the diagnosis at fulfilment of the conditional part of the 4th rule the patient is diagnosed with vegetative-vascular dystonia. In this case the expert system provides the neurologist with a treatment option for this disease.

Let's consider one of the operation scenarios of the system:

- The patient visits the clinic for a consultation or calls the clinic by phone for a consultation.
- The clinic administrator registers the patient (fills in the passport part of the outpatient card) and refers the patient to a neurologist.
- The neurologist listens to the patient's complaints and enters them into the computer.
- The neurologist examines the patient and enters objective clinical data into the computer.

- The neurologist sends the patient for additional examination (bacteriological analysis, X-ray, etc.) and enters the results into the computer.
- When requested by the expert system, the neurologist informs the expert system of the missing symptoms of the patient's illness.
- If necessary, the knowledge engineer edits the knowledge base in the direction of additional training.
- The expert system provides a diagnostic solution.
- The expert system, in case of a doctor's enquiry about the presumed diagnosis, explains and confirms the correctness of the diagnostic solution received by the system.

In conclusion, developing and deploying an expert system tailored for the diagnosis and treatment of neurological conditions, with a particular emphasis on vegetal-vascular dystonia, represents a significant stride towards enhancing clinical outcomes. By amalgamating a comprehensive knowledge base, sophisticated logical inference algorithms, and a user-friendly software interface, this system substantially elevates diagnostic accuracy and treatment efficacy for ailments such as headaches and vegetal-vascular dystonia. The integration of this technology into neurology practice not only augments the precision of medical diagnoses but also positively impacts the treatment protocols for patients, indicating a promising direction for future advancements in healthcare technology.

1.3 Pathogenetic aspects of chronic heart failure treatment

The aim of the work is a literature review of published clinical studies on the effects of hyperuricemia on the course of chronic heart failure (CHF).

Results. High levels of uric acid (UA) in people with cardiovascular disease (CVD) may be the result of decreased glomerular filtration rate, renal vasoconstriction, tissue ischemia, oxidative stress, and oxidative stress and / or diuretic treatment. On the other hand, many studies have shown that elevated UA are an independent risk factor for CVD and mortality. In CHF, the synthesis of enzymes that participate in the processes of lipid peroxidation, in particular xanthine oxidase, the main source of reactive oxygen species, increases. Impaired oxidative metabolism in hyperuricemia due to increased release of reactive oxygen species is directly involved in the development of hypertrophy and myocardial fibrosis, pathological remodeling of the left ventricle and myocardial contractility, which leads to the development and progression of CHF.

Conclusions. Studies show that uric acid is associated with cardiovascular disease, and hyperuricemia is common in patients with CHF. Hyperuricemia is associated with impaired peripheral blood flow and decreased vascular dilatation, which is closely correlated with clinical status and reduced physical ability. Recent studies also suggest a close correlation between uric acid levels and myocardial diastolic function and, more importantly, uric acid is determined by a strong, independent prognostic predictor in patients with CHF. Current experimental and clinical studies have shown that inhibition of xanthine oxidase causes significant beneficial pathophysiological changes. Proof of this effect suggests that myocardial energy metabolism, endothelial dysfunction, and exercise tolerance are improved by reducing markers of oxidative stress, so reducing serum uric acid levels is a promising therapeutic target for improving the treatment of patients with CHF.

Key words: uric acid, hyperuricemia, chronic heart failure.

Introduction. Hyperuricemia (HU) is a common pathological metabolic disorder among patients with chronic heart failure (CHF) and a significant independent predictor of mortality and re-hospitalization due to worsening of the disease course [19, 20, 21, 22]. Research by Q. Sanikidze et al. 2021 demonstrated that elevated uric acid (UA) levels in patients with CHF correlate with more severe systolic and diastolic myocardial dysfunction, poorer 6-minute test scores, and worse prognosis [23].

The purpose of the work is a literature review of published clinical studies on the influence of hyperuricemia on the course of chronic heart failure.

Results and their discussion.

UA is the final product of purine metabolism catalyzed by xanthine oxidase (XO) from hypoxanthine or xanthine [24]. The normal serum UA level is usually 420 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dL) for men and 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) for women. An elevated level of UA in blood serum occurs in 2–18% of the population, varying depending on age, gender and many other factors [25, 26]. A high level of UA in blood serum was determined in hypoxic conditions, for example, in obstructive lung disease [27], neonatal hypoxia [28], acute [29] or CHF. Hypoxia and impaired oxidative metabolism contribute to an increase in UA levels. Hypoxia leads to the accumulation of its precursors, hypoxanthine and xanthine, activation of xanthine dehydrogenase (XDH) and xanthan oxidase (XO) [30]. UA may increase in patients with cardiovascular disease (CVD) due to increased synthesis, decreased excretion, or a combination of the above two mechanisms [31-33]. There are several possible mechanisms of increased UA synthesis in CHF, including increased XO levels and activity, enhanced conversion of XDH to XO, or increased XO levels as a result of enhanced breakdown of adenosine triphosphate (ATP) to adenosine and hypoxanthine [33, 34, 35]. A decrease in renal perfusion also leads to an increase in the level of UA. Since the progression of CHF leads to tissue hypoxia and increased serum lactate levels, UA renal clearance is impaired because lactate competes with urate in the proximal tubules of nephrons [36].

Although the liver is the main source of UA, the endothelium also contributes to its synthesis. In the heart, XO is localized exclusively in the endothelium of capillaries [37]. Therefore, UA generated in hypoxic conditions originates from capillary endothelial cells rather than from the myocardium, and GU in CHF is a reflection of the metabolic effect of hypoxia on the microvascular system [38]. A clinical study showed that there is an inverse relationship between the concentration of UA in the blood serum and the indicators of functional tests in patients with CHF [39]. It has been established that CHF is associated with chronic inflammation, as evidenced by an increased level of circulating cytokines, their soluble receptors, and soluble adhesion molecules [40, 41]. GU correlates with the level of circulating markers of inflammation in patients with CHF [42] and free radicals originating from XO, their synthesis is associated with increased expression of adhesion molecules by leukocytes [43].

S. D. Anker et al. demonstrated that there is also a strong inverse relationship between serum SC concentration and peak peripheral blood flow velocity in patients with CHF [44]. This inverse correlation between the UA level and peripheral blood flow can be explained by the harmful effect of XO derivatives - free radicals on vascular function [44]. GU, especially in cachectic patients, in whom protein and muscle degradation leads to increased UA synthesis, correlates with increased postischemic vascular resistance [45].

To date, there are several main predictors of cardiovascular mortality in CHF - hemodynamic disorders, functional capacity, and neurometabolic imbalance, including neuroendocrine and immunological disorders [46, 47, 48]. S. D. Anker and A. J. Coats proposed a metabolic functional and hemodynamic staging system to assess prognosis in CHF [47]. Subsequently, S.D. Anker et al. suggested that UA levels in blood serum can be a metabolic marker [48]. The researchers evaluated the relationship between serum UA concentration and survival. The predictor of mortality in CHF was determined to be a UA limit of more than 565 mmol/l (9.50 mg/dL) (regardless of age, dose of diuretic, sodium, creatinine, and urea; $P = 0.0001$) [48].

The conducted studies demonstrated the role of the metabolic pathway of XO in the pathophysiology of CHF and other CVD [46, 48]. Blocking the accumulation of XO-generated radicals is a promising new therapeutic model of treatment for the prevention of the accumulation of oxygen radicals and their pathological effects on the human body. A number of studies have demonstrated the positive effects of reducing UA levels on the course of cardiovascular diseases [49, 50, 51].

In a study by N. Engberding et al. it was established that the expression and activity of XO, determined by electron spin resonance spectroscopy, significantly increases during an acute ischemic event [52]. The formation of reactive oxygen species (ROS) increased after myocardial infarction (MI), but significantly decreased after treatment with allopurinol [52]. Treatment with allopurinol significantly reduced left ventricular cavity dilatation and myocardial dysfunction after MI, assessed by echocardiography, and markedly reduced myocardial hypertrophy and interstitial fibrosis. The results of this study demonstrated a positive effect of allopurinol on the processes of remodeling of the left ventricle and the functional capacity of the myocardium, which can probably be explained, at least in part, by the suppression of myocardial XO and the reduction of ROS production [52].

Similarly, V. Mellin et al. compared the effects of allopurinol treatment on hemodynamics, function and structure of the left ventricle in rats with established CHF [53]. They found that allopurinol administration improved myocardial hemodynamics and function and prevented left ventricular remodeling. Researchers attribute this positive effect to the reduced formation of ROS and the improvement of redox mechanisms [53].

Assuming that dilated cardiomyopathy is characterized by an imbalance between the functional capacity of the left ventricle and myocardial energy consumption, T.P. Cappola et al. used intracoronary allopurinol to analyze the effects of XO inhibition on left ventricular function in nine patients with this disease [54]. The results of the study demonstrated that increasing the activity of XO can contribute to disturbances in energy metabolism in cardiomyopathy. A number of

studies [55, 56] evaluated the effects of XO inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow velocity - all showed improvements in peripheral vasodilation capacity and blood flow, both locally and systemically. W. Doehner et al. studied endothelium-dependent (EDVD) and endothelium-independent vasodilatation (EIVD) in 10 patients with CHF with a normal level of UA in the blood (315 ± 42 mmol/l) and 9 patients with an elevated level of UA (535 ± 54 mmol/l) [57]. Infusion of allopurinol (600 mg/min) improved EDVD ($p=0.05$), but did not affect EIVD in patients with GU [57].

In a double-blind cross-over study, 14 hyperuricemic (558 ± 21 mmol/L) patients with CHF were randomly assigned to allopurinol at a dose of 300 mg/day or placebo for 1 week [58]. Treatment reduced UA levels by 120 mmol/L in all patients (mean reduction 217 ± 15 mmol/L, $p=0.0001$). Compared with placebo, allopurinol improved peak blood flow velocity as determined by venous occlusion plethysmography. Endothelium-dependent flow improved by 58% ($p = 0.011$), and had a direct relationship with a decrease in UA levels [58].

In a retrospective cohort study of A.D. Struthers et al. [59] investigated whether allopurinol treatment was associated with a change in mortality or hospitalization in patients with CHF, suggesting that high urate concentrations were independently associated with mortality and a fourfold increase in the risk of death [59]. The study results demonstrated that long-term high-dose (300 mg/day) allopurinol was associated with significantly better survival than long-term low-dose allopurinol (relative risk 0.59, 95% CI 0.37-0.95). Scientists concluded that the high risk associated with long-term GU is adequately reduced only by long-term use of high doses of allopurinol [59]. This may mean that high doses of allopurinol can completely reverse the negative effects of urate and improve survival [59].

Hyperuricemia increases the risk of heart failure, and higher levels of serum uric acid are seen in patients who have worse ventricular function, functional capacity, and prognosis. Heart failure is also accompanied by an upregulation of xanthine oxidase, the enzyme that catalyzes the formation of uric acid and a purported source of reactive oxygen species. However, the available evidence does

not support the premise that either uric acid or the activation of xanthine oxidase has direct injurious effects on the heart in the clinical setting. Xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and oxypurinol) have had little benefit and may exert detrimental effects in patients with chronic heart failure in randomized controlled trials, and the more selective and potent inhibitor febuxostat increases the risk of cardiovascular death more than allopurinol. Instead, the available evidence indicates that changes in xanthine oxidase and uric acid are biomarkers of oxidative stress (particularly in heart failure) and that xanthine oxidase may provide an important source of nitric oxide that quenches the injurious effects of reactive oxygen species. A primary determinant of the cellular redox state is nicotinamide adenine dinucleotide, whose levels drive an inverse relationship between xanthine oxidase and sirtuin-1, a nutrient deprivation sensor that exerts important antioxidant and cardioprotective effects. Interestingly, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors induce a state of nutrient deprivation that includes activation of sirtuin-1, suppression of xanthine oxidase, and lowering of serum uric acid. The intermediary role of sirtuin-1 in both uric acid-lowering and cardioprotection may explain why, in mediation analyses of large-scale cardiovascular trials, the effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors to decrease serum uric acid is a major predictor of the ability of these drugs to decrease serious heart failure events.

Screening for CVD in patients with elevated levels of UA and treatment of GU in patients with cardiovascular risk are discussed in detail in the "Consensus of multidisciplinary experts on the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk" [60]. According to experts, the target level of UA should be below 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl) in patients with GU or below 300 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dl) in patients with GU and a high probability of cardiovascular complications (with at least two six risk factors: hypertension, dyslipidemia, diabetes, chronic kidney disease, myocardial infarction, or history of stroke) [60].

Conclusions. Studies have shown that uric acid is associated with cardiovascular disease, and hyperuricemia is common in patients with CHF. Hyperuricemia is associated with a violation of peripheral blood flow and a decrease

in the dilatation capacity of blood vessels, which is closely correlated with the clinical status and reduced physical capacity. Recent studies also suggest a strong correlation between uric acid levels and myocardial diastolic function and, more importantly, uric acid is a strong, independent prognostic predictor in patients with CHF. Modern experimental and clinical studies determine that inhibition of xanthine oxidase causes significant beneficial pathophysiological changes. Demonstration of this effect suggests that myocardial energy metabolism, endothelial dysfunction, and exercise tolerance are improved by reducing markers of oxidative stress, so reducing serum uric acid levels is a promising therapeutic target for improving the treatment of patients with CHF.

SECTION 2. ENDOCRINOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.2.1

2.1 Вегетативна нервова система, метаболічний синдром і посттравматичний стресовий розлад

Метаболічний синдром (МС) є кластером факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, зокрема абдомінального ожиріння, високого рівня тригліцеридів, глюкози, АТ і низького вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності [61]. МС, як поширений стан і предиктор ССЗ у расових, гендерних і вікових групах, дає можливість ідентифікувати популяції високого ризику ССЗ і запобігти прогресуванню деяких основних причин захворюваності та смертності [62].

Внутрішній біологічний годинник людини тісно і двонаправлено пов'язаний із стресовою системою. Критична втрата гармонійного часового порядку на різних рівнях організації може вплинути на фундаментальні властивості нейроендокринної, імунної та вегетативної систем, що призводить до порушення біоповедінкових адаптаційних механізмів із підвищеною чутливістю до стресу і уразливості [63, 64]. Поєднання декількох хвороб призводить до двонаправленості патофізіологічних змін. Поширеність поліморбідності, згідно з результатами перспективних досліджень, становить до 69% у молодих людей, близько 93% у пацієнтів середнього віку, і до 98% у літніх пацієнтів. До одних із провідних класів поліморбідності належать захворювання ендокринної системи, розлади харчування і обміну речовин [65].

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) становить значну частку структури поліморбідності й часто вимагає призначення декількох груп лікарських засобів, що, в свою чергу, збільшує ризик побічних ефектів і неефективності терапії [66]. У осіб з ПТСР більш поширений є МС та його складові компоненти. Зокрема, МС у пацієнтів з ПТСР, порівняно з контрольною групою, відповідною за віком і статтю, діагностується майже вдвічі частіше [62]. Одночасно повідомляється, що в учасників бойових дій частіше розвивається

ожиріння, МС і ПТСР [67]. Крім того, спалах COVID-19 внаслідок стресу сприяв розвитку ПТСР у 6,0-53,8% населення планети [68].

Психологічний стрес викликає патофізіологічні зміни в центральній та периферичній нервовій, імунній, ендокринній та серцево-судинній системах [69]. Зокрема, ПТСР підвищує ризик ССЗ в 1-3 рази, а також тісно пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (гострим коронарним синдромом та інсультом), хронічною серцевою недостатністю та передчасною смертю [68, 70, 71]. ПТСР збільшує ризик ХКС на 61%; небезпеку інсульту, спричиненого гострим коронарним синдромом, у 2,37 рази [72, 73]. Розвиток коморбідних захворювань, зокрема ПТСР та ССЗ, значно підвищує ризик смерті [69, 74]. Патофізіологічні зміни при ССЗ супроводжуються зростанням тривожно-подібної поведінки та когнітивних порушень. Більше того, ССЗ позитивно корелюють з лейкоенцефалопатією та когнітивними порушеннями [68, 71, 72].

В останні роки медична модель ПТСР змінилася з простої біомедичної на медичну біопсихосоціальну модель. В умовах зростання смертності пацієнтів з коморбідністю ПТСР та МС, значення надається медичній концепції “двох сердець”, що зумовлює необхідність посилення уваги до високої частоти коморбідності [69].

Проблема МС у пацієнтів з ПТСР викликає все більшу зацікавленість, що зумовлено підвищеною вразливістю до метаболічних порушень при різних психічних розладах [75]. Однак, більшість досліджень були проведені серед ветеранів-учасників бойових дій, а інформації, отриманої серед цивільних громадян, значно менше. Результати ряду мета-аналізів свідчать про значний зв'язок МС, ожиріння та ПТСР [76]. Зокрема, поширеність МС коливається від 32,1% до 45,6%, причому проаналізовано також внесок відповідних субкомпонентів, зокрема абдомінального ожиріння (29,7-69,0%), гіперглікемії (18,8-55,6%), гіпертригліцеридемії (12,2-81,9%), низького рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (26,4-67,0%) та АГ (67,9-84,8%) [62]. МС і ПТСР часто мають спільні нейробіологічні та клінічні ознаки [77]. Цей збіг можна частково пояснити спільними патогенетичними механізмами, характерними для

обох станів, які залучені до розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних з МС та ПТСР [78]. Однак, зовнішні чинники, зокрема, вплив навколишнього середовища, здатні модулювати ефекти біологічних факторів на вираженість МС і ПТСР, що сприяє гетерогенній клінічній картині [79]. Зокрема, ступінь виразності клінічної симптоматики МС у ветеранів армії та морської піхоти США, які брали участь у війнах, не передбачав розвиток симптомів ПТСР у подальшому. У той же час, ступінь важкості ПТСР корелює із збільшенням тяжкості МС [76, 80].

МС при ПТСР також може впливати на стан центральної нервової системи (ЦНС). Нейровізуалізаційні дослідження, проведені серед 274 американських ветеранів, які брали участь у бойових діях в Іраці та Афганістані, продемонстрували, що МС прогнозує розвиток ПТСР, який, у свою чергу, асоціюється зі зменшенням товщини кори головного мозку [80]. Крім того, ветерани-учасники бойових дій з коморбідним МС, незалежно від статусу ПТСР, виявляють незадовільні результати при вирішенні завдань, пов'язаних з виконавчою функцією і миттєвою вербальною пам'яттю [81].

Високий рівень метаболічних дисфункцій при ПТСР зумовлює зацікавленість до можливих механізмів, що лежать в основі взаємозв'язків МС і ПТСР. Видається цілком правдоподібним, що до таких слід віднести:

- нераціональне харчування, малорухливий спосіб життя і паління можуть сприяти підвищенню ризику серцево-судинних порушень і метаболічних розладів. Крім того, продемонстровано, що фізичні вправи, схоже, покращують не лише “метаболічне” здоров'я, але й клінічний перебіг ПТСР [82]. З іншого боку, дотримання дієтичних рекомендацій, збільшення фізичної активності зменшують частоту виникнення ЦД 2-го типу при ПТСР [83];

- “метаболічні” ефекти лікування. Антидепресанти, як відомо, ефективні при ПТСР, однак здатні сприяти збільшенню індексу маси тіла. Метаболічні побічні ефекти, спричинені антипсихотичними препаратами, можуть принаймні частково пояснити більшу ймовірність збільшення маси тіла, гіперглікемії та дисліпопротеїнемія при ПТСР [84];

• стресові життєві події самі по собі можуть бути індикаторами незадовільного “метаболічного” здоров’я, оскільки пов’язані з ІР, ожирінням і дисліпопротеїнемією. Правдоподібною виглядає гіпотеза про роль біологічної вразливості до стресу, яка може визначати як ймовірність розвитку ПТСР, так і метаболічних дисфункцій після пережитого травматичного досвіду [76].

Таким чином, МС може бути наслідком індивідуальної нейроендокринної адаптації до хронічного стресу [76]. Одночасно, клінічні та трансляційні дані підтверджують думку про те, що ПТСР, ймовірно, сам по собі є метаболічним розладом. Зокрема, дисфункції запальних реакцій можуть бути загальним механізмом, що лежать в основі цього розладу [78]. Порушення, пов’язані з нейроендокринною системою та системним хронічним запаленням низької інтенсивності (ХЗНІ) при ПТСР, схожі на ті, що виникають при МС, ожирінні та ЦД 2-го типу [78]. Зокрема, все більше доказів підтверджують гіпотезу про те, що травматичні події можуть бути пов’язані з імунною системою та маркерами ХЗНІ. Отримані результати здатні пояснити імунометаболічні порушення у пацієнтів з ПТСР [76, 85, 86].

Патофізіологічні особливості взаємозв’язів між посттравматичним стресовим розладом і метаболічним синдромом

Патофізіологічні особливості взаємозв’язків між ПТСР і МС залишаються активною галуззю досліджень, яка на сьогоднішній день зосереджена, в основному, на вивченні стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі (ГГАВ), системного ХЗНІ та порушення імунної регуляції, інсулінової резистентності (ІР), симпато-адреналової системи та вегетативної нервової системи (ВНС) [87, 88].

Експозиція загрози, яка може бути або фізичною, або психологічною, викликає фізіологічну реакцію. «Реакція на стрес» призводить до активізації біологічних механізмів, які дозволяють реагувати на загрозу. Центральне регулювання цього процесу забезпечує ГГАВ, функціональні зміни якої пов’язані з такими станами/захворюваннями, як депресія, тривога та ПТСР [89]. Стресорні чинники впливають на нейрони паравентрикулярного ядра в

гіпоталамусі, які реагують шляхом вивільнення кортиколіберину, аргінін вазопресину в портальну систему судин і сприяють виділенню кортикотропіну в загальний кровообіг. Кортикотропін впливає на надниркові залози, стимулюючи синтез і вивільнення глюкокортикоїдів, серед яких основним є кортизол. Регулювання активності ГГAB зумовлюється кортизол-опосередкованим негативним зворотнім зв'язком між передньою часткою гіпофіза, паравентрикулярним ядром і гіпокампом, що призводить до гальмування вивільнення кортиколіберину, аргінін вазопресину і кортикотропіну [90].

Глюкокортикоїди організовують діяльність декількох фізіологічних функцій через сигналізацію глюкокортикоїдних рецепторів (ГР). Таким чином, чутливість зворотного зв'язку сигналізації глюкокортикоїдів, серед інших факторів, може впливати на подальші наслідки впливу стресу. Сигналізація ГР регулюється на транскрипційному та епігенетичному рівнях і порушується при розладах, пов'язаних з ГГAB. Кілька молекулярних процесів можуть сприяти зміні чутливості ГР. Зокрема, це внутрішньоклітинна доступність гормонів, рівень їх експресії, експресія ізоформ рецепторів, конформаційні зміни через мультибілковий комплекс теплового шоку (білки стресу), афінність зв'язування гормонів, фосфорилування ГР та ядерна транслокація [91]. Крім того, підкреслюється важливість зв'язку між генетичними поліморфізмами гена ГР з метаболічними порушеннями та ПТСР [92].

Дизрегуляція ГГAB сприяє накопиченню вісцерального жиру, що провокує системне запалення, опосередковане підвищеною секрецією адипокінів, здатних викликати дисбаланс системи стресових/антистресових гормонів (кортизолу, дегідроепіандростерону). Це хибне коло може стати поштовхом до розвитку МС [93]. Вплив травми, ймовірно, є поштовхом до розвитку нейроендокринних реакцій та довготривалих змін в регуляції ГГAB [78]. Зокрема, повідомляється, що порушення функцій симпатичної і адренергічної нервової систем, що впливають на вивільнення гормонів через ГГAB, здатні відігравати певну роль у метаболічних дисфункціях у осіб з ПТСР. Крім того, стимуляція кортизолу може

сприяти змінам біомаркерів запалення, зокрема С-реактивного білка, а також розвитку центрального ожиріння та МС [77].

Однак результати ряду досліджень неоднозначно підтверджують цю гіпотезу, демонструючи зниження або відсутність змін рівня кортизолу в осіб з ПТСР. Зокрема, об'єднані дані 37 випробувань, що включали 828 осіб з ПТСР і 800 із релевантних контрольних груп, не виявили жодних відмінностей у рівнях кортизолу в плазмі/сироватці крові при ПТСР [76]. Висловлено припущення, що гіпоактивність ГГAB у претравматичний період може сприяти розвитку ПТСР. Приєднання ПТСР, ймовірно, призводить до нездатності організму мобілізувати адекватні енергетичні ресурси для подолання стресових розладів та відновлення гомеостазу після усунення травматичного виклику(ків) [86]. Крім того, зменшення рівня кортизолу може сприяти адаптації ГГAB до підвищення чутливості ГР у гіпофізі [94].

Існують два ГР: мінералокортикоїдні, які функціонують як високоафінне депо кортизолу, і функціонально-активні рецептори. Кодований геном білок FK506 (FKBP5) – функціональний інгібітор функціонально-активних рецепторів запобігає їх активації шляхом зниження афінності ГР до зв'язування кортизолу. Дослідження експресії мРНК FKBP5 у когорті військовослужбовців показало, що низька експресія мРНК FKBP5 перед розгортанням військових подій є прогностичною ознакою розвитку ПТСР [89]. Це, ймовірно, свідчить, що гальмування стресової відповіді ГГAB може сприяти патофізіологічним змінам і розвитку ПТСР.

Існує достатня кількість доказів, що підтверджують причетність прозапальних шляхів до розвитку нейрозапалення і безпосереднього ураження нервової тканини. Тим не менш, все більше дослідників припускає, що нейрогліальні клітини виступають у якості сполучної ланки між оксидантним стресом і нейрозапальними процесами. Зокрема, оксидантне пошкодження глії сприяє надмірній продукції прозапальних цитокінів, які, у свою чергу, впливають на рецептори мембран нервових клітин і таким чином активують прозапальні шляхи, викликаючи нейрозапалення [95].

Цитокини, зокрема такі як інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6 і ІЛ-17, здатні сенсibiliзувати периферичні рецептори. Крім того, активація нейрозапальних процесів призводить до пошкодження структур нервів унаслідок апоптозу, індукованого протеїнкіназами, що активуються мітогенами [78]. Фактор некрозу пухлини (ФНП- α) також сприяє експресії молекул адгезії клітин, які здатні зменшувати швидкість перфузії крові і таким чином пригнічувати нейротрофічну підтримку [96]. Отже, активація запального каскаду, посилення активності прозапальних цитокинів і дизрегуляція нейроімунних шляхів сприяють ушкодженням функціональної та структурної організації структур нервової тканини. Висловлюється гіпотеза, що ПТСР супроводжується активацією процесів ХЗНІ. Активація цитотоксичних Т-лімфоцитів у відповідь на стрес (фізичний або психологічний), призводить до запальної реакції, домінування Т-клітин-хелперів типу Th2, які продукують необмежену кількість прозапальних цитокинів [97].

Результати мета аналізу продемонстрували, що у осіб з ПТСР підвищується рівень деяких запальних цитокинів. Зокрема, рівні ІЛ-6, ІЛ-1 β та інтерферону- γ у пацієнтів з ПТСР були вищими, ніж у здорових. Крім того, у хворих з ПТСР, які не отримували антидепресанти, спостерігались вищі рівні ФНП- α . Це заслуговує на увагу, враховуючи, що особи з ПТСР і великим депресивним розладом, як правило, мають вищий ризик метаболічних порушень [75, 98].

Результати великого проспективного дослідження продемонстрували, що базові рівні С-реактивного білка в плазмі крові були значущими предикторами оцінки симптомів ПТСР у морських піхотинців після завершення військових операцій в зоні бойових дій. Зокрема, кожне 10-кратне зростання концентрації С-реактивного білка було пов'язане зі збільшенням ризику виникнення ПТСР [76]. Висновки мета-аналізу, що включав 36 незалежних вибірок і базувався на 14 991 учаснику, показали, що вплив травми позитивно асоціюється з С-реактивним білком, ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α , однак для фібриногену, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8 або ІЛ-10 кореляційних взаємозв'язків не виявлено [75]. Результати іншого мета-регресійного аналізу свідчать, що ступінь виразності симптомів психічних

захворювань є значущими предикторами для збільшення вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6. Крім того, виявлено позитивну кореляцію між ХЗНІ та впливом травми на різні психічні розлади.

Отримані результати свідчать на користь гіпотези, що ХЗНІ може бути одним з можливих механізмів, які лежать в основі ризику розвитку ПТСР [76]. Висновки мета-аналізу стану проблеми ХЗНІ при ПТСР свідчать про підвищення прозапального ІЛ-6, ІЛ-1 β , ФНП- α та інтерферону- γ [98]. Отримані результати підтверджуються експериментально. Зокрема, встановлено, що моделювання ПТСР у щурів лінії Sprague-Dawley супроводжується активацією ряду показників запалення і оксидантним стресом в периферичному кровообігу, надниркових залозах і тканинах структур ЦНС [74]. Крім того, підвищена частота ССЗ, МС, ЦД 2-го типу, синдрому хронічної втоми у хворих з ПТСР (станів, при яких спостерігається дизрегуляція процесів запалення), додатково свідчить на користь гіпотези значення активації процесів ХЗНІ в патогенезі ПТСР [89].

Ймовірно, що при МС розвивається ХЗНІ, опосередковане численними екзогенними і ендогенними лігандами у поєднанні з дизфункцією ЦНС і ВНС. Втрата автономного контролю із зниженням парасимпатичної активності, що є характерною ланкою порушення вегетативного балансу, ініціює розвиток запалення.

Продемонстровано зв'язок між ПТСР, ІР, ХЗНІ, зниженням кількості копій мітохондріальної ДНК і пригніченням метилювання гена ГР [88, 92]. Результати експериментальних і клінічних випробувань свідчать про зв'язок між запаленням і МС [99]. Аналіз метаболоміки виявив метаболічні зміни, що узгоджуються з дизрегуляцією функціонування мітохондрій при ПТСР [100]. Варіанти мітохондріальних генів і порушення регуляції пов'язаних з ними функцій були виявлені в тканинах мозку пацієнтів з ПТСР (аутопсійний матеріал) [92].

ІР, одна з важливих складових МС, може бути однією із провідних ланок патофізіологічних механізмів у зв'язках між ПТСР та МС. Зокрема,

продемонстровано, що ІР асоціюється з ПТСР у ветеранів-учасників бойових дій молодого віку [101]. Повідомляється, що збільшення вираженості симптомів ПТСР у змішаній гендерній групі цивільних осіб літнього віку передбачало помірне зниження чутливості до інсуліну [102]. Результати мета аналізу демонструють зв'язок між депресивними симптомами або загальним дистресом, МС і ЦД2. У хворих з депресією, незалежно від змін індексу маси тіла, спостерігається розвиток ІР, причому зв'язок між депресією та ІР виявлено навіть в осіб без надмірного накопичення вісцерального жиру. Вищий рівень негативного афекту або емоційного дистресу та нижчий рівень позитивного афекту або позитивних емоцій, що оцінювались за допомогою шкали позитивного та негативного афектів, пов'язані з підвищенням маси тіла [101].

Хронодеструкція сну, тривога і депресивні розлади, а також розлади харчування є частиною патогенезу ІР, ожиріння, МС і ЦД 2-го типу [101]. Дефіцит сну, у поєднанні зі зміною циркадних ритмів, взаємопов'язаний зі зниженням швидкості обміну речовин у спокої і збільшенням постпрандіальної глікемії [103]. Крім того, порушення якості сну негативно впливає на циркадний ритм метаболічних модифікаторів [104]. Зокрема, спостерігається зниження рівня лептину, в той же час, експресія греліну збільшується, що, у свою чергу, сприяє відчуттю голоду, незважаючи на меншу потребу в енергії для відпочинку [105]. Важливо, що тяжкість цих змін пов'язана з ожирінням і МС, а резистентність до лептину відіграє важливу роль у ІР, ожирінні, МС і ЦД 2-го типу [106, 107].

Циркадна регуляція рівня глюкози в крові підкреслює важливість циркадних ритмів не тільки для клітинного вуглеводного обміну, але й для складних механізмів, за допомогою яких узгоджуються біоритми функціонування різних органів. Це торкається головним чином гіпоталамуса, печінки, підшлункової залози та посмугованих м'язів, які узгоджено функціонують з метою дотримання оптимального контролю енергетичного гомеостазу [108].

Циркадний осцилятор, розташований у супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, контролює циркадні ритми рухової активності організму та секрецію гормонів, зокрема мелатоніну та інсуліну [109]. Внаслідок хронодеструкції сну знижується секреція мелатоніну, який залучений до патогенезу ожиріння, МС та ЦД 2-го типу [110]. Мелатонін регулює циркадні біоритми, а також впливає на інсулін-індуковану експресію лептину, ліполіз, ліпогенез і диференціювання адипоцитів. В клітинах жирової тканини, як відомо, синтезується адипонектин, вісфатин, резистин, ліпопротеїнліпаза, аполіпропротеїн Е, білок-транспортер ефірів холестерину, інгібітор активатора плазміногену-1 та прозапальні ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α тощо [78]. Ці біологічно активні речовини є важливими чинниками, що впливають на циркадний ритм метаболічної активності організму, об'єм (калорійність) споживаної їжі, енергетичний гомеостаз, чутливість до інсуліну, вуглеводний і жировий обміни, стан мікроциркуляторного русла, АТ і розвиток системного ХЗНІ [111, 112].

Центральна ланка циркадної системи шляхом проекції на нейрони, відповідальні за автономний контроль серцево-судинної системи, контролює фізіологічні коливання циркадної автономної активності. Порушення хронодинаміки пов'язані з підвищеною симпато-адреналовою активністю, зниженою автономною та серцево-судинними ритмічністю та реактивністю, є основним фактором ризику ССЗ [90]. У пацієнтів з ПТСР спостерігаються порушення діяльності ВНС у вигляді гіперактивності, гіперреактивності на занепокоєння, підвищеного базального ритму серця, симпатовагального дисбалансу вдень і вночі, підвищеної реакції ВНС на травматичні подразники, збільшення рівня норадреналіну, порушень ритмічності сну та пробудження, зниження варіативності ритму серця (ВРС) [63]. Отже, хронічна нейроавтономна дизрегуляція при ПТСР, пов'язана з порушенням хронодинаміки, може бути відповідальною за вищий ризик ССЗ, що спостерігається при цьому розладі [113].

Серцево-судинна система, травний тракт, дихальна система і регуляція метаболізму контролюються і регулюються ВНС [114]. Симпатична нервова

система (СНС) і парасимпатична нервова системи (ПСНС) впливають на показники стандартного відхилення сусідніх RR-інтервалів, що відображають загальну гнучкість ВНС [115]. Активація СНС може підвищувати працездатність організму під час зростання активності або стресу, про що свідчить підвищення АТ, частоти скорочень серця (ЧСС) і дихання [116]. ПСНС відповідає за зберігання та накопичення енергії в періоди відпочинку або відновлення. Активація ПСНС сприяє сповільненню ЧСС і зниженню АТ [117]. Збалансована взаємодія обох ланок ВНС забезпечує адаптивне пристосування людини до мінливого середовища [118].

Висока функціональна активність ВРС є ознакою адекватної адаптивності серцево-судинної системи, що дозволяє організму пристосовуватися до внутрішніх і зовнішніх подразників [119, 120]. Одночасно, надмірна активація СНС та зниження ПСНС здатні сприяти пригніченню ВРС. Відомо, що низький рівень ВРС є фактором ризику ССЗ [121]. Таким чином, зниження ВРС може підвищувати ризик розвитку коморбідних ССЗ у пацієнтів з ПТСР. Повідомляється, що ВНС належить важливе значення у виникненні та прогресуванні ПТСР [122]. Вважається, що СНС забезпечує найбільш швидку відповідь на стресовий фактор через симпатоадреналовий механізм. Постстресовий період характеризується швидким зниженням активності ВНС, оскільки спостерігається активація ПСНС і вивільнення ацетилхоліну. Зміна гострої фази стресу на хронічну може супроводжуватись активацією СНС (без протистояння з ПСНС). Постійна гіперактивність СНС і порушення роботи ПСНС в осіб з ПТСР супроводжується підвищенням рівня катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) і зниженням вмісту ацетилхоліну [123].

Порушення регуляції ВНС спостерігаються при різних психічних розладах, в тому числі, ПТСР [124]. Зміни збудження та реактивності у пацієнтів з ПТСР свідчать про порушення стану ВНС. Повідомляється, що у пацієнтів з ПТСР спостерігається збільшення рівня дофаміну і норадреналіну, що може сприяти змінам активності ВНС. Крім того, продемонстровано, що у хворих з ПТСР, порівняно зі здоровими особами, ЧСС у стані спокою збільшена. Зміни

збудливості можуть також впливати на активність і реактивність серцево-судинної системи під час стресу. Це може призвести до підвищеної реакції або емоційного притуплення у пацієнтів з ПТСР на життєві та стресові ситуації [125].

ВРС – це неінвазивний, а також простий для моніторингу метод оцінки функціонального стану ВНС [126]. ВРС переважно контролюється ВНС і виступає індикатором вегетативної активності [115]. Баланс між симпатичною та парасимпатичною гілками ВНС має важливе значення для гомеостазу та загального фізіологічного і психологічного балансу [127]. Висока ВРС, як правило, відображає симпатовагальний баланс або добре обумовлену адаптивність ВНС, тоді як низька ВРС є ознакою дефіциту та патофізіологічної регуляції ВНС [126, 128]. Докази свідчать про те, що у людей з високим рівнем ВРС у стані спокою, спостерігаються вищі показники результатів аналізу психометричних шкал життєстійкості [129].

Продемонстровано, що у хворих з ПТСР спостерігається зниження потужності високочастотної (HF)-компоненти спектра ВРС і кореня квадратного з суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів (RMSSD), причому зменшення показників RMSSD було більш стійким. Крім того, повідомляється, що ПТСР асоціюється з порушеннями стану парасимпатичного контролю міокарда, що зазвичай торкається HF-компоненти [127]. RMSSD відображає загальний ступінь активності ВНС. Значно знижений RMSSD в осіб з ПТСР також може бути наслідком зниження функції ПСНС внаслідок травматичних подій [130]. Результати ряду мета аналізів свідчать, що функціональний стан ВРС у пацієнтів з ПТСР пригнічений [118, 131]. RMSSD, високочастотна (HF)-компонента спектра ВРС і парасимпатична (вагусна) активність взаємопов'язані [132]. Мета аналіз з використанням моделі випадкових ефектів продемонстрував, що у хворих з ПТСР спостерігається значно вища ЧСС, а також показники співвідношення середніх значень низькочастотної (LF) та HF-компоненти (LF/HF) спектру ВРС. Агреговані показники розміру ефекту для SDNN виявились середніми, що свідчить про зменшення загальної потужності ВРС. Крім того, зміни RMSSD і HF-компоненти ВРС вказують на пригнічення

активності ПНС. Отже, як вважають автори, ПТСР пов'язаний з дисфункцією ВНС [118]. Однак, жоден із параметрів ВРС не виявився патогномонічним показовим для ПТСР. Швидше за все, зміни активності ВРС торкаються вагусно-опосередкованих параметрів, що вказує на загальну картину дизрегуляції ВНС [118].

Позитивна клінічна динаміка і покращання якості сну у хворих з ПТСР супроводжувалось зменшенням показників стандартного відхилення сусідніх RR-інтервалів (активність *n. vagus*). Однак, прямого зв'язку з індексом тяжкості безсоння не підтверджено [133]. Необхідно зауважити, що нижча ВРС при ПТСР може бути пов'язана зі специфічними особливостями ПТСР. Зокрема, порушення сну в осіб з ПТСР опосередковують зв'язок між ПТСР та ВРС [125].

Зміни параметрів LF-компоненти ВРС корелюють з станом барорецепторної чутливості. Отже, LF-компонент спектра ВРС, в першу чергу, може відображати стан активності СНС [134]. Відомо, що регуляція АТ відбувається шляхом активації барорецепторної чутливості. Повідомляється, що барорецепторна чутливість в пацієнтів з ПТСР виявилася значно нижчою. Ці негативні зміни посилювались при погіршенні та пом'якшувались при покращенні якості сну, що підтверджено аналізом параметрів АТ [135]. Відомо, що добовий профіль систолічного АТ є важливим показником, який пов'язує АТ і ССЗ. "Non-dipping" асоціюється з незадовільною якістю сну, більш важким фенотипом ПТСР і симптомами гіперактивності. Однак діагноз "ПТСР" не є прогностичним для розвитку добового профілю "non-dipping" [89].

Дихальна синусова аритмія (ДСА, ВРС синхронно з диханням) розглядається як психофізіологічний маркер вразливості до стресу. Вважається доведеним, що ДСА відповідальна за походження LF-компоненту ВРС. Низький рівень ДСА у стані спокою пов'язаний з проблемами фізичного та психічного здоров'я, в тому числі з ПТСР [131]. Висновки деяких досліджень припускають, що у пацієнтів з ПТСР спостерігається нижчий рівень ДСА. Однак, необхідно зауважити, що отримані результати неоднозначні, а загальна величина цього ефекту невідома [89]. А. Campbell et al. зосередилися на пошуках відмінностей у

параметрах ВРС, які, в основному, відображають активність ПСНС. Отримані результати мета-аналізу 55 досліджень продемонстрували нижчу вагусно-опосередковану ВРС у осіб з ПТСР, зокрема, існування значущого зв'язку між ПТСР та рівнем ДСА ((діапазон ефектів (коригований параметр g (*Hedges' g*) = 0,26) з помірною гетерогенністю)) [131]. Виявлено, що нижчий рівень ДСА під час сну прогнозує підвищену ймовірність нічних жахливих сновидінь, які пов'язані також зі збільшенням випадків нічних гіпопноє або апноє [89].

З метою модуляції імунної системи та стимулювання холінергічного протизапального шляху ПСНС може вивільняти ацетилхолін. Пригнічення вироблення цитокінів у пацієнтів з ПТСР супроводжується активацією системного ХЗНІ [75]. Нейровізуалізаційні дослідження виявили, що запалення сприяє патофізіологічним змінам структури і функції ЦНС. Зокрема, ІЛ-6 може модулювати зв'язок між мигдалиною і передньою поясною корою [136]. Активація ХЗНІ супроводжується розвитком більш сильних зв'язків між мигдалиною і дорсомедіальною префронтальною корою [137]. Ці регіони, а також передня поясна кора і медіальна префронтальна кора пов'язані з ВРС [138]. Таким чином, зниження ВРС можна розглядати як ендотип ПТСР, що характеризується підвищенням ХЗНІ і змінами в структурі та функції ЦНС. ВРС як ендотип може відігравати важливу роль у діагностиці та лікуванні ПТСР і слугувати цінним біомаркером [113].

Симптоми ПТСР дуже поширені серед осіб із розладами, пов'язаними із вживанням психоактивних речовин - коморбідної патології, що важко піддається лікуванню. HF-компонента ВРС є запропонованим біомаркером регуляції емоцій – здатності, шляхом впливу ПСНС на міокард, генерувати відповідні емоційні реакції. Продемонстровано, що використання психоактивних препаратів у хворих з симптомами ПТСР сприяє збільшенню показників HF-компоненти. Встановлено, що зростання HF-компоненти прогнозує позитивну динаміку клінічного перебігу захворювання і свідчить про прогностичну цінність HF-компоненти ВРС як предиктора ефективності лікування ПТСР [139]. Отримані результати узгоджуються з теорією нейровісцеральної інтеграції, згідно з якою

низька функція ПСНС є маркером порушення, за принципом зворотнього зв'язку (“зворотної аферентації”), центральної і периферичної взаємодії нейронів [140].

Існує кілька потенційних механізмів, що можуть пояснити зниження ВРС в посттравматичний період. Мабуть, найбільш очевидним є фізичне виснаження, зниження фізичної активності, пов'язані з травматичними чинниками [141]. Іншим вірогідним механізмом є ХЗНІ, яке може бути персистуючим і призводити до дегенерації тканин та подальшого вегетативного дисбалансу [97]. Результати дослідження Armed Services Trauma Rehabilitation Outcome Study (ADVANCE), в якому вивчалися відносні профілі серцево-судинного ризику у 579 поранених і 565 порівнянних (за віком, статтю, місцем дислокації) непоранених військовослужбовців, показали, що рівні високочутливого С-реактивного білка були значно вищими серед осіб з травматичною хворобою (ТХ) [142]. У дослідженні ADVANCE також було виявлено, що ТХ асоціюється з вищою ЧСС у стані спокою, відносним ожирінням, дисліпопротеїнемія та ІР серед поранених, яка, мала зворотній зв'язок з ВРС [61, 83]. Іншим механізмом, що пояснює нижчу ВРС при ПТСР, може бути більш високий тягар депресії, тривоги, які, як відомо, знижують ВРС [143]. Залишається незрозумілим, чи посилює ТХ, пов'язана з бойовими діями, ці негативні та зворотні взаємозв'язки [144].

Залишається відкритим питання, чи є низький рівень ВРС чинником ризику розвитку МС і/або ПТСР (маркер вразливості згідно моделі “вразливість/стрес”), або ж низький рівень ВРС є фактором, який розвивається при маніфестації МС і/або ПТСР. Пригнічення функціонального стану ВРС може бути пов'язане з більшим дефіцитом когнітивного контролю, що є фактором ризику розвитку нав'язливих думок і спогадів. Збільшення базових рівнів співвідношення LF/HF (тобто нижча ВРС) прогнозують більш нав'язливі спогади у здорових жінок в постстресовий період. Крім того, пацієнтки з нижчими вихідними показниками HF і вищим співвідношенням LF/HF повільніше відновлюються, демонструючи відтерміноване зменшення нав'язливих спогадів. Ймовірно, що нижчий базовий рівень ВРС може бути тригером вразливості до приєднання і розвитку подальших нав'язливих спогадів [77, 145, 146].

Для вивчення ролі ВРС необхідні поздовжні дослідження, які вивчають зміни ВРС до травматичної події та в процесі розвитку ПТСР. Зосередження уваги на визначенні змінних-модераторів, які впливають на зв'язок між МС, ПТСР і низьким рівнем ВРС, здається, має вирішальне значення для кращого розуміння психофізіологічних зв'язків між ВРС і ПТСР.

SECTION 3. HYGIENE AND OCCUPATIONAL PATHOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.3.1

3.1 Psychohygienic assessment of processes formation of the character accentuation pupils in modern secondary school

Considering the peculiarities of the prevalence of various combinations of characterological properties in the structure of a person's personality, special attention must be paid to the level of development of criterion indicators of the so-called character accentuations, i.e. "sharpened", dominant traits and manifestations of character, which are not distinguished by the presence of any pathologically defined personal manifestations, in the case of long-term, and sometimes short-term, influence of a complex of inherently unfavorable factors with a high degree of probability can develop in a negative direction, affecting pronounced influence on the characteristics of human adaptive reactions. In this context, it is necessary to emphasize that character accentuations represent an extreme strengthening of individual character traits, under conditions of which the interaction of the individual with the people around him significantly deteriorates, changes in behavioral reactions are recorded that do not go beyond the limits of normative behavior, but border on its pathological forms and, therefore, causing such changes in personality development as the formation of psychopathy [147, 148, 149, 150, 152, 153, 154].

The aim of the research is to conduct psychohygienic assessment of processes formation of the character accentuation of pupils in modern general secondary educational institution.

The research was carried out on the basis of general secondary educational school in the city of Vinnitsya, during which personal characteristics and, in particular, accentuated character traits of 256 pupils (128 girls and 128 boys) aged 14-17 years were determined. Psychohygienic assessment of the indicators of the processes of formation of character accentuations was carried out on the basis of the use of the Schmieschek Fragebogen personality questionnaire, which allows us to determine the presence of hyperthymic (hypertensive), stuck, pedantic, anxious, cyclothymic,

demonstrative, excitable, emotive and dysthymic types of accentuated characterological properties [154, 155, 156, 157, 158]. Statistical analysis of the obtained results was carried out using a standard package of application programs for multivariate statistical analysis “Statistica 6.1” (License No. AXX910A374605FA).

The results of an in-depth study of the accentuated character traits of schoolchildren indicated that in the dynamics of the research period, indicators of the degree of severity of characterological manifestations that are hypertensive (hyperthymic) in their content, the leading features of which should be considered a tendency to form manifestations of a significantly elevated mood, excessive contact and optimism, expressiveness of gestures and facial expressions and, At the same time, against this background, susceptibility to neurotic reactions, the formation of excessive independence and lack of a sense of distance in relationships with others, among 14-year-old girls were 18.37 ± 0.79 points, among 14-year-old boys – 16.93 ± 0.89 points, among 15-year-old girls and boys – 14.71 ± 1.00 points (20.0 %; $p < 0.01$) and 15.12 ± 0.94 points (10.7 %; $p > 0.05$), among 16-year-old girls and boys – 15.93 ± 1.08 points (13.3 %; $p > 0.05$) and 17.81 ± 0.77 points (5.1 %; $p < 0.05$), among 17-year-old girls and boys – 18.56 ± 0.87 points (1.0 %; $p > 0, 05$) and 15.28 ± 0.86 points (9.8 %; $p < 0.05$).

It should be noted that the highest, in accordance with the level of severity, development indicators of character accentuations of the hyperthymic type among girls were observed at the ages of 14 and 17 years, among boys – at the age of 16 years, the least pronounced indicators were recorded among 16-year-old young girls, as well as among 15-year-old and 17-year-old boys. The most significant rates of change in the studied indicators, characterized by positive content, were recorded among girls at the turn of 14-15 years of age, among boys – at the turn of 16-17 years of age.

At the same time, the indicators of character accentuation of the stuck type, the distinctive features of which are insufficient sociability, a tendency to lecture, tediousness, distrust, and also fixation on the events of bygone days, should be recognized as extremely stable, especially among girls. During the observation period, among 14-year-old girls the level of severity of the studied indicators was 13.00 ± 0.63

points, among 14-year-old boys – 13.34 ± 0.57 points, among 15-year-old girls and boys – 13.31 ± 0.53 points (2.3 %; $p > 0.05$) and 12.12 ± 0.60 points (9.2 %; $p > 0.05$), among 16-year-old girls and boys – 13.06 ± 0.56 points (0.4 %; $p > 0.05$) and 11.62 ± 0.51 points (12.9 %; $p > 0.05$), among 17-year-olds girls and boys – 13.56 ± 0.48 points (4.3 %; $p > 0.05$) and 13.00 ± 0.64 points (2.6 %; $p > 0.05$).

The highest, in accordance with the level of severity, and, thus, the worst from an adaptation-significant point of view, indicators of the development of this character accentuation among girls were observed at the age of 17 years, among boys – at the ages of 14 and 17 years. At the same time, the best indicators from an adaptation-significant point of view were recorded among 14-year-old girls and 16-year-old young boys. The most pronounced rates of positive changes in the studied indicators among both girls and boys were recorded at the turn of 15-16 years of age.

The results of assessing the characteristics of dynamic changes in terms of indicators of character accentuation according to the emotive type, the distinctive features of which are high emotional sensitivity, susceptibility to outside influence, pronounced impulsiveness of behavioral reactions, poor organization of relationships with others and lack of inclination to leadership, made it possible to identify two very interesting from the point of view changes in the trend: the first indicated a fairly stable nature of changes in the criterion values of the studied indicators both among girls and boys and, thus, the absence of age-related differences, the second indicated the presence of pronounced gender-related differences throughout the entire period observations – higher rates were typical for schoolgirls, with the most pronounced gender differences recorded among 14-year-old girls and boys ($p < 0.001$), slightly lower rates among 16-year-olds ($p < 0.01$) and 17-year-olds year-old ($p < 0.01$) girls and boys, while at the age of 15, differences of similar content were not recorded at all ($p > 0.05$). In general, among 14-year-old girls the level of determined indicators was 16.12 ± 0.79 points, among 14-year-old boys – 11.90 ± 0.75 points, among 15-year-old girls and boys – 14.25 ± 0.72 points (11.7 %; $p > 0.05$) and 11.65 ± 0.85 points (2.2 %; $p > 0.05$), among 16-year-old girls and boys – 15.09 ± 0.93 points (6.4 %; $p > 0.05$)

and 11.43 ± 0.71 points (4.0 %; $p > 0.05$), among 17-year-old girls and boys – 16.03 ± 0.72 points (0.6 %; $p > 0.05$) and 12.65 ± 0.94 points (6.3 %; $p > 0.05$).

The highest, in accordance with the level of expression, and, therefore, the worst, from an adaptation-significant point of view, indicators of the development of character accentuation of the emotive type among girls were observed at the ages of 14 and 17 years, among boys – at the age of 17 years. At the same time, the best indicators from an adaptation-significant point of view were recorded among 15-year-old girls, as well as among 15-year-old and 16-year-old boys. The most pronounced rates of changes in the studied indicators, positive in their content, both among girls and boys were observed at the turn of 14-15 years of age.

A fairly stable character, expressed to an even greater extent than in the two previous cases, was inherent in indicators reflecting the degree of severity of character accentuation according to the pedantic type, and, thus, indicating the presence of such personal manifestations as rigidity of mental reactions, long-term experience past traumatic situations, a tendency to doubt, excessive accuracy and extreme pedantry. Thus, among 14-year-old girls the level of their severity was 11.56 ± 0.82 points, among 14-year-old boys – 11.56 ± 0.82 points, among 15-year-old girls and boys – 11.56 ± 0.74 points (0 %; $p > 0.05$) and 11.81 ± 0.82 points (7.0 %; $p > 0.05$), among 16-year-old girls and boys – 11.62 ± 0.70 points (0.5 %; $p > 0.05$) and 10.31 ± 0.62 points (6.6 %; $p > 0.05$), among 17-year-old girls and boys – 11.37 ± 0.72 points (1.7 %; $p > 0.05$) and 11.00 ± 0.76 points (0.3 %; $p > 0.05$).

The highest, in accordance with the level of severity, and, thus, the worst from an adaptation-significant point of view, indicators of the development of character accentuation of the pedantic type among girls were observed at the age of 16 years, among boys – at the age of 15 years. At the same time, the best indicators from an adaptation-significant point of view were recorded among 17-year-old schoolgirls and 16-year-old schoolboy.

There were no age-related statistically significant changes in the dynamics of observations in terms of indicators of the severity of character accentuation of the anxious type, the leading manifestations of which are tendencies to experience feelings

of inferiority, shyness, low level of contact during communication, predominantly bad mood and lack of self-confidence, as well as expressed doubts about decisions made and actions taken. Thus, among 14-year-old girls, the level of expression of the studied indicators was 10.56 ± 0.82 points, among 14-year-old boys – 9.31 ± 0.95 points, among 15-year-old girls and boys – $10.87 \pm 1,06$ points (2.9 %; $p > 0.05$) and 9.93 ± 1.05 points (6.6 %; $p > 0.05$), among 16-year-old girls and boys – $12,46 \pm 0.85$ points (17.9 %; $p > 0.05$) and 8.62 ± 0.96 points (7.5 %; $p > 0.05$), among 17-year-old girls and boys – 10.50 ± 0.90 points (0.6 %; $p > 0.05$) and 9.46 ± 0.80 points (1.6 %; $p > 0.05$).

The highest, in accordance with the level of severity, and, therefore, the worst from an adaptation-significant point of view, indicators of the development of character accentuation of the anxious type among girls were observed at the age of 16 years, among boys – at the age of 15 years. At the same time, the best indicators from an adaptation-significant point of view were recorded among 17-year-old girls and 16-year-old boys. The most pronounced rates of positive changes in the studied indicators in girls were observed at the turn of 16-17 years of age, in boys – at the turn of 15-16 years of age.

In the course of studying changes in indicators reflecting the features of the development of character accentuation of the cyclothymic type, the defining features of which should be considered the presence of a complex of behavioral manifestations consisting of sharp changes depending on the external situation in mood from depressed to elevated, manifestations of anxious activity and rapid fatigue, it was revealed that among 14-year-old girls the level of expression of the studied indicators was 15.37 ± 1.02 points, among 14-year-old boys – 11.62 ± 0.84 points, among 15-year-old girls and boys – $14.53 \pm 0,94$ points (5.4 %; $p > 0.05$) and 13.21 ± 1.02 points (13.6 %; $p > 0.05$), among 16-year-old girls and boys – $16,03 \pm 0.84$ points (4.2 %; $p > 0.05$) and 12.93 ± 0.98 points (11.2 %; $p > 0.05$), among 17-year-old girls and boys – 16.40 ± 0.85 points (6.7 %; $p > 0.05$) and 12.93 ± 1.03 points (0 %; $p > 0.05$).

It should be noted that the highest, in accordance with the level of severity, and, thus, the worst from an adaptationally significant point of view, indicators of the

development of character accentuation of the cyclothymic type among girls were observed at the age of 17 years, among boys – at the age of 15 years. At the same time, the best indicators from an adaptation-significant point of view were recorded among 15-year-old girls, as well as among 15-year-old and 17-year-old boys. The most significant rates of change in the studied indicators, characterized by positive content, were recorded among girls at the turn of 14-15 years of age, among boys – at the turn of 15-16 years of age.

Considering the indicators of accentuated personality traits of the demonstrative type, reflecting the desire of the subjects to constantly be in the center of attention, preferring exclusively external effects, theatricality, adventurism and egocentrism, it was necessary to note that among 14-year-old girls their level of expression was 14.43 ± 0.58 points, among 14-year-old boys – 12.37 ± 0.68 points, among 15-year-old girls and boys – 13.50 ± 0.65 points (6.5 %; $p > 0.05$) and 12.18 ± 0.78 points (1.6 %; $p > 0.05$), among 16-year-old girls and boys – 13.68 ± 0.71 points (5.2 %; $p > 0.05$) and 14.31 ± 0.62 points (15.6 %; $p < 0.05$), among 17-year-old girls and boys – 15.06 ± 0.73 points (4.3 %; $p > 0.05$) and 12.87 ± 0.73 points (4.0 %; $p > 0.05$).

The highest, in accordance with the level of severity, and, therefore, the worst from an adaptation-significant point of view, indicators of the development of character accentuation according to the demonstrative type among girls were observed at the age of 17 years, among boys – at the age of 16 years. At the same time, the best indicators from an adaptation-significant point of view were recorded among 14-year-old girls, as well as among 14-year-old and 15-year-old boys. The most significant rates of change in the studied indicators, characterized by positive content, were observed among girls at the turn of 14-15 years of age, among boys – at the turn of 16-17 years of age.

The changes recorded during the determination of the characteristics of indicators of character accentuation according to the excitable type, the distinctive characteristics of which are increased impulsiveness of behavior and, as a result, conflict and intolerance to the opinions of others, insufficient controllability and weakening of internal control, indicated a gradual increase in the age context of their

values among girls and, at the same time, about the wave-like nature of the identified changes among boys. In general, the level of expression of indicators of accentuated personality traits for the excitable type among 14-year-old girls was 9.84 ± 1.16 points, among 14-year-old boys – 8.75 ± 0.88 points, among 15-year-old girls and boys – 11.62 ± 1.10 points (18.0 %; $p > 0.05$) and 10.78 ± 0.96 points (23.2 %; $p > 0.05$), among 16-year-olds girls and boys – 13.21 ± 0.74 points (34.2 %; $p > 0.05$) and 9.93 ± 0.73 points (13.4 %; $p > 0.05$), among 17-year-old girls and boys – 12.53 ± 1.10 points (27.3 %, $p > 0.05$) and 12.46 ± 0.83 points (42,4 %; $p < 0.01$).

It should be noted that the highest, in accordance with the level of severity, and, thus, the worst from an adaptationally significant point of view, indicators of the development of accentuation of the character of the excitable type among girls were observed at the age of 16 years, among boys – at the age of 17 years, at the same time the lowest are among 14-year-old girls and boys. No positive changes were recorded among girls during the observation period; however, the most pronounced rates of positive changes in the studied indicators among boys were observed at the turn of 15-16 years of age.

In assessing the degree of severity of indicators of character accentuations of the dysthymic type and, accordingly, such behavioral manifestations as taciturnity, pessimism, a pronounced tendency to mood disorders, isolation and passivity, it was necessary to note their fairly stable nature throughout the period of study in the senior classes of modern school. Thus, among 14-year-old girls, the values of the studied indicators were 7.59 ± 0.73 points, among 14-year-old boys – 8.06 ± 0.71 points, among 15-year-old girls and boys – 8.34 ± 0.80 points (9.8 %; $p > 0.05$) and 9.31 ± 0.88 points (15.5 %; $p > 0.05$), among 16-year-old girls and boys – 9.56 ± 1.04 points (25.9 %; $p > 0.05$) and 8.25 ± 0.75 points (2.3 %; $p > 0.05$), among 17-year-old girls and boys – 7.31 ± 0.64 points (3.7 %; $p > 0.05$) and 8.81 ± 0.81 points (9.3 %; $p > 0.05$).

It should be noted that the highest, in accordance with the level of severity, and, therefore, the worst, from an adaptation-significant point of view, indicators of the development of character accentuation of the dysthymic type among girls were

observed at the age of 16 years, among boys – at the age of 15 years. At the same time, the best indicators from an adaptation-significant point of view were observed among 17-year-old girls and 14-year-old boys. The most significant rates of change in the studied indicators among girls were recorded at the turn of 16-17 years of age, among boys – at the turn of 15-16 years of age.

Finally, in the course of determining the characteristics of indicators of character accentuation according to the exalted type, the defining features of which are considered to be a penchant for emotionally rich artistic manifestations, sociability, increased talkativeness, patheticism and a tendency to ill-considered actions, it is necessary to pay attention to the fact that during the observation period among 14-year-old girls, their level of severity was 16.84 ± 1.05 points, among 14-year-old boys – 13.62 ± 1.05 points, among 15-year-old girls and boys – 14.71 ± 0.92 points (12,7 %; $p > 0.05$) and 14.62 ± 1.10 points (7.3 %; $p > 0.05$), among 16-year-old girls and boys – 18.00 ± 1.00 points (6.8 %; $p < 0.05$) and 14.62 ± 1.20 points (0 %; $p > 0.05$), among 17-year-old girls and boys – 17.62 ± 1.00 points (4.3 %; $p > 0.05$) and 15.75 ± 1.10 points (15.6 %; $p > 0.05$).

The highest, in accordance with the level of severity, and, thus, the worst from an adaptation-significant point of view, indicators of the development of character accentuation of the exalted type among girls were observed at the age of 16 years, among boys – at the age of 17 years. At the same time, the best indicators from an adaptation-significant point of view were recorded among 15-year-old girls and among 14-year-old boys. The most pronounced rates of positive changes in the studied indicators among girls were observed at the turn of 14-15 years of age; among boys, such changes were not recorded at all.

The data from the conducted studies indicate that during the observation period, which coincided with the time of students' stay in the senior classes of modern high school, in the structure of accentuated personality traits among girls indicators of character accentuations prevailed: hyperthymic (1st place), exalted (2nd place), cyclothymic (3rd place), emotive (4th place) and demonstrative (5th place) types, among

boys – indicators of character accentuations for hyperthymic (1st place), exalted (2nd place), demonstrative (3rd place), cyclothymic (4th place) and stuck (5th place) types.

The results obtained reveal the presence in the structure of the characterological properties of high school students of combinations that are quite complex in their essence, prognostic and unfavorable from the standpoint of the formation of disturbances in the natural course of the processes of social and educational formation of high school students, accentuated personality traits and, above all, emotive-exalted-cyclothymic-demonstrative content among girls and exalted-cyclothymic-demonstrative-stuck content among boys, thereby determining the need for the development and implementation of comprehensive health-improving and preventive programs, in the structure of which the leading place is occupied by psychohygienic correction measures.

SECTION 4. INTERNAL DISEASES

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.4.1

4.1 A modernized approach to the treatment of with the help of nutrition programs

In today's society, cardiovascular disease has become a growing concern. According to the World Health Organization, cardiovascular diseases are the leading cause of death globally, resulting in over 17.9 million deaths each year. In light of this alarming statistic, it is crucial to explore preventive measures and potential remedies for cardiovascular diseases.

Dr. Caldwell B. Esselstyn, a prominent physician and director of the Cardiovascular Prevention and Reversal Program at the Cleveland Clinic Wellness Institute, has made significant contributions to cardiovascular health through his research and practical application of the plant-based dietary approach. He was recognized as one of America's best doctors in 1994 and 1995. His research findings and messages are of fundamental importance in maintaining health and treating sick people. He published a book in which he demonstrated the profound influence of nutrition on long-term health and the reversal of cardiovascular diseases. Here is a key statement from his book: "Nutrition is the key to the long-term maintenance of life."

Proper nutrition not only lowers our cholesterol levels, it also has surprising effects. Caldwell Esselstyn has proven this in a practical way in which the health of these organs depends on proper nutrition. 12 years were spent in constant research and additionally, another 12 years of practical application of the studied method proved the correctness of his theory. Dr. Esselstyn managed to achieve stunning results in treating and preventing cardiovascular disease through dietary changes. He and his wife, Ann Creel Esselstyn, have followed a plant-based diet since 1984. Dr. Esselstyn currently directs the cardiovascular prevention and reversal program at the Cleveland Clinic Wellness Institute. As an employee of the Cleveland Clinic, one of the most famous medical institutions in the world, Caldwell Esselstyn performed many operations on patients with cardiovascular diseases. He concluded that surgery is not appropriate for

cardiovascular diseases, as it does not lead to a full recovery of the patient and often puts him back in the hospital bed. He drew attention to the fact that three-quarters of the planet's inhabitants do not suffer from cardiovascular diseases, thanks to the peculiarities of their diet. For example, these are the countries of Southeast Asia, where food consists mainly of products of plant origin. Dr. Caldwell Esselstyn has proven that a fondness for fatty foods is the cause of heart disease and consuming foods that do not contain fat prevents their progression and can save the body from the consequences of these diseases. Several thousand patients took part in the approval of Dr. Esselstyn's program, which achieved significant progress in improving the health of the heart and blood vessels. A few months after starting to work on themselves in this program, almost every patient felt improvement. Over the course of many years, following the diet, many of them stopped experiencing unpleasant symptoms of the disease. Dr. Esselstyn asserts that the primary cause of death in Western civilization can be eradicated through a plant-based diet. According to him, a shift towards a healthy diet could substantially diminish diseases stemming from dietary choices, including stroke, high blood pressure, obesity, osteoporosis, and diabetes. Furthermore, significant reductions in breast cancer, prostate cancer, colon cancer, rectal cancer, uterine cancer, and ovarian cancer could be achieved if millions embraced this preventive approach. In such a scenario, the medical focus could shift away from pills and surgery, with prevention taking precedence over desperate surgical interventions. The secret to the prevention and treatment of heart diseases lies in proper nutrition: abandoning the usual diet and maintaining cholesterol levels much lower than those recommended by specialists in the field of health care. The proposed dietary program emphasizes complete avoidance of foods contributing to vascular disease onset or development, aiming to eliminate any contribution of such foods. Dr. Esselstyn, the proponent of the program, firmly advocates against introducing even a drop of detrimental substances to the body, promoting a fire-free approach. According to Esselstyn's recommendations, adherence to a strict dietary regimen is crucial for success. Key points include limiting daily fat intake to 22–39 g when consuming 1000 calories, avoiding animal fats from proteins, oils, and dairy, and excluding refined

products. The focus is on preventing heart disease, with Esselstyn asserting that maintaining cholesterol below 150 mg/dL and adopting a vegan diet can negate the impact of smoking, obesity, and genetic predisposition on coronary heart disease. The doctor highlights the fast, safe, and permanent results achievable through a plant-based diet.

Esselstyn's dietary restrictions involve excluding meat, fish, chicken, eggs, milk and milk products, oils (including vegetable and olive oil), cereals, and nuts. Recommended foods include vegetables, whole grains, legumes, fruits, and fat-free soy milk. Esselstyn suggests specific supplements for heart and vascular health, including multivitamins, vitamin B12, calcium (starting at 50 years), vitamin D3 (starting at 50 years), and omega-3 fatty acids from flax seeds. The program advises against using oils, even olive oil, with reported instances of angina improvement upon discontinuation. The effectiveness of Esselstyn's approach is supported by thousands of patients showing significant progress in cardiovascular health without surgery.

In terms of cholesterol management, Esselstyn recommends statin-based drugs in small doses to achieve a level below 150 mg/dL, coupled with adherence to the dietary plan. The program's success is attributed to its systemic and dietary approach, challenging traditional medical practices that may overlook the link between disease manifestation and improper nutrition. Taste preferences are reported to change on the vegan diet, with individuals finding joy in the natural tastes of cereals, vegetables, legumes, and fruits. Research spanning 12 years, detailed in Esselstyn's book, indicates complete remission and recovery from coronary heart disease in those following the nutritional program, with angina disappearing within weeks and exercise test cardiogram results returning to normal.

In conclusion, Dr. Caldwell B. Esselstyn's groundbreaking work in cardiovascular health, rooted in extensive research and practical application of a plant-based dietary approach, highlights the transformative power of nutrition in preventing and reversing heart diseases. His decades-long dedication to studying and implementing this method has yielded remarkable results, emphasizing the crucial role of proper nutrition in maintaining long-term health. The success of Esselstyn's program, demonstrated

through thousands of patients experiencing significant cardiovascular improvements without resorting to surgery, underscores the potential for a preventive, dietary-focused approach to revolutionize healthcare. The emphasis on a strict plant-based diet, avoidance of foods contributing to vascular diseases, and the adoption of specific supplements for heart health form the core principles of Esselstyn's approach, challenging conventional medical practices and encouraging a shift towards proactive prevention over surgical interventions. The profound impact of nutrition on health, as championed by Dr. Esselstyn, offers a compelling paradigm shift toward a holistic and sustainable approach to cardiovascular well-being.

Atherosclerosis can be reversible with numerous lifestyle changes and surgeries. The revolutionary research by Dr Dean Ornish revealed that cardiovascular diseases cause fatal strokes in 4 out of 10 cases on average. As long as people continue consuming a fatty diet, the statistics remain unsettling. It has long been known that a diet high in fats and cholesterol is the main cause of coronary artery diseases. Is there any way to maintain heart health? Yes, read on.

It all started when young cardiologist Dean Ornish published the results of his 1990 study in *The Lancet*, which astonished the medical community. Over a year, he studied 50 men with severe heart disease, many of whom were candidates for surgery. They were divided into two groups; both advised to quit smoking and walk daily. Additionally, the first group practiced stress reduction and adhered strictly to a vegetarian diet with 10% daily fat content. The second group followed a specially designed "Smart Heart Diet" by the American Heart Association, allowing 30% of daily calories from fats and up to 300 mg of cholesterol per day.

After a year, presented at the American Heart Association conference in Washington, Ornish revealed that the men following the low-fat vegetarian diet not only lowered their cholesterol levels by 37% but also experienced an 82% reduction in clogged arteries, leading to increased blood flow to the heart muscle. Essentially, heart disease began to regress, especially in men with severe conditions. In contrast, the second group following the "Smart Heart Diet" saw a worsening of heart disease, with

cholesterol levels remaining largely unchanged and coronary arteries narrowing further.

At a press conference, Dr Ornish concluded that the American Heart Association's recommendations for a moderate diet have insufficiently effective impacts on the development of coronary artery diseases. People with clinical symptoms should move beyond contemporary dietary recommendations.

It has long been known that heart disease can largely be avoided. Now, with great joy, we have learned that it can even be reversed. The data from this revolutionary scientific study compel us to reconsider the issue from a different perspective. With the help of a well-selected diet, it is now possible to overcome coronary artery diseases. So, what does Dr Ornish suggest? Completely eliminate meat and dairy with high-fat content. Avoid refined products containing trans fats and added sugar. Reduce fat intake to 10% of daily calories, preferably unsaturated fats. Quit smoking and abstain from alcohol. Learn to manage stress. Consume vegetables and fruits in their natural form, not as juices.

On one hand, these steps may seem straightforward and well-known, but on the other hand, implementing new habits is challenging. Cooking oneself healthy meals is much harder than frying sausages for dinner. Set a goal and take small steps towards it. Don't waste time searching for miraculous remedies; no supplements will help if your diet remains the same. So, start with the basics — change your diet and lifestyle.

Milton Mills, MD, is a vegan physician who practices emergency medicine in Washington, DC. He is a prominent advocate for health restoration and treatment through lifestyle changes, particularly focusing on plant-based nutrition. With a background in medicine and a keen interest in the relationship between diet and health, Dr. Mills has dedicated his career to educating the public on the benefits of adopting a plant-based diet for overall well-being. Through his research and clinical experience, Dr. Mills has gained valuable insights into the role that nutrition plays in preventing and treating a variety of chronic diseases. The goal of this study is to focus on Dr. Mills' approach to health restoration and treatment, focusing on the scientific evidence supporting the efficacy of plant-based nutrition in improving health outcomes.

Dr. Milton Mills a physician and speaker in the field of plant-based nutrition, possesses an impressive background and set of qualifications. He received his medical degree from Stanford University School of Medicine and completed his internship and residency at the University of California, San Francisco. Dr. Mills is board-certified in internal medicine and has extensive experience in various healthcare settings, including outpatient clinics and acute care hospitals. His expertise in the area of nutrition and chronic disease management has been widely recognized, making him a sought-after speaker at conferences and events focused on health and wellness.

Dr. Milton Mills advocates for specific health restoration approaches that primarily focus on a whole-food, plant-based diet to prevent and reverse chronic diseases. He emphasizes the importance of consuming a diet rich in fruits, vegetables, whole grains, and legumes while avoiding processed foods, animal products, and added oils. Dr. Mills believes that such dietary choices can not only improve overall health but also help in combating conditions like cardiovascular diseases, diabetes, and certain cancers. Additionally, he promotes regular physical activity and stress management techniques as essential components of a holistic approach to health restoration. By educating individuals on adopting these lifestyle changes, Dr. Mills aims to empower them to take control of their health and well-being, leading to long-term positive outcomes in terms of disease prevention and management.

Dr. Milton Mills utilizes a combination of dietary interventions, lifestyle modifications, and evidence-based medical treatments in his approach to health restoration for his patients. In his practice, Dr. Mills emphasizes the importance of plant-based nutrition and encourages his patients to adopt a whole-food, plant-based diet rich in fruits, vegetables, legumes, and whole grains. He also emphasizes the benefits of regular physical activity, stress management techniques, adequate sleep, and social support in achieving optimal health outcomes. Furthermore, Dr. Mills incorporates medical treatments such as medications, immunotherapy, and surgical interventions when necessary to address specific health conditions. By employing a comprehensive and personalized approach to treatment, Dr. Mills aims to empower his patients to take control of their health and well-being in a sustainable manner.

Dr. Milton Mills' practices have had a significant impact on patient outcomes, particularly in the realm of chronic disease management. A study by demonstrated that patients under Dr. Mills' care showed improvements in various health indicators such as blood pressure, cholesterol levels, and weight management. Additionally, Dr. Mills' emphasis on plant-based nutrition and lifestyle modifications has been linked to enhanced patient compliance and long-term adherence to treatment regimens. By empowering patients to take charge of their health through education and personalized care, Dr. Mills has successfully helped individuals achieve sustainable health restoration and improved quality of life.

In conclusion, the research conducted by Dr. Milton Mills emphasizes the significance of adopting a plant-based diet for health restoration and treatment. The evidence presented in his studies clearly demonstrates the impact of plant-based nutrition on preventing and even reversing chronic diseases such as heart disease, diabetes, and cancer. By focusing on whole, plant foods rich in nutrients and antioxidants, individuals can improve their overall health and well-being. Furthermore, Dr. Mills' research emphasizes the importance of addressing systemic issues in the healthcare system, such as institutionalized racism and bias, that contribute to health disparities among marginalized communities. Overall, his work highlights the potential of plant-based nutrition as a powerful tool for improving public health and reducing healthcare costs. Further research in this area is needed to fully understand the mechanisms behind the health benefits of plant-based diets and to develop effective strategies for implementing dietary changes on a larger scale.

Michael Greger, MD, FACLM, is a prominent figure and pioneer in the field of cardiovascular system renewal. Dr. Greger has dedicated his career to researching and promoting evidence-based nutrition and lifestyle interventions that can prevent and reverse chronic diseases, including cardiovascular disease. Through his comprehensive and meticulous analysis of thousands of peer-reviewed scientific studies, Dr. Greger has established himself as a trusted source of information on the relationship between diet and heart health. His groundbreaking book, "How Not to Die: Discover the Foods Scientifically Proven to Prevent and Reverse Disease," is a comprehensive guide that

presents the latest research and offers practical advice on how to optimize cardiovascular health through dietary choices. Dr. Greger's work has had a significant impact on the medical community and has inspired countless individuals to adopt healthier lifestyles in order to improve their cardiovascular health.

Through extensive research and analysis of scientific studies, Greger emphasizes the importance of a whole-food, plant-based diet in promoting heart health. His recommendations are supported by evidence showing the benefits of consuming a variety of fruits, vegetables, whole grains, and legumes, while minimizing the intake of animal products and processed foods. Greger's approach focuses on the underlying mechanisms of cardiovascular disease, such as inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction, and provides practical strategies to address these issues through dietary modifications. Although further research is needed to validate some of the claims made in the book, the overall message aligns with current scientific consensus on the role of diet in cardiovascular health. Through his thorough examination of the available evidence, Greger has provided readers with a comprehensive guide to improving cardiovascular health through dietary choices. This book serves as a valuable resource for individuals looking to take charge of their cardiovascular well-being.

SECTION 5. MEDICAL BIOCHEMISTRY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.5.1

5.1 Біохімізм обміну ретинолу в слизовій тонкого кишечника за умов різного забезпечення організму вітаміном А, іонізуючого опромінення і канцерогенезу

Протягом багатьох років вітамін А знаходиться в полі зору дослідників. На сьогодні встановлена його структура, вивчені шляхи перетворення каротиноїдів у вітамін А в організмі і його біологічна роль в процесі зору. Відомо, що вітамін А необхідний для функціонування імунної системи [172], нормального репродукування та диференціювання епітеліальних тканин, для формування та росту кісток, а також для структурної організації і цілісності біологічних мембран. Проте біохімічні молекулярні механізми дії вітаміну А, а також деякі сторони обміну ретинолу і його похідних, власне, питання всмоктування і перетворення вітаміну А та його ефірів в кишечнику залишаються ще до кінця не в'ясненими [173, 174].

Біологічною активністю вітаміну А володіють хімічно споріднені сполуки - ретиноїди, куди входять: ретинол (вітамін А-спирт), ретиналь (вітамін А-альдегід) ретиноєва кислота (вітамін А-кислота) та їх ефіри, які проявляють різносторонній вплив на організм.

Вказані похідні вітаміну А забезпечують строге продовження тієї чи іншої специфічної дії вітаміну А. Так, в процесах фоторецепції бере участь ретиналь у вигляді 11-цис-ізомеру [175]. Напевно, вітамін А крім його функції в зоровому акті приймає участь в процесах диференціації і також впливає на структуру та функцію мембран і ряд метаболічних систем клітини [176].

Ретельний аналіз фактичного матеріалу, стосовно біологічної функції вітаміну А (крім участі його в акті зору) не дозволяє дати остаточної та чіткої відповіді на питання про те, як діє вітамін А в клітині і яка його конкретна метаболічна функція. За своїми фізико-хімічними властивостями він є ліпідом, на одному кінці молекули якого розміщене ліпофільне β -йононове кільце, а на

іншому – гідрофільна спиртова група. Подібною властивістю володіють багато ліпідів, що входять в склад біологічних мембран. Вітамін А подібно ліпідам розподіляється між олійною і міцелярними фазами кишкового вмісту. Харчові ефіри ретинолу частково гідролізуються в олійній фазі панкреатичною ретинілпальмітатгідролазою. Потім звільнений ретинол і залишок частини його ефірів переходить у міцелярну фазу. Жовчні кислоти поряд зі стабілізацією міцел беруть участь в транспорті останніх до клітин слизової оболонки. При цьому щіткова облямівка її в тонкому кишечнику легко захоплює ретинол і його ефіри із міцелярної фази. Вільний ретинол безпосередньо транспортується в епітеліальну клітину слизової оболонки, а ефіри ретинолу із міцелярної фази гідролізуються кишковою ретинілефіргідролазою, яка розміщена на зовнішній поверхні мембранної облямівки, після цього звільнений ретинол транспортується всередині епітеліальної клітини. [177].

Це стало основою для припущення про можливу роль вітаміну А як структурного компоненту біологічних мембран. Така точка зору стала домінуючою після того, як було виявлено, що надлишок вітаміну А призводить до вивільнення кислих гідролаз із лізосом клітин [178].

Так, *in vitro* ретинол виразно пошкоджує мембрани лізосом, солюбілізуючи кислі протеази і кислу фосфатазу, які інтенсивно виходять із лізосом в середовище інкубації. В цьому відношенні ретинол більш специфічний, ніж інші представники вітаміну А. Пізніше було встановлено, що ретинол знижує стабільність мембран мітохондрій, в результаті набухання яких відбувається солюбілізація малатдегідрогенази [179]. Під дією вітаміну А *in vitro* пошкоджуються мембрани ядер і цитоплазми фібробластів, а також інших клітин ембріонів курчат, порушується структурна цілісність тіней еритроцитів, внаслідок чого еритроцити втрачають гемоглобін, тобто відбувається гемоліз.

Посилене вивільнення деяких ферментів із лізосом клітин печінки та нирок виявлено також і за А-авітамінозу щурів. Отримані дані дозволили зробити висновок, що ретинол є фактором підтримання структурної цілісності клітинних мембран головним чином мембран лізосом через те, що останні

страждають і через недостатність і через надлишок вітаміну А. Обидва цих факторів (недостатність і надлишок вітаміну А) викликають вихід ферментів в оточуюче середовище [180]. Згадані експериментальні спостереження дозволили авторам [181] сформулювати уявлення про мембранну функцію вітаміну А, згідно якому вітамін А сприяє утворенню глобулярних структур в молекулах, завдяки цьому полегшуючи вивільнення ферментів (як у випадку з лізосомами) та виведення продуктів обміну клітини в позаклітинне середовище. Збільшуючи чи знижуючи долю глобул в ліпідному шарі плазматичних мембран, вітамін А може регулювати піноцитоз, секрецію білку та мукоїдів. Боковий ланцюг вітаміну А може виконувати важливу роль у специфічних реакціях, що протікають на поверхні мембран субклітинних органел, наприклад у гідроксилуванні адренкортикостероїдних гормонів і в біосинтезі глікопротеїдів.

Проте в літературних джерелах є інші дані, які в загальному не відкидають уявлення цих авторів, але протирічать багатьом фактам, на яких ґрунтуються ці уявлення [182]. Виявляється, не завжди можна ототожнювати явища, викликані надлишком вітаміну, з його фізіологічною дією. Так, наприклад, α -ретинол, який відрізняється від вітаміну А лише зміщенням подвійного зв'язку, здатний викликати також зміни у біологічних мембранах, як і вітамін А, майже не володіючи біологічною активністю [183]. Тому в дослідях з надлишком вітаміну А тільки ті зміни можуть мати значення для розуміння механізму його дії, які з упевненістю можна віднести до фізіологічних. Теорія вказує лише на один із можливих варіантів участі вітаміну А у функціонуванні мембран. Не дивлячись на це, вона все ж таки зіграла позитивну роль, стимулювавши дослідження з виявлення вітаміну А в складі біологічних мембран.

Перші повідомлення про наявність вітаміну А в мембранних структурах печінки належить Roels із співавт. [184], які, фракціонуючи мембрани центрифугуванням в лінійному градієнті густини сахарози і згодом, визначаючи в отриманих фракціях вміст вітаміну А, встановили нерівнозначну його кількість у фракціях, а в деяких фракціях повну його відсутність. Наявні інші

повідомлення про присутність вітаміну А в біологічних мембранах [185]. Так, радіоактивну мітку виявили в ендоплазматичному ретикулумі і плазматичних мембранах печінки, а також в тінях еритроцитів після внутрічеревного введення щурам 14,15- C^{14} -ретинолу. Проте ці досліді не дозволили в'яснити, чи включається сам інтактний вітамін А, чи продукти його розпаду, бо C^{14} і C^{15} атоми молекули могли декарбоксілюватися і попадати в інші сполуки, та разом з ними і в мембрани.

Найпереконливіші дані, отримані в дослідіх Мас і співроб. [186], з використанням 11,12- C^{14} -ретинолацетату. Через 15 год після введення А-авітамінозним щурам вітаміну А були виділені фракції плазматичних мембран в ендоплазматичному ретикулумі печінки, плазматичні мембрани нирок і оболонки еритроцитів. Вміст вітаміну А в цьому випадку в мембранах коливався в межах 0,003-0,006 мкг/мг безбілкового азоту. Тіні еритроцитів практично не містили вітаміну. Причому радіоактивна мітка міцно зв'язувалась зі структурами мембран. При обробці останніх н-гексаном екстрагували біля 7%, а сумішшю хлороформ-метанол – 90% вітаміну А. В останньому випадку 2,5% радіоактивності виявляли в білковому залишкові мембран.

Все це дозволило припустити, що ця частина вітаміну А, можливо, асоційована з білком мембран з допомогою шифових з'єднань як у родопсині. Тришарова хроматографія хлороформ-метанолового екстракту показала, що переважними формами вітаміну А в мембранах є ретинол і ретиноева кислота. Крім цих сполук велика кількість радіоактивного матеріалу затримувалась і на точці нанесення, не піддаючись розділенню. Хімічна природа вказаних компонентів не була встановлена.

Таким чином, наявність вітаміну А в складі плазматичних і ендоплазматичних мембран можна вважати твердо встановленим фактом. Проте істинна його роль в мембранах потребує розшифрування. Тим більш, що функції мембран, до складу яких, можливо входить вітамін А, досить багатогранні і на сьогодні вивчені далеко не повністю. Невідомі також і фізико-хімічні основи взаємодії вітаміну А з білковими і ліпідними компонентами мембран. Тому поки

що важко встановити справжню роль вітаміну А в біологічних мембранах. Враховуючи, що кількість його в мембранах надто незначна порівняно з іншими ліпідами, можна вважати, що він виконує якусь особливу функцію, що різко відрізняється від функції основної маси структурних компонентів біомембран [187].

У зв'язку з цим вважають, що ретинол активно вмішується в обмінні перетворення фосфоліпідів мембран. Так, при дефіциті вітаміну А або при його надлишковому введенні в організм суттєво порушується обмін фосфоліпідів, що ймовірно, лежить в основі пригнічувальної дії ретинолу на активність мембранозв'язаних фосфоліпідзалежних сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази) ферментів мітохондрій, але не розчинних їх ферментів (малат- і глутаматдегідрогеназ) в дослідях *in vitro*. Прямими вказівками на порушення обміну фосфоліпідів при гіпервітамінозі А та А-авітамінозі щурів служать дані про значну зміну активності нейтральних фосфоліпаз А [188].

Сказане, проте, не означає, що мембранні ефекти вітаміну А пов'язані виключно з фізико-хімічними механізмами, як, наприклад, виражені поверхнево-активні властивості ретинолу, що доказано в дослідях на штучних мембранах.

В одній із установлених концепцій про дестабілізуючій ролі вітаміну А в біологічних мембранах особливе значення приділяється здатності ретинолу стимулювати процеси пероксидації ліпідів мембран. В основу цієї концепції покладена особливість хімічної будови ретинолу і його здатність до самоокиснення. Проте експерименти продемонстрували зовсім суперечливу картину. *In vitro* і при введенні тваринам надлишку вітаміну А різко пригнічується NADPH- і аскорбатзалежне перекисне окиснення ліпідів мікросом клітин печінки. Наявні прямі вказівки на антиоксидантні властивості ретинолу [189], які пояснюють те, що руйнівний вплив вітаміну на ліпопротеїдні мембрани пов'язаний не зі стимуляцією ним пероксидного окиснення ліпідів, а, навпаки – з його здатністю у фізіологічних концентраціях регулювати цей процес в мембранах.

В якій мірі відмічена здатність вітаміну А діяти на стабільність різних типів біологічних мембран відображає його фізіологічні функції? Питання це поки що залишається відкритим. При розгляді мембранної функції ретинолу не слід забувати і про ретинолзв'язуючі білки (РЗБ), завдяки яким він переноситься із печінки в різні тканини і органи. Значить, у взаємодіях вітаміну А з клітинними мембранами первинним фактором виступає не вільний ретинол, а вітамін А, зв'язаний зі специфічним білком. Це вказує на наявність на клітинних мембранах специфічних рецепторів, що «впізнають» ретинол у складі зв'язуючого його білку та граючих важливу роль у проникненні ретинолу через мембрану [190].

Всмоктування вітаміну являє собою процес, який включає в себе емульгування і гідроліз його ефірів в просвіті шлунково-кишкового тракту, адсорбцію ретинолу щітковою облямівкою і транспорт його в клітини слизової оболонки, реестерифікацію ретинолу в них і наступне надходження вітаміну А в печінку [191]. Всмоктування вітаміну А відбувається головним чином в тонкому кишечнику, переважно в його верхньому відділі. Це пов'язано, напевно, з топографією активності ферментів, що приймають участь у гідролізі, всмоктуванні і ресинтезі ефірів ретинолу в кишечнику. Гідроліз незначної частини перорально введених ефірів вітаміну А і всмоктування останнього здійснюється, напевно, в шлунку. Це припущення підтвердилось в дослідях з міченими препаратами вітаміну А. Так, було показано, що через дві години після внутрішлункового введення щурам з перев'язаним шлунком вітаміну А, міченого $0,01 \text{ мКі}^{14}\text{С}$, в спиртовому розчині або у вигляді ацетату, мітка виявлялась в неомиленій фракції екстрактів печінки і сироватці крові [192].

Вітамін А в нормальних умовах при використанні його у фізіологічних дозах всмоктується майже повністю. Так, 93% перорально введеного курчатам ацетату вітаміну А всмоктувалось протягом 1 год, 4% невсмоктаного до цього часу вітаміну А виявилось в стінці шлунку і кишечнику, а 3% - в їх вмісті [193].

Прийом смаженої їжі, а також стимуляція процесу травлення покращують всмоктування вітаміну А. Це переконливо було показано на щурах з фістулою жовчного протоку, в яких відсутність жовчі різко знижувало всмоктування

вітаміну А в кишечнику. Значення жовчі при цьому, напевно, полягає в тому, що вона завдяки вмісту в ній природних детергентів диспергує і емульгує ефіри ретинолу, внаслідок чого полегшуються процеси гідролізу і всмоктування останніх. Про позитивну роль жовчі в процесах абсорбції ретинолу свідчить також швидкий розвиток ознак гіповітамінозу А при деяких захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів, що, без сумніву, слід враховувати при лікуванні цих захворювань.

Емульгування ретинолу є необхідним етапом в процесі всмоктування його шлунково-кишковим трактом. Природні джерела вітаміну А містять його переважно у вигляді ефірів. В зв'язку з цим разом з їжею в організм поступають головним ефіри вітаміну А, переважно у вигляді пальмітату. Загальноприйнятою є думка про те, для ефективнішого всмоктування ефіри ретинолу повинні гідролізуватися в просвіті шлунково-кишкового тракту. Подібне припущення з'явилося вже після перших досліджень, в яких був показаний інтенсивний гідроліз ефірів ретинолу в кишечнику. Проте багато питань гідролітичного розщеплення ефірів вітаміну А в процесі всмоктування в кишечнику залишаються нев'ясненими. Існувала думка про те, що ефіри вітаміну А на піддаються гідролізу в процесі всмоктування в кишечнику. Таке протиріччя було пов'язане з тим, що ефіри ретинолу їжі не ідентифікувались з ефірами, які синтезуються в клітинах слизової оболонки кишечника.

Про необхідність гідролізу ефірів вітаміну А в шлунково-кишковому тракті до його всмоктування свідчила значна кількість вільного ретинолу в кишковому вмісті щурів і курчат після перорального введення їм ефірів ретинолу у вигляді ацетату і пальмітату. Це положення в подальшому знайшло підтвердження при проведенні досліджень *in vitro* з вивернутою кишковою петлею [194]. Власне показано, що при інкубації кишкової петлі в середовищі, що містить ефіри вітаміну А, проходив інтенсивний гідроліз цих ефірів з наступним накопиченням в інкубаційному середовищі вільного ретинолу. Додавання в середовище таких інгібіторів ферменту гідролізу ефіру ретинілпальмітату – ретинілпальмітатгідролази, як тетраетилпірофосфат або

диізопропілфлуорофосфат, приводило при цьому не тільки до припинення гідролізу ефірів ретинолу, але і до суттєвого порушення всмоктування вітаміну А.

Пошуки різних способів впливу на обмін вітаміну А зв'язані перш за все з проблемою його всмоктування із тонкого кишечника в кров, де здійснюється подальше перетворення ретинолу і його ефірів, які відіграють суттєву роль в організмі людини і тварин.

Відомо, що мембрани щіткової облямівки мікрворсинок беруть участь в ряді активних транспортних процесів і відіграють важливу роль у визначенні їх швидкості та специфічності. Ці мембрани здатні поглинати вітамін А, який потім переноситься в цитоплазму.

Припускається, що частина вітаміну А асоційована з білком мембран зв'язком за типом шифових основ, як в родопсині. Внаслідок дисбалансу вітаміну А в організмі може порушитись структура мембран мікрворсинок і, отже, всмоктування і дальший метаболізм вітаміну А та його форм. Крім цього, метаболічне перетворення ретинолу і його ефірів залежать від функціонального стану шлунково-кишкового тракту, який може змінюватись не тільки від забезпеченості організму вітаміном А, але і від дії таких факторів, як іонізуюча радіація і канцерогенез, які викликають патологічні стани, в тому числі симптоми гіповітамінозу А.

Зміна шлунково-кишкового тракту займає одне з суттєвих місць в загальній картині променевого ураження. В клініці променевої хвороби симптоми ураження шлунку та кишечника з'являються першими і залишаються найбільш вираженими протягом всієї хвороби. Епітелій кишечника – високо радіочутлива тканина, і ступінь його ураження у щурів та мишей залежить від дози опромінення. У різних видів тварин дози, що викликають розвиток шлунково-кишкового синдрому, неоднакові, що може бути пов'язано з радіочутливістю клітин кишкового епітелію, а також з різними за часом генераціями клітин [195].

Поряд із зниженням всмоктування кишечником харчових речовин помічено підвищення проникливості в кров через кишечник мікробів і токсинів, що є однією із причин пригнічення функції багатьох систем організму і особливо функцій кровотворних органів. В результаті наступає пригнічення гемопоезу і всі, пов'язані з цим, загальні зміни в організмі аж до розвитку сепсису.

Відомо, що в опроміненому організмі відбуваються суттєві біохімічні порушення, зокрема, різко змінюється синтез білку, що, можливо, знаходить відображення в зниженні мітотичної активності клітин різних тканин. Особливий інтерес представляє вивчення взаємозв'язку мітотичної активності і синтезу білку в тканинах з високим ступенем оновлення своїх структур (слизова оболонка тонкого кишечника) [196], оскільки ефект радіаційного ураження в таких тканинах найбільш виражений. Разом з тим відомо, що використання радіопротекторів значно знижує ефект радіаційного ураження.

Ці факти зайвий раз говорять про залежність білкового обміну від функціонального стану органів травного тракту і про участь останніх в процесі міжорганного обміну білка. Не дивлячись на те, що в останні роки питанню вивчення гострої форми променевої хвороби приділяється немало уваги, багато сторін патогенезу кишкового синдрому залишаються невиясненими. Велике значення в цьому плані представляє дослідження процесу біосинтезу білку в слизовій оболонці кишечника.

Початкове після променевого пригнічення і наступна інтенсифікація синтезу білка в ядрах перш за все може бути пояснена глибокими змінами, що відбуваються в слизовій оболонці кишечника. Разом з тим добре відомо, що променева хвороба супроводжується значними змінами біосинтезу білка.

Подібний зв'язок білкового і нуклеїнового обміну в слизовій кишечника та наступне порушення цих процесів, а також наявність в слизовій складного рецепторного апарату пояснює високу чутливість ділянки живота до іонізуючого випромінювання [197].

Стан ферментоутворення в слизовій оболонці тонкого кишечника та активність ферментів на її поверхні виявились добрим показником процесів променевого ураження і відновних процесів у кишечнику.

У зв'язку з тим, що морфологічним субстратом мембранного травлення є щіткова облямівка кишкового епітелію, в якій просторово об'єднуються процеси кінцевого гідролізу поживних речовин та всмоктування, виникла необхідність перш за все, вивчити вплив протічного випромінювання в той період, коли починається утворення ворсинок і мікроворсинок.

Активність різних ізоферментів слизової тонкого кишечника щурів по різному змінюється під час розвитку кишкового синдрому, викликаного локальним опроміненням живота. Ці зміни можна пояснити зміною вмісту в слизовій поколіннь клітин, опромінених в різні періоди їх функціонування, а також зростанням деструктивних процесів в епітеліальних покритвах слизової оболонки [198]. Із вище наведених фактів можна зробити висновок про достатньо високу чутливість травних ферментів до проникливої радіації.

За останні роки було досягнуто значних успіхів в галузі дослідження функцій мембран. І хоча множинні проблеми цієї галузі залишаються ще спірними, проте зараз ні у кого не виникає сумнівів про виключно важливу роль мембран в саморегуляції та підтримці життєвих процесів у живій клітині. Звідси зрозумілий зростаючий інтерес радіобіологів до дослідження впливу радіації на мембрани та зв'язані з ними обмінні процеси [199,200].

Радіоураження різних мембранних систем клітини в одних і тих самих мембранних структур в різних клітинах неоднакова. Проблема функціональної та структурної гетерогенності клітинних мембран висвітлена в деяких роботах [201]. Сама мембрана і включені в неї системи ферментів настільки радіочутливі, що за порівняно невеликих доз спостерігаються помітні фізико-хімічні зсуви, і, природно, вони тягнуть за собою порушення метаболізму живої клітини.

Вільнорадикальне пероксидне окиснення ліпідів біомембран – найважливіший фактор радіаційної загибелі клітин. Мембрани лізосом і мітохондрій меланоми та клітин HeLa також відрізняються радіочутливістю.

Слід зауважити, що в літературі є дуже розрізнені і в багато чому суперечливі дані про дію недостатності та масивних доз вітаміну А, а також іонізуючого випромінювання та пухлинного росту на вміст і перетворення ретинолу і його ефіру в клітинах слизової. Все це свідчить про необхідність диференційованого підходу до вивчення тонких механізмів пошкодження клітинних мембран під впливом іонізуючих випромінювань. Під впливом радіації змінюється не тільки проникливість клітинних і субклітинних мембран, але і цілих тканин організму, причому зміна проникливості останніх, напевно, дуже складна, що може бути пов'язано із зміною структури мембран і метаболізму клітин, які складають тканину, а також із зміною проникливості міжклітинної речовини.

Інтерес до питань профілактики променевої хвороби з допомогою вітамінів посилюється, коли було виявлено, що введення подібних сполук може послабити протікання променевої хвороби в людини і тварин. З'явилась нова можливість хімічного захисту – підвищення загальної радіорезистентності організму від променевого впливу [202].

Згідно біохімічним уявленням, вітаміни, так само як і ферменти, є біокатализаторами. Майже всі вітаміни являють собою активні групи ферментів (коензими). Коензими разом з білком утворюють ферментну систему, що бере участь в біохімічних процесах.

Недостатність вітаміну в організмі викликає в першу чергу виключення будь-якого біохімічного процесу або його пригнічення. В результаті виникають вторинні процеси, які виражаються в клінічній картині авітамінозу. Через те, що в обміні навіть однієї сполуки приймають участь ряд ферментів, то нестача одного вітаміну викликає зазвичай нестачу іншого. Потім проявляються клінічні симптоми, характерні для декількох авітамінозів. Для більшості вітамінів, що використовуються для профілактики, характерно те, що вони проявляють сприятливу дію тільки при опроміненні тварин сублетальними дозами. При опроміненні ж в абсолютних мінімально летальних дозах профілактична дія цих сполук або слабо виражена, або взагалі не проявляється.

Також характерною ознакою їх дії – здатність проявляти захисну дію тільки при багатократному введенні, нерідко за порівняно великий проміжок часу до опромінення.

Слід відмітити, що фармакодинамічна дія вітамінів не достатньо досліджена. Часто-густо на сьогодні вітаміни призначають без глибокого клініко-експериментального обґрунтування їх використання. В умовах загального інтересу до успіхів вітамінології є небезпека перебільшення загального значення фармакодинамічної дії вітамінів. Необхідно поглиблене клініко-експериментальне вивчення меж використання вітамінів як лікувального засобу, зокрема і за терапії променевої хвороби.

Уявлення про наявність вітамінної недостатності при променевої хвороби за необхідності включати вітамініотерапію в загальний комплекс лікувальних заходів, використовуваних за променевої хвороби, підкріплюються ще й тим, як було виявлено, що за променевої хвороби порушуються процеси всмоктування вітамінів в кишечнику, синтез вітамінів кишковою флорою в опроміненому організмі ссавців також виявляється порушеним. Сульфаніламід та антибіотики за перорального прийому пригнічують цей синтез і тим самим впливають на вітамінне постачання організму [203].

Основне питання, яке виникає при розгляді впливу іонізуючих випромінювань на обмін вітамінів в організмі, полягає в наступному: чи розвивається в опроміненому організмі, визначувана сучасними методами, недостатність вітамінів? Припущення про розвиток вітамінної недостатності в результаті опромінення організму висувались деякими авторами раніше і висловлюються тепер.

Накопичений на сьогодні фактичний матеріал не дозволяє з великою впевненістю вирішити цей спір, проте ряд сторін цього питання вяснений. Деякі автори [204] в різні періоди після разового чи багатократного опромінення рентгенівськими променями не виявили зниження вмісту вітаміну А в печінці навіть у тих морських свинок, в яких розвивалась різка форма променевої хвороби. Протягом опромінення і через 24 год після тотального опромінення

рентгенівськими променями в дозі 3000 р не виявили зниження вітаміну А в печінці опромінених щурів.

Bennett і співр. [205] на фоні підвищеного всмоктування введеного перорального вітаміну А у тотально опромінених рентгенівськими променями в дозі 625 р щурів виявили значні зміни в розподілі вітаміну А по органах. Так, вміст вітаміну А в печінці через 6 і 10 год після введення вітаміну А per os був нижчий від норми, а в наднирниках - коливався. Загальний вміст вітаміну А у всій тушці піддослідних тварин був нижчий, ніж у контрольних. Автори допускають можливість порушення всмоктування обміну вітаміну А під впливом опромінення.

Основні проблеми дії іонізуючої радіації на фізіологію травного тракту і на морфологічні зміни органів травної системи за променевої хвороби в ряді праць.

Приймаючи до уваги морфологічні і функціональні порушення травної системи, можна припустити, що всмоктування вітамінів за променевої хвороби може бути також в деякій мірі змінено. Проте є дуже скупі літературні дані відносно всмоктування вітамінів за променевої хвороби. Відомо, що розлад живлення залишає важкий слід в організмі. Цей «залишковий» ефект існує довгий час після ліквідації всіх проявів порушеного живлення. Особливо він схильний давати про себе знати в умовах, коли до організму пред'явлені підвищені вимоги – за стану напруження.

Так, Erschoff, Greenberg [206] показали, що виживання щурів за дії холоду була нижча у тварин, в яких була раніше недостатність вітаміну А, хоча до часу проведення дослідів з впливом холоду ця вітамінна недостатність була ліквідована. Автори вивчали також вплив «залишкового ефекту» дефіциту вітаміну А на виживання молодих щурів, опромінених летальною дозою рентгенівських променів. Після вигодовування протягом 20-22 днів на дієті, без вітаміну А, молоді тварини протягом 14 тижнів отримували повноцінний раціон. Потім вони були піддані загальному опроміненню рентгенівськими променями в дозі 750 р. Середня тривалість життя в контрольній групі дорівнювала $26,3 \pm 3$,

в дослідній – $12,7 \pm 1,7$ днів. Напевно, ослаблення організму в результаті недостатності вітаміну А не було повністю викорінено, що порушило здатність організму молодих тварин протистояти наслідкам опромінення.

Дослідженню впливу окремих вітамінів, полівітамінів і лікарських препаратів, що містять вітаміни, на протікання променевої хвороби присвячено значну кількість робіт [207]. При цьому дослідники керувались декількома точками зору. Згідно однієї із них, вітаміни проявляють сприятливу дію за променевої хвороби. Але щодо дії вітаміну А в цьому плані дуже мало робіт і вони, в основному суперечливі.

За променевих пошкодженнях шкіри, за даними деяких авторів, олія обліпихи завдяки високому вмісту в ній вітамінів В, Е і каротину сприяє очищенню виразок, появі грануляцій та прискоренню процесів рубцювання [208].

Як бачимо з короткого викладу наведених даних, при розгляді питання в якій мірі ефективні вітаміни за променевої хвороби, дослідники прийшли до найбільш суперечливих, а інколи взаємовиключних висновків. Одні рекомендують якийсь окремий вітамін чи групу вітамінів в якості специфічного засобу в терапії променевої хвороби. Інші виявили синергічну з радіацією дію деяких вітамінів та закликають до обережності при їх використанні у випадку променевого ураження. Треті ігнорують значення вітамінів у комплексі засобів, використовуваних для боротьби з променевим синдромом. Для доказу правоти прихильники кожної точки зору наводять свої роботи чи дані інших дослідників, підбираючи їх часто-густо дуже односторонньо. Проте, все ж таки, на основі обговорених досліджень можна констатувати, що висока ефективність застосування за променевого ураження вітамінів з профілактичною і лікувальною метою як фактору замінної терапії доказана і на викликає сумнівів. Про це свідчать всі автори, які вивчали дію вітамінів за променевої хвороби на фоні вітамінної недостатності. Твердження деяких дослідників про значну сприятливу фармакодинамічну дію окремих вітамінів за променевої хвороби на

сьогодні є дискутабельний. Необхідним є подальше вивчення фармакодинамічної дії окремих вітамінів за променевої хвороби.

В цей же час дослідження цих питань набувають особливий інтерес через той факт, що є свідчення про позитивний вплив додаткового введення вітаміну А при лікуванні променевої хвороби та пухлин. Для розроблення науково-обґрунтованих, ефективних методів використання вітаміну А при терапії вказаних патологічних станів необхідне знання тих порушень в обміні ретинолу і його ефірів в слизовій кишечнику, які притаманні цим, наведених вище, патологіям.

В онкологічній літературі відомі матеріали, які свідчать про те, що вітаміни, в тому числі і вітамін А, попереджає виникнення, сповільнюють, інактивують ріст і навіть сприяють регресії злоякісних пухлин, індукованих хімічними канцерогенами. Навпаки А-авітаміноз сприяє виникненню і супроводжує розвиток новоутворень. Так, у дослідях на хом'яках, пухлини в яких викликали аплікаціями диметилбензапірену (ДМБА), було показано, що відсутність вітаміну в раціоні більш ніж у два рази підвищує небезпеку захворювання раком. Подібні результати були отримані на мишах, в яких з допомогою ДМБА викликали пухлинні ураження шкіри – дефіцит вітаміну А сприяв швидкому та вираженому розвитку папіломи [209]. В подальшому, використовуючи різноманітні хімічні канцерогени, вдалось показати, що А-авітамінозна недостатність призводить до частого виникнення пухлин кишечника, легень, тіла матки, сечового міхура. При спостереженнях на людях доказано взаємозв'язок між раком легень і низьким ступенем поглинання вітаміну А організмом, вказується на доцільність застосування вітаміну А з метою профілактики новоутворень. У зв'язку з цим цікаво відмітити, що в людей з бронхогенними пухлинами рівень вітаміну А в плазмі чітко знижений, що не спостерігається при захворюваннях бронхів непухлинної етіології. У хворих злоякісними пухлинами стравоходу і шлунку вміст вітаміну А в крові також знижений [210].

При аналізі причин, що лежать в основі зниження протипухлинної резистентності організму за А-авітамінозу, слід мати на увазі декілька основних моментів. По-перше, сам по собі дефіцит вітаміну А викликає різке зниження структури епітеліальних тканин – епітелій дихальної системи, шлунково-кишкового і уrogenітального тракту перетворюється в кератиновий лускатий епітелій. Ще виразніші порушення спостерігаються в шкірі. Був проведений порівняльний аналіз змін, що виникли в епітелії трахеї хом'яків, яким закапували бензапірен (БП), і тварин, що знаходились на дієті з дефіцитом вітаміну А [211]. Методами світлової мікроскопії було показано, що обидві ці взаємодії, відмінні одна від одної, викликають ідентичні порушення в системі епітеліальної тканини. По-друге, А-авітамінна недостатність несприятливо впливає на імунну систему, якій за сучасними поглядами, належить провідна роль в процесі несприйнятливості організму до пухлин [212]. В теперішній час експериментально і клінічно повністю доведена провідна захисна роль Т-лімфоцитів в реакціях антибластомної резистентності. Важлива роль в цьому плані відводиться також мікрофагам.

Питання про ступінь участі В-лімфоцитів у протипухлинному імунитеті до кінця не в'яснений.

Недостатність вітаміну А в раціоні веде до виразних змін в лімфоїдних органах. Згідно різним літературним даним, дефіцит вітаміну А викликає зменшення розмірів і маси виличкової залози, селезінки, фабрипієвої сумки, гіплоплазію лімфоїдної тканини, атрофію селезінки та тимусу. Природно, цим грубим змінам, що реєструються мікроскопічно, відповідають значні морфологічні порушення структури лімфоїдних органів. А-вітамінна недостатність викликає послаблення реакцій синтезу нуклеїнових кислот: у щурів, залишених вітаміну А, помічена виразна редукція включення міченого тимідину в ДНК тимоцитів і спленоцитів.

Всі ці порушення зачіпають і реакції антитілоутворення. Багаточисельні дослідження вказують на зниження числа антитілоутворюючих клітин селезінки і рівня циркулюючих антитіл до різних антигенів на фоні наявної А-вітамінної

недостатності. Поряд з цим спостерігається помітне зниження фагоцитарної активності макрофагів та ступеня завершення фагоцитозу.

Із наведених матеріалів видно, що недостатність вітаміну А гальмує активність механізмів гуморального і клітинного імунітету, що, природно, не може не впливати негативно на антибластомну резистентність.

Крім порушень в сфері імунітету дефіцит вітаміну А призводить до посилення патогенної дії хімічних канцерогенів. Показано, що при утриманні тварин на дієті, дефіцитній на вітамін А, з ДНК епітелію зв'язується в 4 рази більше кількості БП, ніж у нормі.

Деякими авторами експериментально доведено, що А-гіповітаміноз може сприяти розвитку індукованих новоутворень, а насичення організму вітаміном А може знижувати, а інколи навіть виключати канцерогенну дію БП і деяких інших вуглеводнів. Більш того, достатньо переконливо показаний протипухлинний ефект їжі, збагаченої β -каротином – попередником вітаміну А. Проте як механізм розглядуваного явища, так і місце його реалізації залишаються поки що невідомі. Припускається, що в результаті канцерогенного впливу в клітині можливе утворення двох замкнених циклів з позитивним зворотнім зв'язком, відповідальних за підтримку пухлинного процесу: малого і/або великого (названі умовно) при впливі канцерогенних агентів на дихальні ферменти і тільки великого циклу в випадку, якщо точкою дотику їх служить репресор транскрипції. «Виходом» обох циклів є підвищена концентрація токсичних продуктів вільнорадикального окиснення та, зокрема, пероксидів ліпідів [213]. Вважається, що останні взаємодіють з різними білками, але з точки зору створення «пухлинної» обстановки найнебезпечніша інактивація пероксидами саме дихальних ферментів і білка-репресора.

Послідовність подій в малому циклі така. Інактивація дихальних ферментів екзогенними канцерогенами і ендогенними пероксидами пригнічує дихання клітини що, природно, веде до зменшення кисню в дихальному ланцюзі. В результаті парціальний тиск кисню (pO_2) в такій клітині повинен піднятися і в якійсь мірі зрівнятися з тиском в міжклітинному середовищі. В свою чергу,

падіння перепаду тисків зменшує дифузне поступання кисню в клітину з кровоносних капілярів. За даною схемою ступінь підвищення pO_2 , як і зміна інших перелічених показників, повністю визначається ступенем інгібування тканинного дихання. За даними авторів, для внутріклітинного середовища нормальних клітин тварини характерні низькі значення pO_2 (1-5 мм рт. ст.), зумовлені активністю дихальних ферментів і перепад pO_2 по обидві сторони клітинної мембрани складає декілька десятків мм рт. ст. Такі умови, нормальні для дихання, цілком можуть лімітувати інші процеси в клітині, наприклад, пероксидне окиснення ліпідів. Тому приріст pO_2 в пухлинних клітинах, як наслідок пригнічення дихання і деякого вирівнювання pO_2 всередині і поза нею, повинно виявитись «чутливим» для клітини і достатнім, щоб у випадку тривалого впливу викликати в ній шкідливі, в нормі не передбачені, наслідки.

Таким чином, перевищення pO_2 в клітинах над рівнем норми створює загрозу токсичної дії підвищених концентрацій кисню. Ця дія виражається в тому, що кисень поряд з іншими факторами безпосередньо причетний до підвищення різних, в тому числі пероксидних, вільних радикалів, концентрація яких в інтактних клітинах незначна, та посиленню прямого вільнорадикального окиснення субстрату, особливо ненасичених жирних кислот. При цьому концентрація продуктів окиснення, токсичних для дихальних ферментів, також підвищується. Таким чином цикл замкнувся.

Великий цикл відтворення продуктів переокиснення відрізняється від малого тим, що включає в себе безпосередні процеси інактивації екзогенними канцерогенами та ендогенними пероксидами репресора і часткового розблокування генами. При цьому постулюється синтез в клітині деякого інгібітора дихання, можливо з групи ембріональних антигенів, названий антиоксидантом II типу (АО-II). Ідея генерації пухлиною речовин, подібних АО-II, відома давно. Часто згадується в літературі так званий токсигормон [214], відносно природи якого що мало відомо.

АО-II на відміну від антиоксидантів I типу (АО-I), що взаємодіють з вільними радикалами, знижують концентрацію активних ферментів дихальної

системи. Зробити це він може двома шляхами: або інактивує окремі ферменти з утворенням, наприклад, комплексу типу «АО-II-цитохром», або виконуючи роль репресора продуктів окиснення. Цикл, таким чином, знову замкнувся.

Слід підкреслити, що найбільш характерним і принципово важливим є теоретично передбачений цією моделлю стан в пухлинній клітині, який можна назвати «гіпоксією при гіпероксії».

Наступні покоління пухлинних клітин за розглядуваною схемою також будуть пухлинними, через те, що в них зберігається головна умова підтримки «пухлинного» стану – підвищений внутріклітинний pO_2 , що приводить в кінці кінців, як видно з попереднього, до примусової депресії частини геному. Розблокування останнього, згідно даної моделі, зумовлює наявність цілого ряду рис, не випадково виявлених саме при гіпероксії. Серед них такі, наприклад, як диференціювання і проліферація тканин.

Повертаючись до вітаміну А і його попередника – каротину, необхідно відмітити, в останні роки виявлені важливі функції каротину та каротиноїдів взагалі в клітинах тварин. Зокрема, обговорювалась роль каротиноїдів у внутріклітинному депонуванні кисню. Здатність каротиноїдів акумулювати кисень пов'язують із особливістю їх молекулярної структури – наявністю ланцюга з великого числа ненасичених спряжених подвійних зв'язків. Висока ненасиченість веде до легкого окиснення цих сполук киснем повітря.

У світлі викладеного вище «кисневого» механізму канцерогенезу саме «киснева» функція каротину рослин, напевно, і утвореному з нього вітаміну А є відповідальною за попередження виникнення і гальмування розвитку пухлин в цитованих вище роботах. Виступаючи в ролі акцептора кисню, каротин і вітамін А перешкоджають при канцерогенному впливі утворенню небезпечній внутріклітинній гіпероксії, а при наявності пухлин знижує рівень pO_2 в їх зовнішньому гіпероксійному шарі та ліквідує тим самим токсичну дію кисню.

Наведені вище матеріали про посилення канцерогенезу на фоні існуючої А-вітамінної недостатності сприяла проведенню багатьох експериментальних і деякої кількості клінічних досліджень, які мали за мету в'яснити можливості

використання вітаміну А та його похідних з метою профілактики і терапії пухлин. Проте, перш ніж перейти до викладу наявних на цей рахунок даних, слід відмітити, що в більшості експериментальних робіт, виконаних в цій галузі і останні роки, використані не різні форми вітаміну А, такі як ретинол, ретинілефіри, ретиноєва кислота, але група нових синтетичних похідних вітаміну А, зазвичай званих ароматичними ретиноїдами [215].

Цікаві результати були отримані при моделюванні пухлин трахеї та легень з допомогою різних канцерогенів – використання вітаміну А і його синтетичних аналогів викликало сповільнення і навіть в деяких випадках повне гальмування процесу канцерогенезу. Добрі результати були отримані при використанні 17-цис-ретиноєвої кислоти у профілактиці та терапії пухлин сечового міхура в щурів. В експериментах ретиноїди також ефективно запобігають розвитку бластом молочної залози та шлунку [216].

На моделі хімічного канцерогенезу шкіри було помічено виразне гальмування розвитку папілом і карцином на фоні орального введення тваринам ретиноєвої кислоти. Надалі на цій же моделі показана висока ефективність ряду ароматичних ретиноїдів в профілактиці та терапії пухлин.

З додаванням тваринам в їжу та воду вітаміну А було відзначено його виразний протипухлинний ефект, і на перевитих пухлинах спостерігалось уповільнення росту перевитої меланоми та аденокарциноми. При трансплантації саркоми-45 введення вітаміну А приводило до того, що пухлини у тварин взагалі не розвивались, а карциноми РС-1 в деяких випадках розсмокталися. При лікуванні пухлин циклофосфамідом суттєвого ефекту досягнути не вдалось, проте, додаткове використання вітаміну А забезпечувало в ряді випадків повне одужання. Відзначено таку ж посилену дію циклофосфаміду з допомогою вітаміну А при лікуванні карциноми молочної залози в мишей [217].

Декілька основних моментів привертають увагу за спроби пояснити механізми протипухлинної дії вітаміну А. Одним з них є регулююча участь вітаміну А в процесах клітинної диференціації епітеліальної тканини. В ряді спостережень, виконаних в культурі тканини, було встановлено, що додавання

до культурального середовища вітаміну А попереджає розвиток гіперплазії або анаплазії, що викликана введенням різних канцерогенів. Гіперплазія епітелію простати мишей піддавалась зворотним змінам при введенні вітаміну А. Використання вітаміну А попереджає метаплазію епітелію бронхів з в'їчастого до лускового, що виникла під впливом БП [218].

Слід, зате, визнати, що протипухлинний ефект ретинолу та його похідних не можливо звести тільки до впливу на процеси диференціювання епітеліальної тканини, через те, що в цьому випадку неможливо задовільно пояснити ефективність профілактичної та лікувальної дії вітаміну А при бластомах не епітеліального походження. На сьогоднішній час склалась думка, яка поділяється багатьма дослідниками, працюючими в цій галузі, що в основі протипухлинної дії вітаміну А лежить його виразна імуностимулююча дія [219].

Протипухлинна дія вітаміну А деколи стараються пояснити його впливом на плазматичні та субклітинні мембрани, особливо лізосомальні. Справа в тому, що вітамін А проявляє сильну лабілізуючу дію на мембрани лізосом, що сприяє виділенню в них різних ензимів, більшим чином гідролаз. Лізосомальні ферменти мають максимум активності в кислому середовищі. В той же час відомо, що в пухлинних клітинах за високої активності протікаючих в них процесів гідролізу і накопичення через це молочної кислоти, рН нижче, ніж в нормальних клітинах. Тому теоретично існувала надія на те, що є можливим підібрати такі дози вітаміну А, які б викликали значні пошкодження лізосомальних мембран тільки клітин пухлини, які супроводжуються активацією ензимів і в кінці-кінців «самовбивством» клітини. В плані цих припущень інтерес викликають досліди, в яких використання іншого лабілізатора лізосомальних мембран – філіпіна – викликало досить демонстративне гальмування експериментального канцерогенезу [220].

Сучасне лікування хворих з онкологічними захворюваннями передбачає інтенсивне застосування великих доз іонізуючого випромінювання і хіміопрепаратів [221]. Не дивлячись на це, результати одночасного або

послідовного поєднання цих двох антибластичних факторів залишаються в ряді випадків незадовільними.

До однієї із причин виникнення злоякісних пухлин деякі автори відносять вітамінну недостатність. Повноцінне харчування, в тому числі і вітаміни, мають важливе значення для підвищення опірності організму. Дієта, збагачена вітамінами, сприяє збереженню оптимального рівня імунологічної реактивності, покращенню функції лейкопоетичної системи при дії іонізуючої радіації, стабілізує А-вітамінний обмін та знижує жирову інфільтрацію печінки.

Дані багатьох свідчать про підвищення стійкості тваринного організму до кисневого голодування при введенні вітамінів. Вітаміни підвищують обмін речовин за рахунок посилення окисно-відновних процесів і підвищення доставки кисню клітинам тканин, що досягається великою артеріалізацією крові, збільшенням кількості еритроцитів в крові, прискоренням кровообігу, підвищенням напруги кисню в плазмі крові, підвищенням здатності еритроцитів віддавати кисень в плазму крові. Беручи участь в процесах обміну білків, жирів, вуглеводів, мікроелементів та володіючи багатогранною фармакологічною дією, вітаміни впливають на функціональний стан різних органів і систем.

Потреба у вітамінах підвищується за дії на організм несприятливих факторів. При зміні умов життєдіяльності організм відповідає регуляторним змінам обміну речовин, у тому числі і обміну вітамінів. Не є виключенням із цього правила і організм хворих з онкологічними захворюваннями. В ряді робіт наглядно показано, що в організмі пухлиноносія, а також при дії іонізуючої радіації порушується багато вітамінів [222].

Більшість авторів стверджують, що в пухлинному організмі наявний дефіцит вітамінів. Підвищена потреба у вітамінах, обумовлена порушенням синтезу, всмоктування і засвоєння, підвищеним руйнуванням їх в організмі, а також зв'язуванням їх токсичними речовинами [223].

Дефіцит вітамінів хворих з онкологічними захворюваннями посилюється дією здійснюваного променевого лікування. Порушення обміну вітамінів, погіршення їх використання, зниження здатності їх депонування та посилене

виведення підвищують радіочутливість організму і знижують його опірність до рентгенівських променів.

Однією із особливостей дії радіації є відокремлення процесів окиснення і фосфорилування.

У зв'язку з цим відбувається порушення утворення багатьох коферментів із вітамінів, що викликає глибоке порушення тканинного метаболізму. При дії іонізуючого випромінювання в тваринній клітині змінюється співвідношення активності різних ферментів. Це веде до порушення строго координованої дії ферментів, що відіграють важливу роль в подальшому протіканні радіаційного ураження.

Література з цього питання застосування вітаміну А досить малочисельна і досить суперечлива. Проте на сьогодні ні в кого не викликає сумніву той факт, що променева хвороба супроводжується значним дефіцитом більшості вітамінів, в тому числі вітаміну А.

Роботами багатьох вітчизняних та зарубіжних авторів встановлено, що пухлинна хвороба, дія на організм радіації, і також інтенсивна хіміотерапія супроводжується біохімічними змінами в шлунково-кишковому тракті, зокрема, тонкому кишечнику. Крім цього, дані з процесів гідролізу і синтезу ретинілефірів у самих клітинах епітелію тонкого кишечника практично відсутні.

Таким чином, всі ці факти та міркування послужили для нас основою для постановки досліджень, які мали своїм завданням отримати нові експериментальні дані про вплив дисбалансу вітаміну А, радіації і злоякісного росту на обмін вітаміну А і його форм в тонкому кишечнику тварин.

Таким чином, актуальність цього дослідження визначається мало вивченим та до кінця незрозумілим біохімічним аспектом механізму дії вітаміну А (ретинолу і ретинілефірів) в слизовій оболонці тонкого кишечника і мембранах її клітин в нормі та в умовах різної забезпеченості організму вітаміном А, а також при дії іонізуючої радіації та пухлинного росту.

Мета роботи полягає у вивченні вмісту і обміну ретинолу і ретинілефірів в слизовій оболонці тонкого кишечника в мембранах мікроросинок її

епітеліальних клітин тварин в нормі, при експериментальних гіпо- і гіпервітамінозах А, а також під впливом іонізуючого опромінення і карциноми Герена.

Для досягнення поставлених цілей необхідно було вирішити наступні завдання:

-вивчити вміст ретинолу і його ефірів в клітинах слизової оболонки тонкого кишечника і їх мембранах, в крові і печінці щурів в нормі, при дефіциті і надлишку вітаміну А;

-дослідити в названих органах і тканинах в умовах гіпо- і гіпервітамінозу А активність ферментів, які здійснюють перетворення ретинілефірів – ретинілпальмітатгідролази (РПГ), ретинілпальмітатсинтетази (РПС) та ретинілацетатгідролази (РАГ);

-вивчити вплив окремої та поєднаної дії рентгенівських променів і дисбалансу вітаміну А на вміст ретинолу і його ефірів в клітинах і мембранах слизової кишечника, а також на активність ретинілпальмітатгідролази і ретинілпальмітатсинтетази;

-дослідити у тварин-пухлиноносіїв вміст вітаміну А і його ефірів в пухлині, в слизовій кишечника, а також активність ферментів обміну ретинілпальмітату в ентероцитах та їх мембранах;

-вияснити характер окремого та поєднаного впливу масивних доз вітаміну А та опромінення на ріст карциноми Герена, вміст в пухлині та клітинах слизової кишечника ретинолу і ретинілпальмітату, на активність відповідних ферментів.

Дослідження проводили на білих безпородних щурах. Всі тварини були поділені на чотири груп, кожна з яких розділена на підгрупи. Початкова маса тварин першої і другої груп складала 45-50 г, третьої – 200-205 г.

Перша група: 1) контрольні, 2) А-гіповітамінозні і 3) А-гіпервітамінозні тварини. До другої групи увійшли: 1) контрольні тварини, 2) контрольні, опромінені, 3) гіповітамінозні, опромінені і 4) А-гіпервітамінозні, опромінені. Третю групу складають наступні тварини: 1) опромінені дозою 600 рентген (р), 2) щурі, опромінені в дозі 600 р, з попереднім введенням вітаміну А (200 000

МО), 3) щурі з перевитою карциномою Герена, 4) тварини з пухлиною Герена , які отримували масивні дози вітаміну А, 5) щурі-пухлиноносії, піддані опроміненню (600 р), 6) щурі-пухлиноносії, опромінені тотально і які отримували попередньо масивні дози вітаміну А. Четверту групу складали тварини із серії контрольних, А-гіпо- і А-гіпервітамінозних тварин, котрим трансплантували карциному Герена.

Тварини першої і другої груп отримували харчову суміш, збалансовану за всіма нутрієнтами, але позбавлену вітаміну А [224]: казеїн – 24%, сахароза – 66%, сольова суміш Осборна-Менделя – 5%, рослинна олія – 3%, холін – (20% в крохмалі) – 1%, водорозчинні вітаміни – 1%, вітамін D – додатково 3 МО на 1 г корму, вітамін Е – 0,6 мг на г корму. Казеїн екстрагували спиртом, потім прогрівали при 105-110°C в струмі сухого повітря протягом 5 днів. Контрольні тварини отримували щоденно перорально по 250 МО олійного розчину вітаміну А-ацетату в 0,1 мл олійного розчину. Всіх тварин , що були під дослідом, періодично зважували.

Гіповітаміноз А досягався позбавленням щурів протягом 30 днів вітаміну А. Це призводило до затримки їх росту та вираженому зниженню вмісту вітаміну А в печінці у порівнянні з контролем, що вказувало на розвиток у тварин явищ гіповітамінозу А, але не досягнутого, однак ступеню повного виснаження резервів вітаміну А в організмі. До кінця дослідження маса їх складала 100-110 г, контрольні важили – 200 г.

Гіпервітаміноз викликали введенням щурам сумарної дози 200 000 МО вітаміну А протягом шести днів досліду. Це призводило до розвитку у них типової картини гіпервітамінозу: різка затримка росту (90-95 г проти 200 г у контролю), порушення стану шерстяного покриву, поява м'язової слабкості, адинамії, геморагії навколо носа та очей.

При проведенні досліджень з поєднаного впливу недостатності або надлишку вітаміну А і опромінення на обмін ретинолу в слизовій кишечника щурів другої групи поділили на три підгрупи і тварин після перших ознак А-гіпо- та А-гіпервітамінозу опромінювали на установці УРС-70К при наступному

режимі: напруга – 50 кВ, сила струму – 12 мА, віддаль до поверхні тварини 25 см при додатковому фільтрі 0,6 мм алюмінію. Тварин опромінювали мінімальною летальною (200 р) і тотальною (600 р) дозами. Опромінення проводили зі сторони черева в циліндрі-пеналі із рентгенівської плівки товщиною не більше 0,3 мм. Через 3 години проводили евтаназію тварин під легким ефірним наркозом та згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1998) та норм біомедичної етики, відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006).

Для вивчення впливу вітаміну А на обмін ретинолу і його ефірів в слизовій кишечника тварин-пухлиноносіїв щурам третьої групи (3,4,5,6 підгрупи) перещеплювали карциному Герена шляхом підшкірного введення в ділянку правого стегна 1мл 20%-ої суспензії подрібненої тканини пухлини у фізіологічному розчині (штам пухлини наданий Інститутом експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України). Після семи днів після трансплантації пухлини тваринам 4 і 6 підгруп третьої групи внутрічеревно протягом шести діб рівномірно вводили сумарно 200 000 МО вітаміну А-ацетату, також як і тваринам із другої підгрупи. Крім цього, 1, 2, 5 і 6 підгрупам тварин із цієї ж групи тварин піддавали тотальному рентгенівському опроміненню (600 р).

В даному випадку вибрали методику одномоментного тотального опромінення з таких міркувань: по-перше, у всіх наших дослідженнях ми використовували саме таку модель гострої променевої хвороби і вважали її найзручнішою і досить адекватною при вивченні поставлених питань. Єдина модель дає нам можливість проводити порівняльну оцінку отриманих результатів на різних рівнях дослідження. По-друге, метою нашого дослідження є вивчення біохімічних показників слизової оболонки тонкого кишечнику та клітинних мембран, тобто, порівняльна оцінка розподілу ретинолу і його ефіру, ферментів що беруть в обміні цих форм вітаміну А. У двох дослідах із цієї серії

у щурів з перевитою пухлиною шляхом тотального опромінення викликали гостру променеви хворобу і вивчали дію масивних доз вітаміну А при цьому вкрай важкому стані піддослідних тварин.

Препарати плазматичних мембран кишечника отримували за методом Forstner і ін. [225] в модифікації [226, 227]. Чистоту ізольованих мембран контролювали з допомогою електронної мікроскопії [228].

В основу методу визначення активності ретинілпальмітатгідролази, ретинілацетгідролази і ретинілпальмітатсинтетази були покладені методи Machadevan і Nir [229, 230] в модифікації. В якості джерела ферментного препарату використовували гомогенат досліджуваних зразків в 0,25 М розчину сахарози. Інкубацію проводили в середовищі з вероналовим буфером (при рН 8,6 – для визначення гідролаз і з рН 6,6 – для синтетази) при 37°C, протягом 30 хвилин.

Розподіл ретинолу, ретинілпальмітату і ретинілацетату проводився з допомогою тонкошарової хроматографії [231].

Кількісне визначення форм вітаміну А проводили двома методами – колориметричним, з допомогою ступеневого фотометра або ФЕК-56М із зеленим світлофільтром і спектрофотометрично на спектрофотометрі СФ-4А, з довжиною хвилі 328 мкм.

Білок визначали за методом Lowry і ін.

Отримані дані були опрацьовані методом варіаційної статистики і оцінені за *t*- критерієм Стьюдента з використанням 5% вірогідності при $P < 0,05$.

Приймаючи до уваги той факт, що при недостатності вітаміну А виникають зміни, в першу чергу, в епітеліальній тканині і оскільки відомо, що кишечнику належить провідна роль в метаболізмі вітаміну А [232,233], нами досліджено кількісний вміст ретинолу і ретинілпальмітату в слизовій оболонці тонкого кишечника і її клітинних мембранах. З табл.1 видно, що вміст ретинолу в слизовій кишечника А-гіповітамінозних тварин складає 20% від контролю, а в гіпервітамінозних підвищується на 77%.

У світлі уявлень про роль вітаміну А в регуляції функціонального стану клітинної і субклітинних мембран (в якості його структурного компоненту) [234] певного значення набувають дослідження, спрямовані на вивчення вмісту вітаміну А і його похідних в цих компонентах клітини.

В мембранах досліджуваних тканин також відбувається зменшення кількості ретинолу у А-гіповітамінозних тварин. Проте, воно менш суттєве, ніж у клітинах слизової, і складає 44% у порівнянні з вихідним рівнем. У випадку гіпервітамінозу в тварин відбувається зворотне явище – кількість ретинолу збільшується у мембранах слизової порівняно з контролем.

Цікаві дані отримані при визначенні ефіру вітаміну А – ретинілпальмітату (див. табл.1).

Таблиця 1.

Вплив дисбалансу вітаміну А на вміст ретинолу і ретинілпальмітату в тонкому кишечнику білих щурів (n=6)

Статистичні показники	Слизова оболонка (в мкг/г тканини)			Мембрани клітин (в мкг/г мембран)		
	Контроль	А-гіпо-вітам-з	А-гіпер-вітам-з	Контроль	А-гіпо-вітам-з	А-гіпер-вітам-з
Р е т и н о л						
М	9,032	1,823	16,41	2,063	0,806	12,61
±m	1,1	0,2	1,6	0,2	0,2	2,1
Р е т и н і л п а л ь м і т а т						
М	1,308	5,308	8,100	0,509	1,263	2,925
±m	0,1	0,4	1,2	0,08	0,2	0,1

(Примітка: Всі дані статистично вірогідні $P < 0,02-0,01$)

Виявилось, що кількість його зростає у А-гіповітамінозних щурів проти контролю в 3,8 рази, а у гіпервітамінозних – 6,2 рази. Таку ж закономірність ми

спостерігали і в мембранах клітин слизової цих же ж тварин . Відбувається різке збільшення ретинілпальмітату в мембранах гіпо- і гіпервітамінозних тварин.

Відомо, що вітамін А із тонкого кишечника транспортується в організмі і в печінку, в якій він депонується у вигляді ефіру – ретинілпальмітату. В ході наших досліджень ми виявили, що в печінці А-гіповітамінозних тварин кількість ретинолу різко знижується і складає приблизно 20%, а в гіпервітамінозних підвищується, досягаючи 200% проти контролю (табл. 2).

Таблиця 2.

Вміст різних форм вітаміну А в печінці і крові тварин при дисбалансі вітаміну

А (n=6)

Статистичні показники	Ретинол			Ретинілпальмітат		
	Конт- роль	А-гіпо- вітам-з	А-гіпер вітам-з	Конт- роль	А-гіпо- вітам-з	А-гіпер вітам-з
П е ч і н к а (в мкг/г тканини)						
М	32,82	6,78	64,25	46,25	15,36	785,42
±m	2,1	0,9	8,1	7,5	0,9	40,2
К р о в (в мкг%)						
М	12,24	2,25	40,63	3,63	1,85	70,62
±m	1,6	0,08	4,2	0,2	0,02	8,5

(Примітка: Всі відмінності між кількістю ретинолу і ефіру в контролі і досліді статистично вірогідні $P < 0,001$)

Із цієї ж таблиці видно, що в крові вітамін А-дефіцитних тварин відбувається зменшення кількості ретинолу на 82% і ретинілпальмітату майже на 50%. При введенні тваринам масивних доз вітаміну А різко збільшується ефірна форма ретинолу майже в 20 разів, а спиртової – в 3,3 рази. В цих умовах в крові спостерігається переважання ефірної форми вітаміну , тоді, як в нормальних тварин вітамін знаходиться тут переважно в спиртовій формі.

Можливо, що ці зміни у вмісті ретинолу і його ефірів в тканинах і органах тварин відіграють певну роль в розвитку метаболічних порушень при А-гіпо та А-гіпервітамінозі і в свою чергу є результатом змін активності ферментних систем обміну вітаміну А. Оскільки попереднім етапом всмоктування вітаміну А є гідролітичне розщеплення ефіру вітаміну А – ретинілпальмітату, яке здійснюється за участі ферментів слизової оболонки тонкого кишечника, то можна припустити, що однією із головних причин порушень цього процесу, що веде до перерозподілу ретинолу і ретинілпальмітату в епітеліоцитах тонкого кишечника і їх мембранах, може виникнути порушення гідролітичного розщеплення і синтезу ретинілпальмітату в тонкому кишечнику. Для перевірки цього припущення ми вивчили ретинілпальмітатгідролазу (РПГ) і ретинілпальмітатсинтетазу (РПС) активність в слизовій оболонці тонкого кишечника щурів і її клітинних мембранах в умовах різного забезпечення тварин вітаміном А. Через те, що в дослідах на тваринах використовувався фармакологічний препарат вітаміну А – ретинілацетат, то ми одночасно вивчали активність ретинілацетатгідролази (РАГ).

Із всіх вивчених тканин і органів – кров, печінка, тонкий кишечник – виражену активність РПГ вдалось виявити лише в слизовій оболонці тонкого кишечника, причому у А-гіповітамінозних тварин вона була нижчою в 3,8 рази, ніж в контрольних. При введенні тваринам масивних доз вітаміну А активність РПГ різко зростала (див. рис. 1). Зниження активності РПГ відбувається і в мембранах клітин слизової в умовах дефіциту вітаміну А і складає майже 70% від контролю. Надлишок вітаміну А в організмі тварин викликає підвищення гідролітичної активності в 1,6 рази порівняно з контролем.

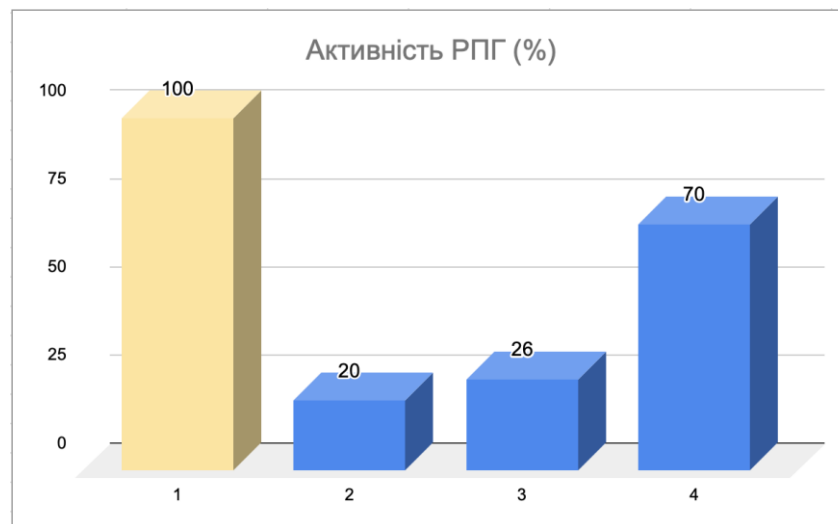


Рисунок 1. Розподіл ретинілпальмітатгідролазної активності (РПГ) в клітинах слизової тонкого кишечника і їх мембранах за А-гіпо та А-гіпервітамінозу тварин. 1 - клітини; мембрани: 2 - контрольні тварини, 3 - гіповітамінозні, 4 - гіпервітамінозні.

В печінці та крові окремих щурів незалежно від ступеня забезпечення їх вітаміном вдалось виявити незначну активність РПГ. Таким чином, виявлена нами певна залежність між кількістю ретинолу, знайденого в слизовій оболонці тонкого кишечника і її клітинних мембранах, і активністю РПГ, полягає в тому, що зниження активності цього ферменту веде до зменшення кількості ретинолу в слизовій і її мембранах.

Навантаження тварин вітаміном А призводить до підвищення активності РПГ, що в свою чергу викликає інтенсивний гідроліз ретинілпальмітату. Звідси, безумовно, випливає, що існує пряма залежність між активністю ферменту гідролізу ефіру ретинолу – РПГ і кількістю спиртової форми вітаміну А в слизовій тонкого кишечника.

Наші дослідження показали, що 22% ретинолу епітеліоцитів локалізовано в мембранах мікроборсинок клітинного епітелію тонкого кишечника контрольних щурів. Мембрани А-гіповітамінозних тварин містять 44%, гіпервітамінозних – 70% ретинолу від усієї кількості в цільному гомогенаті, що значно більше, ніж у контрольних тварин.

Ці дані про відносно високий рівень ретинолу в мембранах А-гіповітамінозних щурів свідчить, мабуть, про те, що при А-гіповітамінозі

ретинол зберігається на близькому до норми рівні в тих компонентах клітини, для функції яких він абсолютно необхідний. Такими компонентами є мембрани. Навпаки, високий абсолютний вміст ретинолу в мембранах А-гіпервітамінозних тварин є згубним для нормального функціонування мембрани. Таку залежність ми спостерігали і в розподілі РПГ активності в мембранах клітин слизової.

Визначення активності РАГ в слизовій кишечника і її мембранах проводили тим самим способом і в тих умовах, що і РПГ. Проведені дослідження показали, що активність ферменту слизової тонкого кишечника А-авітамінозних тварин в 3,5 рази менша активності цього ж ферменту у контрольних щурів (рис. 2). В мембранах клітин слизової не знайдено будь-яких вірогідних змін активності цього ферменту у контрольних і гіповітамінозних тварин. За надлишку вітаміну А у тварин активність РАГ дещо зменшується проти контролю. В мембранах не спостерігається статистично вірогідних змін в активності РАГ. Це говорить про те, що РАГ, мабуть, належить до групи неспецифічних естераз.

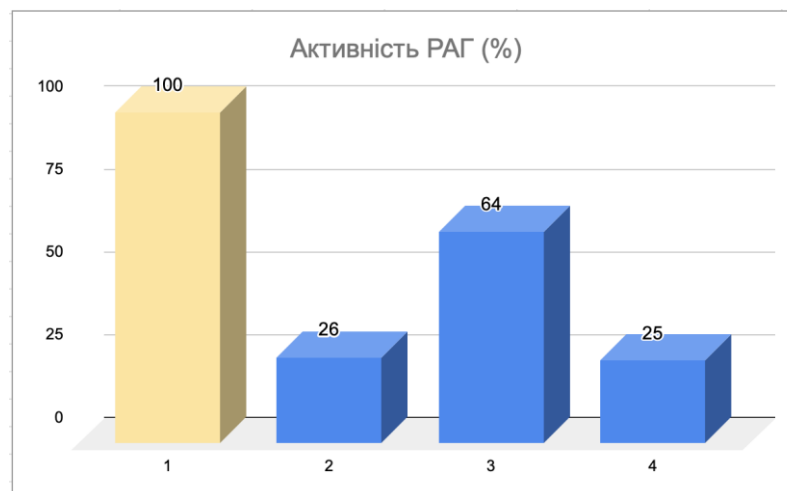


Рисунок 2. Розподіл ретинілацетатгідролазної активності (РАГ) в клітинах слизової тонкого кишечника і їх мембранах за А-гіпо та А-гіпервітамінозу тварин. 1 - клітини; мембрани: 2 - контрольні тварини, 3 - гіповітамінозні, 4 - гіпервітамінозні.

Наступний етап дослідження включав вивчення активності РПС в умовах гіпо - і гіпервітамінозу А.

При дослідженні активності ретинілпальмітатсинтетази виявлено, що активність її змінюється в залежності від умов досліду (рис. 3). В умовах А-гіповітамінозу відбувається різке підвищення активності цього ферменту, що викликає, як слід було чекати, збільшення ефірної форми вітаміну А в слизовій оболонці кишечника і її плазматичних мембранах. Порівняно з контролем у вітамін А-недостатніх тварин підвищується активність РПС в слизовій в 3,9 раз, а в мембранах – в 3,4 рази. У тварин, які отримували високі дози вітаміну А, відбувається підвищення активності РПС всього в 3,3 рази в слизовій, а в мембранах – в 1,5 рази. Таким чином, недостатність вітаміну А різко зсуває активність РПС в сторону її збільшення як у слизовій, так і в мембранах.

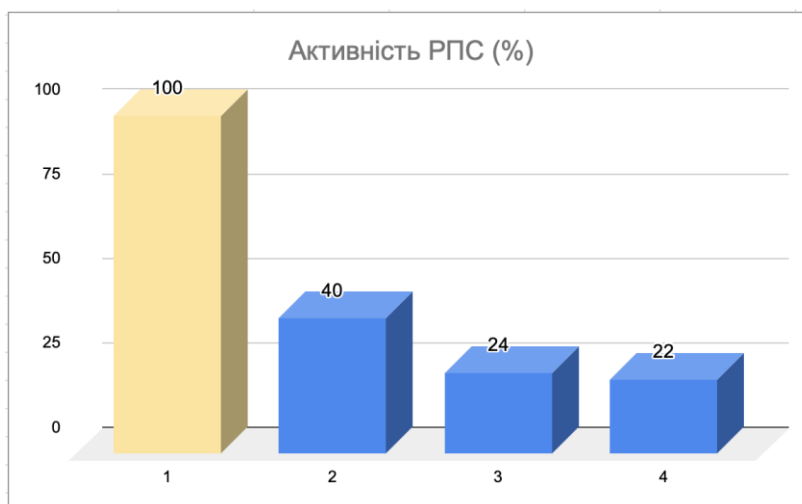


Рисунок 3. Розподіл ретинілпальмітатсинтетазної активності (РПС) в клітинах слизової тонкого кишечника і їх мембранах за А-гіпо та А-гіпервітамінозу тварин. 1 - клітини; мембрани: 2 - контрольні тварини, 3 - гіповітамінозні, 4 - гіпервітамінозні.

Виходячи з результатів даного дослідження, можна зробити висновок, що перерозподіл ретинолу і ретинілпальмітату в клітинних мембранах і слизовій оболонці тонкого кишечника при дисбалансі вітаміну А викликані зміною активності відповідних ферментів, що беруть участь в гідролізі і синтезі ретинілпальмітату. Що стосується печінки, то мобілізація резервів вітаміну А в ній, що пов'язана з гідролітичним розщепленням ретинілпальмітату і

звільненням ретинолу, є однією з вузлових ланок обміну вітаміну А в організмі, що потребує пояснення. Тому відсутність переконливих даних про наявність в печінці РПП дає основу припускати, що гідроліз ретинілпальмітату здійснюється поза печінкою, так званім «екстрагепатичним шляхом». Не виключено, що інтенсивність гідролітичного розщеплення ретинілпальмітату визначається в кожний даний момент метаболічними потребами організму і ретинол, який звільняється при цьому, не завжди може бути виявлений через швидку утилізацію його в організмі.

Можливо, поява при гіпервітамінозі А в крові великих кількостей ретинілпальмітату, неактивної форми вітаміну А, є адаптацією організму до надлишку вітаміну А і послаблення його токсичних властивостей. В нормальних умовах вміст вітаміну А в крові підтримується на доволі постійному рівні без значних коливань. Зниження концентрації ретинолу в крові при цьому може спостерігатись лише в результаті А-гіповітамінозу. Одним з головних механізмів впливу вітамін А-недостатності на обмін вітаміну А, очевидно, є порушенням метаболізму білків, що беруть участь в транспорті ретинолу.

Таким чином, як дефіцит, так і надлишок ретинолу змінює метаболічні процеси в організмі тварин подібним чином.

Зміни в обміні ретинолу і його ефірів, виявлені при аліментарному А-авітамінозі, представляли інтерес досліджувати при різних станах організму, які супроводжуються розвитком авітамінозу А, з метою виявлення загальних закономірностей обміну ретинолу і його ефірів при нестачі вітаміну А. Дослідження перетворення ретинолу і ретинілефірів при опроміненні і пухлинному рості має і самостійний інтерес, оскільки в теперішній час є дані про протипроменевому і протипухлинному ефекті введеного вітаміну А.

Як вище було сказано, що в опроміненому організмі розвиваються ознаки недостатності вітаміну А, які викликають деякі в процесах обміну і біосинтезу білків, а також у ферментних системах. Тому дослідження впливу вітаміну А на обмін ретинолу і його ефірів в опроміненому організмі необхідні для розуміння радіопротекторної ролі вітаміну А.

З підвищенням дози опромінення посилюється явище А-гіповітамінозу, що проявляється на зміні вмісту ретинолу і його ефіру в слизовій тонкого кишечника і його плазматичних мембранах. Опромінення тварин, що містяться на вітаміні А-недостатній дієті, викликає зниження кількості ретинолу в слизові в 6,6 рази (при дозі 200 р) і майже у 8 разів (при дозі 600). Така ж картина спостерігається і в мембранах ентероцитів. Сумісна дія недостатності вітаміну А та іонізуючої радіації викликає різке підвищення ретинілпальмітату в клітинах слизової оболонки і їх мембранах.

Як показали наші дослідження введення тваринам перед опроміненням масивної дози вітаміну А (200 000 МО) веде до нормалізації вмісту ретинолу і ретинілпальмітату, кількість яких як в епітеліальних клітинах слизової так і в їх мембранах досягає при цих умовах контрольних величин.

Таким чином, можна констатувати, що недостатність вітаміну А в організмі посилюється дією іонізуючої радіації, що свідчить перерозподіл форм вітаміну А в слизовій і мембранах. Слід підкреслити цей факт, що масивні дози вітаміну А в деякій мірі пом'якшують дію іонізуючої радіації на організм. Тим не менш, нами встановлено, що клітинні мембрани слизової оболонки тонкого кишечника порівняно з цільним гомогенатом слизової містить, в основному, спиртову форму вітаміну А – ретинол. Можливо, що йому в основному і належить провідна роль в регуляції стабільності клітинних мембран в умовах променевого ураження клітини.

Беручи до уваги той факт, що в гідролізі ефірів вітаміну А беруть участь ферменти РПГ і РАГ, а в синтезі їх РПС, нами і досліджувалась активність цих ферментів в умовах дії іонізуючої радіації на тваринах, які утримувались на вітаміні А-дефіцитній дієті і отримували масивні дози його. Було встановлено, що активність РПГ під дією іонізуючої радіації в А-гіповітамінозних тварин майже в 7,5 рази зменшується порівняно з контролем неопроміненим. В даному випадку доза опромінення складала 200 р. При підвищенні дози опромінення посилюється дія недостатності вітаміну А, що проявляється на активності

гідролази. Відбувається зменшення активності ферменту в 10 разів проти вихідного рівня. В мембранах спостерігали аналогічну картину.

Враховуючи специфічність дії РАГ, ми вважали доцільним провести дослідження цього ферменту за різних доз опромінення. В ході дослідження було виявлено зменшення активності цього ферменту при сумісній дії радіації і вітамін А-недостатності. Максимальне зменшення активності в слизовій оболонці тонкого кишечника А-гіповітамінозних щурів спостерігали у випадку опромінення тварин дозою 600 р. При введенні масивних доз тваринам, опромінення викликає незначні зміни в активності РАГ в слизовій тонкого кишечника.

Ці дані ще раз говорять про специфічну роль РАГ в гідролізі ретиніл ацетату. Вочевидь, активність РАГ не залежить від забезпеченості організму вітаміном А.

Як видно з вищенаведених даних, посилення А-гіповітамінозу з допомогою опромінення веде до збільшення в слизовій оболонці тонкого кишечника і її плазматичних мембран менш активної форми вітаміну А – ретинілпальмітату. Це явище, як ми вважаємо, напевно, пов'язано з підвищенням активності РПС.

У випадку введення масивних доз вітаміну А відбувається зменшення синтезу ретинілефірів, яке проявляється у зниженні активності РПС в слизовій і її мембранах.

Слід також підкреслити, що оскільки іонізуюче опромінення веде до втрати організмом вітамінів, в тому числі і вітаміну А, то, можливо, при введенні масивних доз його, відбувається деяка компенсація у вмісті цього вітаміну в організмі, що сприятливо впливає на функції тонкого кишечника опромінених тварин і інших систем організму. Можливо, ці обставини і сприяють здійсненню радіопротекторної ролі вітаміну А.

Як показали наші дослідження, масивні дози вітаміну А викликають гальмування розвитку пухлин, що проявляється в зменшенні їх об'єму з $29,5 \pm 2,0$ до $5,7 \pm 1,2$ см³ і ваги $13,7 \pm 1,1$ до $4,8 \pm 0,0$ г. Опромінення тварин з карциномою

Герена викликає також зменшення ваги і об'єму пухлин. При поєднанні опромінення і введені масивних доз вітаміну А відбувається різке зменшення ваги (майже в 6 разів) і об'єму пухлини – в 11 разів.

В результаті досліджень виявлено, що злоякісний ріст впливає на розподіл форм вітаміну А в тонкому кишечнику. За нашими спостереженнями, вітамін А сприяє нормалізації обміну ретинолу і його ефіру в тонкому кишечнику. За нашими спостереженнями, вітамін А сприяє нормалізації обміну ретинолу і його ефіру в тонкому кишечнику тварин-пухлиноносіїв, опромінених дозою 600 р. Відбувається значна зміна в розподілі ретинілефірів і ретинолу в самих пухлинах тварин (табл.3).

Таблиця 3.

Вплив вітаміну А (200 000 МО) та іонізуючого опромінення (600 р) на вміст різних форм вітаміну А в пухлинах щурів (в мкг/г тканини; $M \pm m$; $n=6$)

Умови досліджу	Ретинол	Ретиніл-пальмітат
Контроль (пухлиноносії)	2,677±0,5	2,358±0,8
Пухлиноносії+вітамін А	8,160±1,8	1,270±0,9
Пухлиноносії+опромінення	1,241±0,2	3,110±0,9
Пухлиноносії+вітамін А+опромінен.	5,150±1,0	4,910±0,8

Примітка: Дані статистично вірогідні ($P < 0,01-0,001$)

З приводу протипухлинної дії вітаміну А відомо те, що введений в організм пухлиноносія вітамін А переважно локалізується в цій тканині, що швидко проліферується і тут проявляє свій мембранолітичний ефект [235].

При пригніченні росту пухлини, ліквідації потужного джерела проліферації масивними дозами вітаміну А та опроміненням рентгенівськими променями відбувається нормалізація обмінних процесів в органах і тканинах пухлиноносія, в тому числі і слизовій оболонці тонкого кишечника, що

супроводжується посиленням процесу гідролізу та зниженням синтезу ретинілефірів, що схоже для нормальних тварин.

Таким чином, в приведених дослідженнях нам вдалось показати, що недостатність вітаміну А, іонізуюче опромінення і злоякісний ріст проявляють однаковий ефект на процеси гідролізу та синтезу ретинілефірів.

Не викликає сумніву і той факт, що однією із причин перерозподілу різних форм вітаміну А при крайніх формах порушення забезпеченості організму цим вітаміном, це зміна ферментативної активності в процесі метаболізму цих форм. Крім цього накопичення ретинілпалмітату в слизовій кишечника при недостатності вітаміну А в організмі представляє собою цілком ймовірно не поодинокий випадок в його метаболізмі, а відображає загальну закономірність, характерну для обміну вітамінів при їх недостатності [236].

Однією з можливих причин накопичення неактивної форми вітаміну А може бути зменшення кількості білків-переносників, а саме ретинолзв'язуючий білок (РЗБ). Проте, не слід виключати і другу можливість, пов'язану з явищем рециркуляції вітамінів, яке зводиться до виходу їх у просвіт кишечника і створення у вмісті кишечника оптимальних співвідношень для всмоктування і транспорту компонентів їжі [237]. Не виключення також, що накопичення вітаміну А в слизовій, при його нестачі в організмі, можливо, пов'язано з ростом епітеліоцитів, оскільки він необхідний для регенерації і диференціації цих клітин, що швидко ростуть. Напевно, накопичення вітаміну А при його дефіциті носить адаптивний характер. Крім цього, при різному забезпеченні організму вітаміном А, що викликано дієтичними факторами, опроміненням і пухлинним ростом, відбуваються суттєві порушення в співвідношенні спиртової і ефірної форм вітаміну А в слизовій оболонці тонкого кишечника, що супроводжується різкою зміною в активності ферментів, які здійснюють їх перетворення.

**SECTION 6. MEDICAL REHABILITATION, PHYSIOTHERAPY AND SPA
TREATMENT**

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.6.1

6.1 Аналіз структури бойової травми під час АТО/ООС та повномасштабної війни, права, гарантії захищеності та забезпечення допоміжними засобами реабілітації осіб з інвалідністю в Україні

Питання щодо ампутації та протезування кінцівок як військовослужбовцям так і цивільним громадянам в Україні набуло небачених масштабів ще з 2014 року через початок бойових дій на сході нашої держави та внаслідок повномасштабного вторгнення в лютому 2022 року. У даній статті ми хотіли висвітлити аналіз видів отриманих травм, структуру самих ушкоджень, щоб показати важливість даного питання. Утрачена кінцівка на сьогодні — це не вирок, такі люди не мають називатися інвалідами, до них не має бути змінене ставлення через певні обмеження у можливостях, русі, адже розвиток протезної промисловості в Україні зараз знаходиться на досить високому рівні, створюються реабілітаційні центри, де завдяки мультидисциплінарним командам “супери” (люди, що постраждали внаслідок військових дій) навчаються самостійно рухатися, займатися щоденними справами та жити повноцінним життям.

За результатами досліджень Hurley, R. K. (2015) встановлено, що із 1281 військових, які воювали під час операції “Свобода Іраку” отримали різні види травм (3575 поранень): у 53% - проникаючі рани м’яких тканин, 82% відкриті переломи, 26% - переломи кінцівок із них 50% - верхні кінцівки (36% переломи кисті), а 50 % нижні кінцівки (48 % як великогомілкові та малогомілкові кістки). Причиною 75% трав становили вибухові боєприпаси [238].

В Україні актуальність проблеми ампутації кінцівок серед військових з’явилася з 2014 року через початок російського вторгнення АТО/ООС на східному напрямку.

Із результатів дослідження Беспаленка А. (2020), що проводилося серед 51 госпіталізованого учасника АТО/ООС у Військово-медичний клінічний центр професійної патології ЗСУ у проміжку з 2016-2019 р.р. з ампутацією кінцівок встановлено, що причиною травм стали 78,4% мінно-вибухові ушкодження, 11,7% - вибухове поранення, 5,9% - вогнепальне поранення. Втрати однієї кінцівки зазнали 84,3% військовослужбовців, двох — 13,7%, трьох — 2%. Ампутація верхньої кінцівки була здійснена у 9,8% пацієнтів (нижня третина передпліччя 60%), нижньої кінцівки— 90,2% (нижче колінного суглоба 69%) [239].

За проведеними клінічно-епідеміологічного аналізу Хоменко І.П. (2020) за період 2014-2019 років за характером поранення встановлено, що 33,5-70,3% - осколкові поранення; 12,2-50,8% - мінно-вибухові поранення; 9,1-15,6% кульові поранення військовослужбовців, які приймали участь в АТО/ООС. За локалізацією поранень найвищий показник склали травми кінцівок – 62,6% із них нижні – 36,9% і 25,7% верхні кінцівки; травми голови – 31,9%; травми грудної клітки – 11,7% і поєднані травми склали 22,7%. В структурі бойових санітарних втрат від 52,3% - 60,1% складають травми кінцівок (32,5-39,8% переломи довгих кісток з дефектами м'яких тканин, з ушкодженнями великих кровоносних судин і нервів) обумовленою широким застосуванням автоматичної стрілецької, міно-вибухової зброї. Поєднана бойова травма за даними автора складала найбільший відсоток - 48,9%, множинна травма зустрічалась у 34,3% і найменший відсоток склали ізольована травма – 16,8 [240].

В залежності від виду уражуючого чинника за даними науковців осколкові поранення голови склали 70,7%, нижніх кінцівок – 62,1%, верхніх кінцівок – 57,1% живота – 53,5%, таза та тазових кісток – 51,9% [241, 242].

За даними Швець А.В. (2022) ушкодження кістково-м'язової системи за період 2017-2021 р.р. АТО/ООС встановлено, що ушкодження верхніх кінцівок складала від 6,0%-7,9%; нижніх кінцівок від 6,6-11,2%; поєднані травми верхніх та нижніх кінцівок – 13,9-20,3. В залежності від виду зброї: осколкові поранення 33,6% (ізольовані, множинні, поєднані); кульові поранення – 38,4% (ізольовані, множинні, поєднані); мінно-вибухові – 16,4% (ізольовані, множинні, поєднані);

вибухові травми – 7,4% (ізолювані, множинні, поєднані). При мінно-вибухових і вогнепальних пораненнях в структурі пошкоджень кінцівки та кістки тазу склали 43% в порівнянні з іншими анатомічними ділянками людини [243].

Під час повномасштабної війни за даними Військово-медичного клінічного центру Західного регіону за період 2022 р. (лютий-вересень) за даними Трутяк І. (2022) бойове пошкодження кінцівок отримали 63,3% військовослужбовців. Серед них 17,8% зазнали поранення через вогнепальну зброю, 10,4% осколкові і 68,1% мінно-вибухові травми, що призвели до пошкодження: кісткової тканини — 2,5%, тільки м'яких тканин — 34,5%, з враженням магістральних артерій та вен — 1,9%, поєднання з травмою порожнинних органів — 10,9%. Лікувалися з приводу ампутаційних кукс 5,8% постраждалих, при чому 4,3% оперативних втручань були виконані за первинними показами, решта 1,5% через вторинні ускладнення. За анатомічною класифікацією ампутації 74% - нижні кінцівки, 26% - верхні, 3,5% - комбіновані [244].

За даними Денисюка М.В. (2022) в структурі травматичних ушкоджень внаслідок бойових дій в перші дні повномасштабної війни домінуюче місце займають травми верхніх та нижніх кінцівок та кісток тазу – 43,7%, травми грудної клітки – 20,5%, голови та шиї – 17,9%, травми живота та малого тазу – 12,6%, множинні травми – 39,3% [245].

За статистичними даними Центра травми кінцівок та ампутацій Сполучених Штатів Америки за період 2001-2017 рр. встановлено, що 1718 військовослужбовців армії США мають принаймні 1-ну ампутовану кінцівку, біля 31% - дві та більше. Основна причина, що призводила до цього була вибухова травма — 73%.

За статистичними даними Міністерства оборони США щодо ампутації кінцівок військових з Великобританії через бойові дії в Афганістані встановлено, що у результаті збору інформації за період з 7 жовтня 2001 року по 31 березня 2018 року було ідентифіковано, що зі 176 військовослужбовців Великобританії

64,2% зазнали ампутації кінцівок внаслідок поранень, отриманих в Афганістані через бойові ушкодження кінцівок [246].

З ретроспективного аналізу Garcia A. (1999-2019р.р.) щодо військової судинної травми кінцівок внаслідок конфлікту в Колумбії, ми встановили, що 243 військових із травмою судин мали 430 різних судинних ушкоджень. З 63% вогнепальних травм призвели до ампутації кінцівок у 10% військовослужбовців. Ампутовати кінцівки довелося у зв'язку з компармент-синдромом (7%), феморо-підколінним ушкодженням (2,6%), асоційованими переломами (3,2%) [247].

За результатами Heszlein-Lossius H.E. (2018), встановлено, що під час військових вторгнень Ізраїлю у сектор Газа (2006-2014р.р) із 17 тисяч поранених палестинців 1,5% зазнали ампутації кінцівок. Із них 85% ампутацій вище щиколотки / зап'ястя, 35% - вище коліна, 29,5% - нижче коліна [248].

Ушкодження кінцівок призводить до втрати їхньої функції частково або повністю, однак це не є вироком, адже за результатами дослідження Huizinga E.P. (2016) проведеного серед репатрійованих нідерландських військовослужбовців з пораненнями нижніх кінцівок (2005-2014 р.р), які отримали під час війни в Афганістані, відмічається краще фізичне самопочуття, можливість повноцінного життя та самообслуговування серед пацієнтів , які погодилися на ампутацію та подальше протезування, а ніж серед тих , хто зберіг та намагався відновити кінцівку [249].

Часто перед лікарем та людиною, яка постраждала, постає складне питання: “Реконструкція ушкодженої кінцівки чи її ампутація?”. За результатами мета-аналізу Routoglidou F. серед 2732 пацієнтів було доведено, що після ампутації були нижчі показники повторних випадків госпіталізацій та меншого часу перебування у відділенні, адже пацієнти мали менший ризик інфікування інфекціями, які пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД), могли швидше приступати до реабілітації [250,251].



Більші функціональні можливості протезованої кінцівки над реконструйованою продемонстровані і в ретроспективному дослідженні Ladlow P. (2016) проведеному у реабілітаційному центрі для військовослужбовців


Великої Британії із 36-ма ампутаціями нижче колінного суглоба з однієї сторони (11 пацієнтів негайно, 15 — відстрочено, ще 10 негайно — вище коліна), двосторонньою - 43 випадки та 21 випадок врятованих, реконструйованих кінцівок (13 з них нижче колінного суглоба), показало, що група військових з протезованими кінцівками пройшла 6 хвилинний тест з ходьби на більшу відстань та швидше [252].

Нами виконано аналіз основних законодавчих та нормативно-правових документів, які регламентують права, гарантії захищеності та забезпечення допоміжними засобами реабілітації (таб. 1.).



Таблиця 1

Перелік нормативних документів, які зазначають права, гарантії захищеності та забезпечення допоміжними засобами реабілітації (технічними та іншими засобами реабілітації) осіб з інвалідністю в Україні

№ п/п	Назва нормативного документа	№/дата документа	QR-код
1	2	3	4
1	Конвенція «Про права осіб з інвалідністю»	№ 995 від 13.12.2006 (зі змінами 2023 р.)	
2	Закон України «Про реабілітацію осіб з інвалідністю в Україні»	№2249-VIII від 19.12.2017	
3	Закон України «Про основи соціальної захищеності осіб з інвалідністю в Україні»	№875-XII (зі змінами 2024 р.)	

4	Закон України «Про статус ветеранів військової служби, ветеранів органів внутрішніх справ, ветеранів Національної поліції і деяких інших осіб та їх соціальний захист»	№203/98-ВР (зі змінами 31.03.20203 р.)	
5	Постанова КМУ «Про затвердження порядку забезпечення технічними та іншими засобами реабілітації осіб з інвалідністю, дітей з інвалідністю та інших окремих категорій населення і виплати грошової компенсації вартості за самостійно придбані технічні та інші засоби реабілітації»	№321 від 05.04.2012 (зі змінами 2023 р.)	
6	Постанова КМУ «Деякі питання протезування та ортезування виробами підвищеної функціональності за новітніми технологіями та технологіями виготовлення, які відсутні в Україні, та/або спеціальними виробами для занять спортом окремих категорій громадян, які втратили функціональні можливості кінцівки або кінцівок» (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 12 квітня 2022 р. № 454)	№518 від 01.10.2014 (зі змінами 2023р.)	
7	Наказ Міністерства соціальної політики України «Деякі питання забезпечення технічними та іншими засобами реабілітації осіб з інвалідністю, дітей з інвалідністю та інших окремих категорій населення»	№1138 від 10.08.2018	

8	Наказ Міністерства соціальної політики України «Про затвердження Методичних рекомендацій щодо формування та ведення електронного каталогу-класифікатора технічних та інших засобів реабілітації»	№1987 від 29.12.2018	
9	Спільний наказ Міністерства соціальної політики України та МОЗ «Про затвердження Переліку діагнозів відповідно до найменування технічних та інших засобів реабілітації згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»	№ 774/2691 від 20.11.2020 р.	
10	Наказ Міністерства соціальної політики України «Про затвердження Порядку призначення технічних засобів реабілітації відповідно до функціональних можливостей особи з інвалідністю, дитини з інвалідністю, учасника антитерористичної операції»	№134 від 17.03.2021 р.	
11	Наказ Міністерства соціальної політики України «Про затвердження Переліку технічних та інших засобів реабілітації для осіб з інвалідністю, дітей з інвалідністю та інших окремих категорій населення, за які виплачується грошова компенсація їх вартості»	№309 від 04.06.2021 р.	

12	Наказ Міністерства соціальної політики України «Про затвердження форм документів з обліку та забезпечення осіб з інвалідністю, дітей з інвалідністю та інших окремих категорій населення допоміжними засобами реабілітації (технічними та іншими засобами реабілітації)»	№195 від 06.07.2022 р.	
13	Розпорядження «Про схвалення Національної стратегії із створення безбар'єрного простору в Україні на період до 2030 року»	№ 366-р від 14.04.2021 р.	

У силу розвитку медицини та сучасних технологій на сьогоднішній день наші захисники та захисниці можуть розраховувати на якісне протезування втрачених кінцівок та повернення до активного життя. Це є яскравою відмінністю від можливостей ветеранів Другої світової війни, які могли в кращому випадку розраховувати на ампутацію без вторинних ускладнень.

Унаслідок АТО/ООС на сході України у 2014 році та повномасштабного вторгнення 2022 року наша держава почала розвиток протезної галузі: впровадження нових технологій, навчання спеціалістів (на даний момент є 21 фахівець зі сертифікатами міжнародного рівня) та надання якісних послуг з протезування військових.

Згідно з Постановою КМУ «Про затвердження порядку забезпечення технічними та іншими засобами реабілітації осіб з інвалідністю» №321 від 05.04.2012 (зі змінами 2023 р.) учасники бойових дій АТО/ООС, цивільні громадяни та особи на яких поширюється Закон України «Про статус ветеранів військової служби, ветеранів органів внутрішніх справ, ветеранів Національної поліції і деяких інших осіб та їх соціальний захист» №203/98-ВР від 31.03.2023

р. (зі змінами) можуть отримати безкоштовно протези (засоби технічної реабілітації) та курс відновлення, для повернення до самостійного існування без сторонньої підтримки та догляду [253].

У першу чергу засобами для реабілітації забезпечуються діти, потім військові, які приймали участь у бойових діях, а потім постраждалі та інші категорії осіб після визначених оперативних втручань.

На даний момент варіабельність ортопедичних протезних виробів розгортається в залежності від функціональних можливостей виробу та потреб майбутнього власника. Для цього в практиці застосовуються:

1. імпорتنі засоби:

- колінні вузли (поліцентричні, моноцентричні, що регулюються гідравлічними та електричними фазами опору/переносу);
- штучні стопи (безшарнірні);
- штучні кисті (системні - з керуванням за допомогою тяги, електричні/функціональні гачки);

2. вітчизняного виробництва:

- верхні кінцівки з мультизахватними кистями, ліктьовими вузлами;
- нижні кінцівки з колінними вузлами.

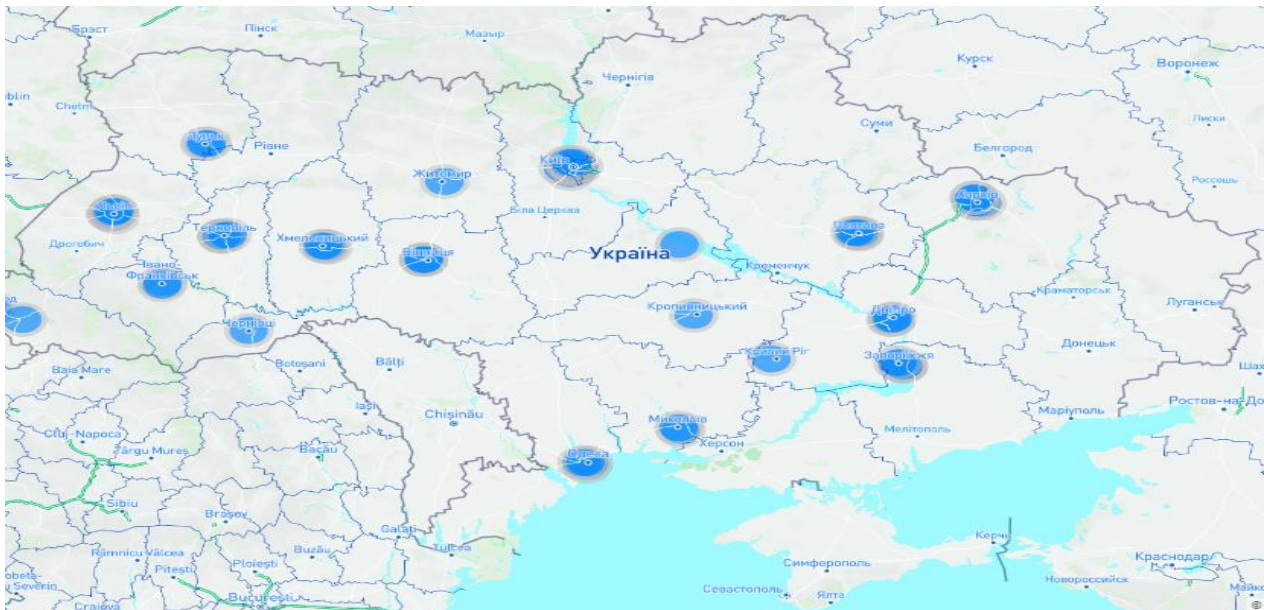
Допоміжними засобами реабілітації являються:

- протезно-ортопедичні вироби, що включає спеціальне взуття;
- доглядові спеціальні засоби для самообслуговування;
- пересувні засоби;
- засоби для власної рухомості, підйому, переміщення;
- оснащення та необхідні для потреб меблі;
- прилади та засоби, що забезпечують орієнтування, обмін інформації.

У протезній галузі України більшість товарів на ринку представлені від таких компаній: Otto Bock, Ossure, Fillauer. Станом на сьогодні більше 80 одиниць протезних виробництв працює на території держави. Найбільша частка

закладів розміщується у Київській, Львівській областях, що можна пояснити осередками проживання внутрішньопереміщених осіб (ВПО) та великою кількістю пацієнтів, які прибули сюди евакуаційними шляхами. Для наочного демонстрування представлена карта підприємств, що виготовляють допоміжні засоби для реабілітації (Рис.1) [254].

Рисунок 1 Підприємства, що виготовляють допоміжні засоби для реабілітації






Засіб для реабілітації та протез можна отримати безкоштовно завдяки виконанню наступних пунктів плану [255]:

Таблиця 2.

Що потрібно для отримання безкоштовного протезу?

№ п/п	Питання	Відповідь	QR-код
1	2	3	4
1.	Які документи потрібно підготувати для отримання безкоштовного протезу?	<p>Підготуйте заяву та наступний перелік документів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • паспорт; • ідентифікаційний код; • висновок від військово-лікарської/лікарсько-консультативної комісії; 	

Продовження таблиці 2

		<ul style="list-style-type: none"> • витяг з наказу від командира Вашої військової частини/ довідку про причини та умови травми від командира частини; • довідку з місця роботи/навчання/служби в оригіналі; • посвідчення, що затверджує Ваші права на пільги. 	
2	Куди відправляти?	Подайте заяву та пакет документів перерахованих вище до ЦНАП/ органу соціального захисту населення/ в електронний кабінет особи з інвалідністю	
3	Яке підприємство обрати?	Перегляньте інформацію щодо технічних засобів для реабілітації, підприємств, які їх надають завдяки проекту державної підтримки на сайті Міністерства соціальної політики або Фонду соціального захисту осіб з інвалідністю	
4	Як дізнатися про підтвердження рішення?	Очікуйте повідомлення про підтвердження рішення, сформоване направлення, що надійдуть електронно від Фонду соціального захисту осіб з інвалідністю	

5	Що робити з підтвердженою заявою?	Вам потрібно звернутися до обраного підприємства (протягом 2-х тижнів з моменту подачі заяви Ви маєте можливість змінити підприємство.
6	Коли розпочнеться виготовлення протезу?	Підбір необхідного протезу та формування Вашого замовлення буде почато після перевірки та підписанням анкети на підприємстві.
7	Як зрозуміти чи підходить Вам виріб?	Після виготовлення протезу Ви маєте можливість примірки засобу. Якщо все влаштовує — підписуєте повторно анкету та акт приймання та передачі робіт.
8	Що Ви матимете в кінці?	Ви отримуєте протез, настанову щодо експлуатації та гарантійний талон.
Додаткові питання:		
1	Скільки часу триває виготовлення протезу?	У залежності від рівня складнощів виробу на його виробництво йде від 3-х тижнів до 3-х місяців (всередньому 45 днів)
2	Яку суму покриває держава?	Сума відшкодування для військових втричі більша ніж для цивільних громадян (максимально два мільйони гривень). Гранична вартість протезу визначається державою за типом Вашого протезу.

3	Чи необхідно мати групу інвалідності, щоб отримати протез?	Постраждалими від війни, не треба чекати на підтвердження групи інвалідності.	
---	--	---	--

За даними анкетування проведеного центром Protez Hub (2023) на початку 2022 р. встановлено, що внаслідок відсутньої підготовки до протезування у 92% опитуваних виникли проблеми з підбором протезу та його подальшим використанням. Ситуація станом на середину 2023 змінилася у дещо кращу сторону адже відсоток осіб, що не проходили допротезну підготовку складав 27,8% [256].

Тому так важливо висвітлити основні етапи допротезної реабілітації пацієнта.

Згідно з рекомендаціями МОЗ реабілітація для подальшого протезування включає наступні етапи:

1. Одразу після операції з видалення кінцівки кукса та навколишні тканини мають виражений набряк, що є адекватною реакцією на втручання. Регулярна зміна асептичних пов'язок допомагає попередити ускладнення.

2. Після того як зійшов набряк проводиться компресійна терапія, дренаж лімфи. Завдяки цьому етапу покращується мікроциркуляція крові — це сприяє швидшому загоєнню, зменшуються больові відчуття — фантомні болі, що зменшує час пристосування до протеза.

3. По закінченню гострого періоду (зняття післяопераційних швів) необхідно проводити лікувальну гімнастику починаючи від 10 хв і збільшуючи до 25 хв по 5 разів на день, розтирати куксу рушником від краю кукси вести проксимально у напрямку тіла. Завдяки таким діям знижується гіперчутливість.

4. Для зменшення болю у тілі, яке довгий час перебуває без руху, виконується лімфодренажний масаж

5. Після зняття швів виконується вібраційний масаж кукси , щоб збільшити її стійкість як опори. Велику увагу потрібно приділити м'язам та суглобам , адже саме вони будуть допомагати відновлювати нормальні рухи. Масаж починають з 5 хв і поступово збільшують до 25 хв.

6. Для зменшення болю виконують точковий масаж великим чи вказівним пальцями від центру до периферії , переміщуючи точку з поступовим наростанням частоти та силу проти часової стрілки. Перші сеанси краще виконувати під наглядом лікаря.

Саме ці етапи дозволять підготувати куксу, зберегти чи відновити м'язову силу та покращити загальний стан [257].

План розвитку реабілітаційної допомоги передбачений Національною стратегією без бар'єрності згідно з розпорядженням № 366-р ще у 2021 р., що здійснюється за ініціативи Олени Зеленської. Він направлений на надання усім постраждалим від агресії рф можливостей повернення до життя, де кожна людина буде почуватися повноцінною.

Одним із сучасних центрів протезування та реабілітації на Львівщині є Superhumans Center відкритий у квітні 2023 року. Він побудований на основі шпиталю за ініціативи Ставніцера А., Грушка Ф., Рудневої О. та Зеленської О. Центр складається з двох блоків : 1-ший — лабораторія з виробництва протезів, 2-гий — центр реабілітації та ерготерапії. За словами CEO Superhumans Ольги Рудневої : “«Це не лікарня. Це центр повернення втрачених можливостей. Ми хочемо, щоб люди виходили звідти з показниками кращими, ніж у них були до отриманої травми». Мультидисциплінарною командою надається повний пакет реабілітаційної допомоги повністю безкоштовно завдяки фінансуванню від коштів благодійників та амбасадорів цього проєкту. Дизайн території та приміщень центру облаштований інклюзивно, що дозволяє пацієнтам вчитися і надалі вправно жити зі своїми новими кінцівками. Тому даний центр не одноразово називають місцем сили та відродження [258].

Висновки.

Війна — це завжди довга історія про важку боротьбу за незалежність. Платою за неї є життя та здоров'я наших військових та цивільних. Ми щиро віримо, що розбудова нашої країни розпочинається з відновлення кожної людини, адже це наш найбільший ресурс та багатство. Тому нам потрібно навчитися жити в новій реальності, тактовно ставитися до людей з протезованими кінцівками. Адже вони пройшли надзвичайні фізичні та психологічні випробування, аби прийняти та навчитися жити у справжньому “симбіозі” зі своїм новим тілом.

SECTION 7. OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.7.1

7.1 Comprehensive assessment of the psycho-emotional state of pregnant, taking into account the psychosomatic component

Maternal mental health receives much-deserved attention and has a huge impact on outcomes for both mother and child [259]. Although pregnancy is usually a time of joy and anticipation, many women experience a degree of anxiety, worry and fear about their own health and the health of their babies, as well as about the birth. Worries about social, financial, professional relationship issues can often increase stress levels, making pregnancy complications more likely [260].

As you know, pregnancy is a very complex and specific period in a woman's life. Accompanying changes are observed not only in biological/physiological terms, but also in her psychological and social functioning. Altered psychological functioning can occur from the very beginning to the end of pregnancy, including the postpartum period. During pregnancy, there are visible changes in the appearance of the body, as well as in femininity feelings and sexuality, role of a woman acquires new qualities [261].

Pregnancy is defined as a powerful stress factor that can seriously affect the mental status of a pregnant woman, the perinatal outcome, as well as the mental functioning of the newborn. An important role in overcoming stress during pregnancy is played by adequate relations between partners and the support of society [262].

Women are more vulnerable to anxiety disorders in the perinatal period. The presence of anxiety during pregnancy is associated with adverse consequences for both mothers and their children. The prevalence of pregnancy anxiety and generalized anxiety disorder varies considerably between studies [263, 264, 265]. Thus, up to 25% of women experience high anxiety or depression during pregnancy, levels of both anxiety and depression are higher during pregnancy compared to postpartum [266]. Antenatal anxiety is defined as excessive worries, anxieties, and fears about pregnancy, childbirth, the health of the infant, and future parenting roles. Anxiety during pregnancy, not general anxiety, predicts birth outcome and neuroendocrine changes during pregnancy [267,

268]. Pregnancy implies the end of a woman's existence as an independent individual unit and the beginning of an irreversible mother-child relationship. Which, as a result, creates more anxiety [269].

It is important to note that perinatal maternal stress can lead to various complications, which can have far-reaching consequences for the somatic and mental functioning of the newborn [261]. Up to 20% of pregnant women experience perinatal stress and depression [270]. Women experience perinatal anxiety and stress due to inadequate social support, unrealistic social norms and expectations, and health-related problems. Therefore, the support of medical workers, the mat of which is the support of women's mental health (through appropriate training) is important. Expanding women's social support networks and providing clear, consistent information are essential to support women and minimize perinatal anxiety and stress [271, 272]. Social support during pregnancy can reduce emotional and physical stress, improving the well-being of mother and child. Therefore, understanding women's lived experiences and perceptions of social support during pregnancy is imperative to better support women [273]. Such support refers to emotional and informational support, as well as material assistance from family, friends and community. Pregnant women who lack social support are more likely to experience anxiety symptoms. Social support can help alleviate stress, provide emotional comfort and offer effective coping strategies, thereby reducing the risk of antenatal anxiety [274].

Modern living conditions in Ukraine necessitate the implementation of measures aimed at maximally preserving the nation's health and increasing the birth rate. However, the problem of reducing obstetric and perinatal complications remains more relevant than ever, which is related to the unfavorable demographic situation in Ukraine in conditions of a high level of psycho-emotional stress of the population in modern conditions.

The purpose of the work: to give a comprehensive assessment of the psycho-emotional state of pregnant women in the II and III trimesters (screening), taking into account the psychosomatic component.

A comprehensive assessment of the psycho-emotional state of pregnant women was carried out, with the determination of individual psychological properties and the emotional and volitional sphere of women, their attitude to pregnancy, the future child and motherhood (I stage of the study). A prospective cohort study was conducted in 512 pregnant women in the II and III trimesters (screening). The initial clinical interview and the set of conducted psychodiagnostic methods are aimed at determining the constitutional, individual and personal features of pregnant women, and the role of the psychosomatic component was also taken into account.

The study of the psychological state of pregnant women was conducted both on paper media and with the use of the diagnostic complex «ReoCom» Stress in the mode «Classic test» («XAI-MEDIKA», Kharkiv). The set of psychodiagnostic methods included: the personal questionnaire of the Bekhter Institute («PQBI»); scale of personal and situational anxiety of Spielberger – Hanin; questionnaire EPQ H.J. Eysenck; method of diagnosing temperament (Ya. Strelyau); method of differential diagnosis of depressive state (W. Zung); Perceived Stress Scale (PSS); marital satisfaction questionnaire [275, 276].

The research results were processed using the statistical package of the license program "STATISTICA" and "Microsoft Excel 2010". Indicator data were processed and calculated using parametric and non-parametric methods of variational statistics. The procedure of univariate variance analysis was used. The study of the degree of expressiveness of the relationship between quantitative independent features was carried out using the Spearman rank correlation coefficient (ρ). For all types of analysis, differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Research results

The purpose of the multi-vector psychodiagnostic examination was to analyze the factors that induce an abnormally high, relative to the general contingent of pregnant women, level of anxiety due to the presence of extraneous factors. Therefore, an examination protocol was proposed, which had a multi-vector structure: a contrasomatogenic vector, which provided for the exclusion of somatopsychic conditions presenting anxiety, as one of the manifestations of a pathological

psychological reaction to extragenital pathology (EGP) in the structure of the internal picture of the disease; the counterpsychogenic vector, which provided for the exclusion of psychopathological conditions that have an anxious arrangement (anxiety-depressive disorders, states of mental maladjustment, abnormal personality characteristics) and potentiate psychogenic anxiety, dissociative disorders associated with mental trauma; counterstressogenic vector, which involved the exclusion of pathopsychological states that induce anxiety as a physiological response to acute stress caused by objective causes, or the tendency to present hyperreactive states of anxiety under the influence of routine stressors.

According to the results of the multi-vector psychodiagnostic examination, it was established that 40 pregnant women with EGP had a disharmonious type of attitude towards the somatic disease. Taking into account that this contingent of women was dominated by pathological reactions in connection with EGP, which would replace any phenomena arising as part of the response to the peculiarities of the gestational process, they were excluded from the study. Further, the psycho-emotional state of pregnant women was assessed in 472 women. In 7.4% of pregnant women, depression of a situational or neurotic origin was found, which does not require the introduction of specialized medical measures. A high level of experiencing stress occurred only in 1.8% of pregnant women, which indicates a small percentage of pregnant women in the study group who are prone to hyperreactive states under the influence of routine stress factors. Thus, it was established that the level of experiencing stress and depression is not related to the presence of EGP and cannot act as a factor in the aberration of the level of anxiety at the stage of its diagnosis and correction.

The results of the assessment of personal anxiety (PA), which indicate anxiety as a personality trait, made it possible to establish that in 97.2% of pregnant women, its level exceeds the limits of low indicators. A rather small percentage of pregnant women (2.8%) had a low (30 points and below) PA level.

Assessment of situational anxiety (SA) made it possible to establish that its level was low (30 points and below) in 25.2% of pregnant women. Among pregnant women, persons with an average (from 31 to 45 points) level of SA (63.4%) prevailed. High

values (45 points and above) when assessing SA were established in 54 pregnant women (11.4%).

Analysis of anxiety according to the scale «neuroticism – emotional stability» allows to establish individual retention of subclinical levels of anxiety under routine stress. Evaluation of such parameters is possible thanks to the EPQ H.J. questionnaire. Eysenck. According to this method, 392 pregnant women were tested. According to the neuroticism scale, it was established that 46.4% of pregnant women were emotionally unstable. When assessing the types of temperament, the correspondence to sanguine met with the highest frequency and was established in 139 examined pregnant women, which was 35.5%. Choleric temperament was found in 24% of pregnant women, melancholic in 22.5%, phlegmatic in 18.1%.

The questionnaire of Ya. Strelyau was used in 402 pregnant women. When assessing the ratio of excitation and inhibition processes in 51.5% of pregnant women, the indicators indicated their balance, in 29.1% - an imbalance of psychological activity in the direction of excitement, and in 19.4% of pregnant women, on the contrary, - an imbalance of psychological activity in the direction braking. On the basis of the correlation analysis, the interdependence of the indicators of the strength of the excitation processes and the mobility of the nervous processes was established, which was confirmed by the presence of a positive relationship ($r = +0.612$, $p < 0.05$).

The basis of satisfaction questionnaire is based on the idea of marriage as a fairly stable emotional phenomenon, which was important in the context of this study. The assessment of the nature of marital relations made it possible to establish that 90% of women are satisfied with marriage. In 4.8% of cases, transitional indicators were important. According to the results of the survey, 5.2% of pregnant women should be classified as dysfunctional families. Such results indicate that the vast majority of pregnant women are satisfied with their marriage and rate their family as prosperous.

Conclusions

According to the results of the multi-vector psychodiagnostic examination, it was established that 40 pregnant women with EGP had a disharmonious type of attitude towards the somatic disease. In 7.4% of pregnant women, depression of a situational or

neurotic origin was found, which does not require the introduction of specialized medical measures. A high level of experiencing stress occurred only in 1.8% of pregnant women and indicates a small percentage of pregnant women in the study group who tend to develop hyperreactive states under the influence of routine stress factors.

Thus, the level of experiencing stress and depression is not related to the presence of EGP and cannot be a factor in the aberration of the level of anxiety at the stage of its diagnosis and correction.

The results of the PA assessment, which indicate anxiety as a personality trait, made it possible to establish that in 97.2% of pregnant women, its level exceeds the limits of low indicators. A rather small percentage of pregnant women (2.8%) had a low (30 points and below) PA level. The assessment of SA allowed to establish that 119 (25.2%) pregnant women had a low level (30 points and below). Among pregnant women, persons with an average (from 31 to 45 points) level of SA (63.4%) prevailed. High values (45 points and above) of SA were established in 54 pregnant women (11.4%).

According to the «neuroticism» scale, it was established that 46.4% of pregnant women were emotionally unstable. When assessing the types of temperament, the correspondence to sanguine met with the highest frequency and was established in 139 examined pregnant women, which was 35.5%. Choleric temperament was established in 24% of pregnant women, melancholic in 22.5% and phlegmatic in 18.1%.

When assessing the ratio of excitation and inhibition processes, it was found that: in 51.5% of pregnant women, the indicators indicated their balance, in 29.1% - an imbalance of psychological activity in the direction of excitement, and in 19.4% of pregnant women, on the contrary, evidence of an imbalance of psychological activity in the direction braking.

The assessment of the nature of marital relations made it possible to establish that 90% of women are satisfied with marriage. In 4.8% of cases, transitional indicators were important. According to the results of the survey, 5.2% of pregnant women should be classified as dysfunctional families. Such results indicate that the vast majority of pregnant women are satisfied with their marriage and consider their family prosperous.

SECTION 8. ONCOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.8.1

8.1 Immune-related toxicity of checkpoint inhibitors

In 2018, scientists James Allison and Tasuku Honjo won the Nobel Prize in Medicine [277]. This event confirmed the beginning of the heyday of immunotherapy in oncology. Until now, the standard methods of treatment for malignant neoplasms were surgery, chemotherapy, and radiation therapy. However, in the last decade, monoclonal antibodies capable of inhibiting the pathological pathways of programmed cell death (PD-1/PD-L1) and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) have gained significant importance. It is believed that immune checkpoint inhibitors can provide a long relapse-free period even when the tumor resists other treatment methods [278].

Immunotherapy of advanced stages of oncological diseases is of particular importance. This treatment method significantly improves patients' overall survival [279]. However, regardless of the initial response, some patients experience disease relapse and resistance to immune checkpoint inhibitors [280]. In some cases, patients are generally insensitive to immunotherapy, even at the beginning of treatment [281]. In the USA, 43.63% of patients with advanced stages of cancer receive therapy with immune checkpoint inhibitors, but only 12.46% are sensitive to monoclonal antibodies [282].

Melanoma is one of the malignant neoplasms for which immunotherapy is used most often. Many studies have been conducted to establish the effectiveness of monotherapy with monoclonal antibodies (CTLA-4 blockers) [283] and a combination of two drugs (CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockers) [284]. As a result of the completion of the CheckMate-067 clinical trial with a follow-up period of patients for four years, it was concluded that the overall survival in the group of the combination of nivolumab and ipilimumab is higher compared to nivolumab or ipilimumab in monotherapy (53%, 46%, and 30%, respectively). A complete response after treatment with CTLA-4 and

PD-1/PD-L1 blockers was registered in 21% of people. In patients receiving only PD-1 or CTLA-4 blockers, a complete response was registered in 18% and 5%, respectively [285]. Therefore, different groups of immune checkpoint inhibitor drugs can potentiate each other and have a more powerful effect on T-lymphocytes. As a result, the patient should receive more benefit from immunotherapy [286].

Lung cancer has always been considered another promising area of research into the effectiveness of immunotherapy. Hellmann et al. [287] investigated that the rates of recurrence-free survival in patients with non-small cell lung cancer were 42.6% (for the nivolumab and ipilimumab group) and 13.2% (for the chemotherapy group). The advantage of immunotherapy over cytotoxic therapy was considered undeniable. Modern views of scientists are more restrained. For example, Ferrara et al. [288] evaluated the effectiveness of monotherapy and combination therapy with immune checkpoint inhibitors compared to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. The researchers concluded that mono- and combined immunotherapy improved relapse-free and overall survival only in PD-L1 $\geq 50\%$. The risk of side effects for both groups is practically the same.

Currently, immunotherapy is being used to treat almost all malignant neoplasms. Many clinical trials are ongoing to establish the safety and efficacy of new immune checkpoint inhibitors. Although all patients have the same inclusion criteria, some do not benefit from immunotherapy. Others can be treated for a long time and achieve a complete response to treatment. Prognostic factors on which the success of therapy depends remain unknown.

Mechanism of action of CTLA-4 and PD-1/PD-L1 pathological pathways

The immune system must protect a person from the action of various pathogens and atypical cells. T-lymphocytes play the primary role in this process. T-cell depletion is associated with poor patient survival and poor prognosis. According to Ma et al. [289], intratumoral T cells, which are dysfunctional, are induced by suppressive signals in the tumor microenvironment. Low levels of cytokines (for example, IFN- γ) and high levels of expression of the inhibitory receptors PD-1 and CTLA-4 indicate T-lymphocyte depletion. Suppressive pathological pathways block the production of

effector cytokines GZMA (cytotoxic lymphocyte granzyme A), GZMB (cytotoxic lymphocyte granzyme B), and PRF1 (perforin 1).

Although PD-1 and CTLA-4 have the same suppressive effect on T lymphocytes, there are differences in the site and time of action. The signaling mechanism of CTLA-4 acts mainly at the lymph node level and the early stage of the immune response. PD-1 suppresses T cells located in the paratumor and peripheral tissues. It happens later. In addition, PD-1 is expressed on B-lymphocytes, T-lymphocytes, and myeloid cells, while CTLA-4 is restricted to T cells only. Therefore, CTLA-4 works at the initial stages of T-lymphocyte activation in lymph nodes, and PD-1 joins during the effector phase and acts mainly in peripheral tissues [290].

The secret of the high efficiency of combined therapy with immune checkpoint inhibitors lies in the simultaneous effect on PD-1 and CTLA-4 receptors on exhausted CD8⁺ T-lymphocytes in different places and at different time intervals. Blocking PD-1 (or its ligand PD-L1) and CTLA-4 leads to restoring normal T-cell function. This is probably what provides an impressive therapeutic effect in patients with breast cancer [291], glioblastoma [292], and many other malignant neoplasms.

It reduces immunosuppression caused by regulatory T-lymphocytes (Treg). A blockade of the pathological PD-1 pathway is required to activate quiescent T cells. A combined effect of PD-1 and CTLA-4 results in an improved antitumor immune response.

CTLA-4 is always localized on Treg, but there is a mechanism for stimulating the appearance of these receptors. It consists of transmitting pathological signals of CD28 and T-cell receptor (TCR) and activating T cells. The CD28 and CTLA-4 receptors on the surface of T cells share two common ligands with the CD86 and CD80 receptors on the surface of antigen-presenting cells (APCs). However, CTLA-4 is more likely to interact with CD80 [293].

T lymphocytes express deficient amounts of CTLA-4. An increase in the degree of expression is observed only after the activation of T cells. After the interaction of CTLA-4 with CD86 or CD80, the signal transmission between APC and T-lymphocyte is blocked. As a result, the regulation of immune reactions is reduced, and atypical cells

can avoid the immune response. When the level of expression of CTLA-4 is significant, and its signals exceed those of CD28, the T-lymphocyte may become wholly inactive and undergo apoptosis [294]. CTLA-4 blockers disrupt the system of inhibitory signals that the T cell undergoes. After that, the activation of the immune response is observed. Figure 1 schematically shows the mechanism of action of CTLA-4 blockers.

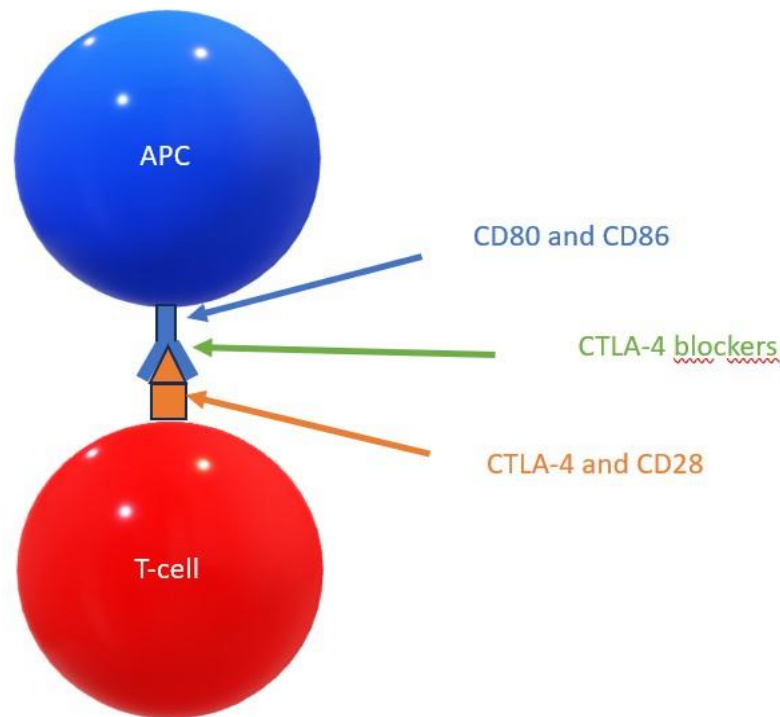


Figure 1. Mechanism of action of CTLA-4 blockers

Programmed cell death protein-1 (PD-1) is expressed much more frequently than CTLA-4. Unlike CTLA-4, this coinhibitory molecule can be detected on the surface of T-lymphocytes, B-lymphocytes, and natural killer (NK) cells. PD-1 can act 6-12 hours, while CTLA-4 is only 1 hour [295]. A variant of PD-1 is its ligand, PD-L1, which is found on the surface of tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL). Acting together, PD-1/PD-L1 creates the conditions for T-lymphocyte suppression and ensures tumor immune response evasion. Atypical cells can accumulate genetic mutations and use different mechanisms to control immunoediting. Their work is normalized by

blocking T-lymphocyte inhibitory signals, and activated antitumor immunity is achieved [296]. Figure 2 graphically depicts the mechanism of action of PD-1 and PD-L1 blockers.

CTLA-4 and PD-1 are the most extensively studied immune checkpoints. However, many others are under development: PD-L2 [297], VISTA [298], LAG3 [299], Siglec-15 [300], TIM3 [301] and others. All of them can be used for immunotherapy of malignant neoplasms.

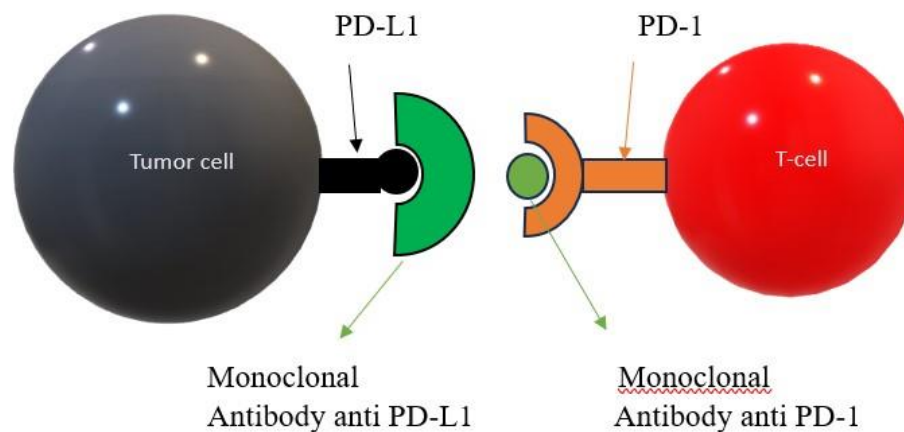


Figure 2. Mechanism of action of PD-1/PD-L1 blockers

The CTLA-4 and PD-1 signaling pathways protect healthy body cells from an excessive immune response. To distinguish between healthy and cancerous cells, particular protein molecules are located on the surface of T-lymphocytes. PD-1, mainly expressed in T-lymphocytes, looks for the PD-L1 protein in other cells and determines their health. Signaling from PD-L1 to PD-1, the atypical cell can pass itself off as expected and escape the immune response.

Immune checkpoint inhibitors block CTLA-4 and PD-1 and improve the immune response. Drugs such as nivolumab and pembrolizumab block PD-1 receptors and disrupt PD-L1 signaling. After that, malignant cells become defenseless against T-cells.

Unlike PD-1 blockers, CTLA-4 immune checkpoint inhibitors can rewire CTLA-4 receptors to enhance the anticancer immune response. In any case, the essence of the action of all immune checkpoint inhibitors is to block the "off" signal, which ensures the destruction of tumor cells by T cells [302].

Immunotherapy can be combined with chemotherapy and radiation therapy [303]. At the current stage, immune checkpoint inhibitors are used to treat cancer of the esophagus [304], breast [305], colon [306], pancreas [307], kidney [308], liver [309], lymphoma [310], stomach [311], ovaries [312], cervix [313], lungs [314] and many other malignant neoplasms.

Immune-dependent adverse events associated with the use of immune checkpoint inhibitors

The best-known drugs capable of blocking CTLA-4 and PD-1/PD-L1 receptors include pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab, atezolizumab, cemiplimumab, dostarlimab, tremilimumab, and ipilimumab. By inhibiting down-regulated signaling pathways, they improve the immune response and activate antitumor immunity. Table 1 presents drugs according to the mechanism of action. In addition, the main localizations of malignant neoplasms for the treatment of which they are used and officially approved by the FDA (US Food and Drug Administration) are indicated.

Each of these drugs can cause immune-related adverse events (irAEs). This is due to their specific mechanism of action. For an oncologist, it is essential to detect side effects in time because such patients require the appointment of concomitant therapy, withdrawal of the drug, or targeted monitoring.

The CTCAE v5.0 classification (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5) is used to assess the severity of irAEs, according to which all conditions are divided into five degrees of severity based on symptoms, signs, or laboratory findings [348]. Usually, patients with the first degree of adverse events have light symptoms or asymptomatic conditions, so they do not need to be prescribed drug therapy. Minimal, non-invasive interventions are necessary to manage conditions of the second degree of severity. Patients with the third degree of severity require

hospitalization, and patients with the fourth degree require urgent treatment to avoid severe complications and fatal consequences. According to the CTCAE v5.0 system, the fifth degree of severity means the patient's death. To control irAEs, it may be necessary to temporarily or permanently withdraw the immunotherapy drug, prescribe high doses of steroid hormones, and hospitalize the patient.

Table 1.

List of checkpoint inhibitors according to the mechanism of action.

Mechanism of action	The name of the immunotherapeutic drug	Indications
1	2	3
Monoclonal antibodies (ATs) anti-PD-1	Pembrolizumab	Lung cancer [315] Melanoma [316] Esophageal cancer [317] Stomach cancer [318] Head and neck squamous cell carcinoma [319] Endometrial cancer [320] Hepatocellular carcinoma [321] Merkel cell carcinoma [322] Urothelial carcinoma [323] Renal cell carcinoma [324] Classic variant of Hodgkin's lymphoma [325]
Monoclonal ATs anti-PD-1	Nivolumab	Lung cancer [326] Melanoma [327] Urothelial carcinoma [328] Renal cell carcinoma [329] Head and neck squamous cell carcinoma [330] Classic variant of Hodgkin's lymphoma [331]
Monoclonal ATs anti-PD-1	Cemiplimumab	Lung cancer Skin cancer
Monoclonal ATs anti-PD-1	Dostarlimab	Endometrial cancer

Continuation of Table 1.

Mechanism of action	The name of the immunotherapeutic drug	Indications
1	2	3
Monoclonal ATs anti-PD-L1	Atezolizumab	Lung cancer [332] Breast cancer [333] Urothelial carcinoma [334]
Monoclonal ATs anti PD-L1	Durvalumab	Lung cancer [335] Urothelial carcinoma [336]
Monoclonal ATs anti-PD-L1	Avelumab	Urothelial carcinoma [337] Merkel cell carcinoma [338] Renal cell carcinoma [339]
Monoclonal ATs anti-CTLA-4	Ipilimumab	Lung cancer [340] Melanoma [341] Prostate cancer [342] Ovarian cancer [343] Colorectal cancer [344] Renal cell carcinoma [345]
Monoclonal ATs anti-CTLA-4	Tremilimumab	Lung cancer [346] Hepatocellular carcinoma [347]

During treatment with immune checkpoint inhibitors, there is always a risk of irAEs from the gastrointestinal tract, liver, skin, and endocrine organs. Nausea, diarrhea, itching and rash on the skin, and thyroiditis are sometimes observed in patients taking monoclonal anti-PD-1 ATs. For CTLA-4 blockers, complications from the colon and pituitary gland are more characteristic. irAEs can occur during treatment and even after its completion. Usually, 3-6 months pass from the start of immunotherapy [349]. Table 2 contains a list of organs and systems and adverse events associated with their toxicity.

Table 2. Adverse events associated with toxicity of immune checkpoint inhibitors

Organ or organ system	Immune-related adverse events
1	2
Systemic adverse events [350]	Fever General weakness Allergic reactions of various degrees
Gastrointestinal tract [351]	Gastritis Colitis
Skin [352]	Itching Acne-like rash Eczema Bullous dermatoses Psoriasis Lichenoid reactions Vitiligo Stevens-Johnson syndrome
Respiratory system [353]	Pneumonitis Sarcoid-like granulomatous reactions Pulmonary sarcoidosis
Hepato-biliary system [354]	Hepatitis
Nervous system [355]	Neuropathy Guillain-Barre syndrome Myelopathy Encephalitis Myasthenia Meningitis
Urinary system [356]	Acute kidney injury Immune-dependent kidney disease
Endocrine system [357]	Hypothyroidism Hyperthyroidism Thyroiditis Adrenal insufficiency Diabetes Hypophysitis

Continuation of Table 2.

Organ or organ system	Immune-related adverse events
1	2
Ocular [358]	Idiopathic inflammation of the orbit Blepharitis Uveitis Choroidal neovascularization Peripheral ulcerative keratitis Swelling of the optic nerve Vogt-Koyanagi-Harada syndrome Episcleritis
Cardiovascular system [359]	Pericarditis Myocarditis Cardiofibrosis Cardiomyopathy Arrhythmias
Blood [360]	Neutropenia Aplastic anemia Immune thrombocytopenic purpura Autoimmune hemolytic anemia Cryoglobulinemia Acquired hemophilia A
Musculoskeletal system [361]	Arthralgia Myopathy Vasculitis Spondyloarthropathy Polymyalgia rheumatica Sikka syndrome

According to the meta-analysis conducted by Wang et al. [362], immune-related side effects occurred in 27% of patients receiving PD-1/PD-L1 blockers. 6.1% of patients developed grade 3 or 4 irAEs, and 0.17% died as a result of immunotherapy complications.

Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors is one of the most common. In most cases, it is associated with using monoclonal antibodies to CTLA-4. Thus, 40% of cases of immune-dependent adverse events are associated with damage to the stomach and/or intestines after taking CTLA-4 blockers. The combination of CTLA-4 and PD-1/PD-L1 are less toxic. Only 10% of patients develop immune-related damage to the gastrointestinal tract [363].

Immunotherapy can lead to toxic effects on any part of the digestive tract. However, CTLA-4 blockers significantly more often provoke the development of inflammation in the lower parts. Approximately every third patient has colitis. PD-1/PD-L1 blockers are safer and cause mild inflammation of the oral mucosa, esophagus, stomach, and duodenum [364].

Clinical symptoms that indicate gastrointestinal toxicity of the immunotherapy are enterocolitis. Diarrhea and abdominal pain are reported by 45% of patients taking CTLA-4 monoclonal antibodies. Less common symptoms include mucus in the stool and fever.

When the upper parts of the digestive tract are affected, the patient may lose appetite and experience nausea and abdominal pain. Sometimes, these symptoms are accompanied by vomiting. Very rarely, life-threatening conditions are observed: bleeding, dehydration, sepsis, and perforation of the stomach or intestines. Symptoms of immune toxicities usually appear 6-9 weeks after the start of treatment, that is, after receiving 2-3 doses of the drug. However, there are cases of "delayed" toxicity, where symptoms appear several months after the end of treatment [365].

The primary method for identifying changes in the mucous membrane of the gastrointestinal tract (inflammation, ulcers, erythema) is endoscopic. It is essential that a biopsy can be performed and the tissue examined during the endoscopic examination. Eosinophilic intraepithelial infiltrates, invasion of crypts, and accumulation of lymphocytes and neutrophils evidence the presence of immune-dependent inflammation. Computed tomography (CT) can be an alternative but less effective method of investigation. In some cases, CT changes precede clinical symptoms of colitis [366].

Differential diagnosis is carried out with infectious enterocolitis, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, pseudomembranous colitis, and drug-induced gastritis.

Patients with mild gastrointestinal toxicity do not need to stop immunotherapy. Symptomatic treatment is recommended. In the case of a more severe course, inhibitors of immune checkpoints are temporarily canceled, and steroids are prescribed. In case of ineffectiveness of steroids, infliximab or vedolizumab is used. If the damage to the digestive tract corresponds to the 4th degree of severity, the treatment is canceled permanently.

The respiratory system, particularly the lungs, is often under immune attack. Pneumonitis is registered in 3-6% of patients. Monoclonal ATs against CTLA-4 are less toxic to the lungs and cause inflammation in only about 1% of patients. PD-1/PD-L1 blockers affect the respiratory system in 1-5% of cases. Combined therapy with both groups of drugs increases lung toxicity, so every tenth patient develops pneumonitis [367].

Pneumonitis can be asymptomatic or have symptoms corresponding to mild, moderate, or severe severity. Fever, dry cough, shortness of breath, chest pain, and lung infiltrates are most often observed during CT, MRI, and X-ray imaging. Pneumonitis can develop at different times, but on average, a patient receives immunotherapy for 2-3 months before the first signs of toxicity appear. In the case of combined therapy, symptoms may appear earlier.

CT scan is the most appropriate method for diagnosing immune-dependent pneumonitis. Usually, radiologists describe lung infiltrates (mainly in the lower parts) as "ground-glass opacity." Additional examination methods can be bronchoscopy and spirometry. In the diagnosis process, it is necessary to rule out the infectious nature of the disease.

Pneumonitis should be differentiated from a sarcoid-like reaction. X-ray changes in the form of foci in the upper lobes of the lungs with symmetrical mediastinal lymphadenopathy are found in 5-7% of patients with melanoma after taking ipilimumab.

Another condition similar to immune-related pneumonitis is radiation pneumonitis. Such patients always have a history of radiation therapy [368].

Treatment depends on the severity of pneumonitis. In the case of the first grade without pronounced clinical symptoms, dynamic observation of the patient and repeated CT after one month is required [369]. At the appearance of clinical symptoms and the development of pulmonary toxicity in the 2nd grade, it is necessary to cancel immunotherapy and prescribe steroid hormones temporarily. Immune checkpoint inhibitors are permanently discontinued if pneumonitis is grade 3 or 4. High doses of steroids are prescribed for treatment, and in case of their ineffectiveness - immunosuppressants infliximab, tocilizumab, intravenous immunoglobulin, and hospitalization in the intensive care unit [370].

The liver is an organ of the hepatobiliary system that is also a frequent target for autoantibodies. The toxicity of immune checkpoint inhibitors increases when they are combined. In this case, immune-related hepatitis develops in about 30% of cases. With monotherapy with monoclonal ATs against CTLA-4, the rate is two times lower and is 15%.

Laboratory indicators indicate the onset of immune-dependent hepatitis: an increase in total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST). At the same time, the beginning of the disease is mostly asymptomatic. In more severe cases, the patient complains of right abdominal pain, fever, nausea, vomiting, general weakness, and jaundice. The timing of the onset of hepatitis can be different, but most often, it happens 3-14 weeks after the start of treatment with immunotherapy [371].

The following methods are used to diagnose immune-dependent hepatitis: laboratory, ultrasound, CT, MRI, endoscopic ultrasound, and cholangiopancreatography. The disease is often associated with ascites and lymphadenopathy [372].

Differential diagnosis should be carried out with viral and alcoholic hepatitis and idiopathic autoimmune hepatitis. Treatment is similar to other irAEs. It consists of

determining the severity of hepatitis and prescribing steroid therapy or mycophenolate mofetil. Treatment with immunotherapy is canceled temporarily or permanently.

Compared to other gastrointestinal tract organs, immune checkpoint inhibitors are much less likely to affect the pancreas. The endocrine and exocrine function of the pancreas can be disturbed [373]. The combination of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 resulted in pancreatitis in 14% of patients, whereas monotherapy with CTLA-4 blockers resulted in less than 5% of patients. The adverse event develops in the 9th to 20th week of treatment with inhibitors of immune checkpoints and is accompanied by an increase in the level of lipase and amylase in the blood.

Clinical symptoms are initially not pronounced, and there are no signs of acute pancreatitis. In favor of inflammation of the gland, laboratory indicators testify. Later, a wide range of symptoms appears: weight loss, general weakness, diarrhea, and a transient increase in blood amylase and lipase. Signs of diabetes and digestive enzyme deficiency may be observed [374].

Diagnosis of immune-dependent inflammation of the pancreas is difficult since the symptoms are similar to traditional acute pancreatitis. Ultrasound, CT, MRI, and PET-CT (positron emission tomography) are used to confirm the diagnosis. In favor of irAE, immunotherapy in the anamnesis, pain in the epigastrium, blood lipase levels more than three times higher than usual, specific results of imaging methods of research (gland lesions of the type of interstitial edematous pancreatitis) are evidenced. Sometimes, inhibitors of immune checkpoints can lead to chronic pancreatitis and atrophy of the pancreatic parenchyma. As a result, such patients develop diabetes.

Differential diagnosis of immune-dependent pancreatitis is carried out with autoimmune pancreatitis associated with immunoglobulin G4. The difference lies in the acute onset of autoimmune pancreatitis and the typical gland appearance during ultrasound and CT. The pancreas resembles a "sausage" without normal fat lobes [375].

Treatment of immune-dependent pancreatitis consists of prescribing steroids and temporary or complete withdrawal of immunotherapy.

Kidneys are rarely pathologically affected by immune checkpoint inhibitors. irAEs develop in about 5% of patients receiving combination therapy and in less than

1% after monotherapy. It takes some time (usually 3-6 months) to develop symptoms of nephrotoxicity.

The onset of the disease is acute. Signs of acute renal failure appear immediately. In some cases, renal tubular acidosis or nephrotic syndrome without renal failure is observed. Increased creatinine levels in the blood are the main sign of kidney damage.

Immune-related nephrotoxicity should be differentiated from other diseases that are accompanied by acute renal failure and occur due to a decrease in renal blood flow, obstruction of the urinary tract, or direct kidney injury.

Steroids are prescribed for the treatment of immune-related nephritis. If the creatinine level is over three times higher than usual, immunotherapy is canceled forever. The patient may require hospitalization and hemodialysis [376].

Immune-related lesions of the nervous system are difficult for clinical diagnosis. The frequency of neurological irAEs during monotherapy with PD-1 blockers is about 6%, with CTLA-4 blockers - 4%. The combination of immunotherapy drugs leads to neurological toxicity in 12% of patients [377].

Immune checkpoint inhibitors can cause toxic injury to both the peripheral and central nervous systems. Severe neurological damage occurs in less than 1% of cases but can lead to severe disorders and even death of patients.

General signs of neurotoxicity include weakness, fatigue, dizziness, and headache. Sometimes, patients have symptoms of myasthenia gravis, transverse myelitis, and Guillain-Barré syndrome. Aseptic encephalitis and meningitis are life-threatening conditions. They are rare.

Most often, on the background of taking immunotherapy, there is damage to the peripheral nervous system in the form of peripheral neuropathies, radiculitis, and, less often, Guillain-Barré syndrome. It takes about six weeks for clinical symptoms to appear. However, sometimes, the drug's neurotoxicity manifests itself several months after starting therapy with immune checkpoint inhibitors.

Differential diagnosis of immune-related toxicity to the nervous system is carried out with toxic, metabolic, and autoimmune disorders. It is necessary to exclude

the metastatic process and the presence of a malignant tumor of the central nervous system.

Treatment of immune-dependent neurotoxicity consists of prescribing steroids with temporary or permanent withdrawal of immunotherapy. Guillain–Barré syndrome management may require plasmapheresis and intravenous immunoglobulin [378].

Immune-dependent lesions of *endocrine organs* occur in 40% of patients treated with immune checkpoint inhibitors [379]. Scientists found that the frequency of registration of any degree of severity of hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis and adrenal insufficiency is 8.26, 5.48, 22.03 and 3.87%, respectively. At the same time, the immunotherapy drugs of different groups (CTLA-4 or PD-1 blockers) and the localization of the primary tumor were not considered [380].

If we list the endocrine organs in ascending order, then inhibitors of immune control points most rarely affect the beta cells of the pancreatic islets, followed by the adrenal glands, pituitary gland, and thyroid gland [381]. The degree of severity of endocrinopathies can be different. Monoclonal antibodies rarely lead to severe consequences but can worsen patients' quality of life. Sometimes, organ changes are irreversible and end in permanent dysfunction and hormonal imbalance. Most pathological conditions can be successfully treated if diagnosed in time. However, it is challenging to detect endocrinopathy clinically since the symptoms are non-specific and similar to the manifestations of the underlying disease (fatigue, general weakness). Regular monitoring of blood hormone levels is necessary for timely diagnosis.

The *thyroid gland* is susceptible to the toxic effects of immune checkpoint inhibitors, especially combined immunotherapy with PD-1/CTLA-4 blockers. Complications develop in every fifth patient. In the case of anti-PD1/anti PD-L1 monotherapy, in every tenth person, and in the case of treatment with CTLA4 blockers, in every twentieth person,

Immune-dependent damage to the thyroid gland can manifest as hypothyroidism or hyperthyroidism. The average time before the appearance of pathological abnormalities in laboratory blood tests is six weeks.

For the most part, hyperthyroidism and hypothyroidism of the first grade of severity are asymptomatic. Later, with insufficient thyroid hormones, patients complain of fatigue, sweating, weight gain, depression, and constipation. An increased heartbeat, hand tremors, general excitement, and insomnia manifest hyperthyroidism. Thyroid crises are sporadic [382].

A laboratory method is used for early diagnosis of abnormalities in the work of the thyroid gland. For this, the levels of thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), thyroid-stimulating hormone (TSH), as well as antithyroid antibodies to thyroglobulin and peroxidase are regularly determined. The primary imaging method is ultrasound and PET-CT.

Differential diagnosis is carried out with hypothyroidism, which occurs as a result of toxic damage to the pituitary gland by inhibitors of immune control points, as well as with metastases in the thyroid gland.

Immune-related toxicity to the thyroid gland of a mild degree requires dynamic monitoring or the appointment of accompanying drug therapy (thyroid hormones in case of hypofunction or antithyroid therapy in case of hyperfunction). Treatment with immune checkpoint inhibitors is not stopped. In more severe cases and when clinical symptoms of the disease appear, the appointment of steroid hormones is recommended [383].

Hypophysitis develops in about 5% of patients taking immune checkpoint blockers. Interestingly, PD-1/PD-L1 blockers cause toxic effects in only 1% of patients, while CTLA-4 blockers cause toxic effects in 14% [384].

Hypophysitis begins with fatigue, headache, symptoms of hypogonadism, hypothyroidism, and hypocorticism. This usually occurs nine weeks after starting immunotherapy [385].

Since the symptoms of immune-dependent hypophysitis are non-specific, it is often diagnosed accidentally during CT, MRI, or PET-CT. Imaging research methods help rule out the presence of a pituitary adenoma or a metastatic lesion. If hypophysitis is suspected, blood hormone levels are measured. The diagnosis is confirmed based on

anamnesic data on therapy with immune checkpoint inhibitors, imaging results, and laboratory tests.

Differential diagnosis of immune-related hypophysitis is carried out with pituitary adenomas, lymphocytic hypophysitis, and metastatic lesions.

Hormone replacement therapy is prescribed for the treatment of patients. Immunotherapy is temporarily stopped. In some cases, it is necessary to prescribe steroids and finally withdraw immune checkpoint inhibitors [386].

Adrenal insufficiency develops in less than 5% of people receiving immunotherapy. Initially, patients complained of fatigue and hypotension. Occasionally, an adrenal crisis occurs due to hormonal insufficiency, which requires immediate treatment. It should be remembered that hormonal imbalance can be a consequence of hypopituitarism.

A laboratory method is used to diagnose immune-related toxicity to the adrenal glands. The levels of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, aldosterone, renin, and electrolytes are measured for this. Among the imaging methods, the most informative is PET-CT, which allows the detection of a bilateral increase in the size of the adrenal glands and a moderate accumulation of fluorodeoxyglucose.

Differential diagnosis of immune-related adrenalitis is carried out with metastases of malignant neoplasms in the adrenal glands.

Treatment consists of hospitalization of the patient and intravenous infusion of glucocorticoid hormones [387].

Immune-dependent toxicity to endocrine cells of the *pancreas* is a rare condition. This irAE develops in 1.5% of patients receiving combined therapy with immune checkpoint inhibitors and 1% after monotherapy with anti-PD-1/PD-L1 antibodies. The mechanism of development of diabetes is autoimmune. This fact is evidenced by the reduced expression of PD-1 on T-cells and antibodies to GAD65 (glutamate decarboxylase 65).

Hyperglycemia is not always a consequence of taking immune checkpoint inhibitors. It can be observed after taking high doses of corticosteroids. The onset of the disease is gradual. Hyperglycemia and weight loss are the main manifestations of

immune-dependent diabetes. It takes 1 to 12 months from the start of taking immune checkpoint inhibitors before laboratory signs appear.

In addition to the laboratory method, damage to the pancreas is indicated by ultrasound results. The organ acquires the shape of a "sausage" and increases in size. Immune-dependent damage to the pancreas must be differentiated from malignant neoplasms, metastatic lesions, and normal inflammation.

Blood glucose tests should be performed regularly during treatment with immune checkpoint inhibitors. This will allow timely diagnosis of an adverse event. Insulin is prescribed for the management of hyperglycemia. Immunotherapy is canceled until the indicators of sugar metabolism normalize [388].

Immune-related *cardiovascular* adverse events occur in less than 1% of patients taking immune checkpoint inhibitors. Cardiotoxicity mainly develops in patients with a history of heart disease and the case of combined therapy. It is essential to diagnose complications in time because mortality due to cardiotoxicity can reach 50%. Myocarditis is the most frequently diagnosed heart muscle injury [389].

Clinical symptoms of manifestations of myocarditis are very diverse. In some cases, the course can be fulminant and manifest as severe arrhythmias, myasthenia, and myositis. The level of troponin increases in the blood serum of such patients. Systolic dysfunction is observed in about 50% of people. The risk of death of such patients is maximum.

Cardiac arrhythmias (ventricular and atrial) and conduction disturbances often occur against the background of immune checkpoint inhibitors. Sudden death may occur in such patients. In addition, after the use of monoclonal antibodies, there is a risk of developing vasculitis and pericarditis.

Takotsubo syndrome has clinical symptoms similar to myocarditis. In favor of immune-related myocarditis, evidence of myositis, myocarditis, and the presence of immunotherapy in the anamnesis [390].

The course of diseases caused by immune-related toxic damage to the cardiovascular system is not always acute. Scientists have reported cases of "smoldering" myocarditis, which has a chronic course. A reaction to introducing

immune checkpoint inhibitors can occur from the first days of treatment. However, this can occur within a few days to 15 months after immunotherapy.

Laboratory tests and imaging methods are used to diagnose lesions of the cardiovascular system. Cardiac biomarkers and ECG changes are nonspecific but available. Echocardiography, cardiac MRI, PET-CT, and myocardial biopsy are modern and promising diagnostic methods for evaluating cardiotoxicity caused by immunotherapeutic drugs.

Myocarditis caused by the toxic effects of immune checkpoint inhibitors should be differentiated from myocarditis of other etiologies. Infectious and non-infectious factors lead to the development of this disease. In particular, some bacteria, viruses, parasites, or fungi can cause heart muscle inflammation. Non-infectious causes of myocarditis are autoimmune diseases, some medications, and radiation exposure.

A feature of treatment tactics is the final cancellation of immunotherapy at the appearance of the slightest signs of toxic damage to the heart muscle. Patients are prescribed steroids and, in complicated and refractory cases - infliximab [391].

Skin toxicity occurs in 30-60% of patients receiving treatment with immune checkpoint inhibitors. With monotherapy with PD-L1 blockers, side effects on the skin are less pronounced compared to PD-1 blockers, CTLA-4, and combined therapy (20% vs. 34-42, 44-59, and 59-72%, respectively). In addition, there is a relationship between the severity of irAEs and the immunotherapy group. Severe skin lesions occur more often after monotherapy with PD-L1 blockers (7.2% of cases) than with CTLA-4 or PD-1 (4.7% and 2.3%, respectively). Traditionally, combination therapy results in the highest incidence of grade 3 and 4 skin toxicity (14.5%) [392].

Clinical symptoms indicating an immune-dependent skin lesion can be diverse. A maculopapular rash is the most common skin adverse event. On physical examination, erythematous papules and macules with a tendency to coalesce may be seen. The rash is localized mainly on the skin of the trunk and limbs.

Sometimes, the maculopapular rash progresses and transforms into Stevens-Johnson syndrome or drug-induced hypersensitivity syndrome. The appearance of

blisters, peeling of the epidermis, mucositis development, and fever and lymphadenopathy indicate a severe degree of skin damage.

Immune checkpoint inhibitors can cause eczema, psoriasis or psoriasis-like rashes, vitiligo, bullous foci, alopecia, and pruritus. Patients with blistering, mucositis, epidermal desquamation, high fever, or enlarged lymph nodes should be closely monitored [393].

Immunocautic skin damage develops after several weeks or months of treatment with immune checkpoint inhibitors. Each variant of the skin reaction has its time limits for the onset of the disease. For example, the most common maculopapular and psoriatic rashes occur 3-6 weeks after the start of immunotherapy. Psoriasis takes more time to develop directly - up to 12 weeks, alopecia - 12-24, vitiligo - 26 weeks. Itching of the skin can bother patients a week after the first administration of the immunotherapy drug. Scleroderma occurs very rarely. Long-term use of immune checkpoint blockers (up to 48 weeks) is usually required.

Differential diagnosis of immune-dependent skin damage involves allergic reactions, bacterial and viral infections, and fungal and autoimmune skin damage.

Ointments with corticosteroids, oral antihistamines, and moisturizing creams are used for treating a mild rash. However, patients with extensive rash and fever require systemic steroids at a dose of 0.5-1 mg/kg/day. Immunotherapy is not stopped in case of mild severity of irAE. In more severe cases, immune checkpoint inhibitors can be temporarily or permanently withdrawn [394].

Checkpoint inhibitors are successfully used for the treatment of malignant neoplasms. However, the mechanism of action of these drugs involves an effect on the immune system, so some patients experience immune-related side effects. Immunotherapeutic drugs can have a toxic effect of varying grades of severity on almost any organ and system. In some cases, the patient dies. It is worth noting that the clinical symptoms in the initial stages are nonspecific, and the diagnosis and treatment of immune-related adverse events require a multidisciplinary approach. Early diagnosis and personalized treatment are the keys to successful toxicity management.

SECTION 9. OTORHINOLARYNGOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.9.1

9.1 Кінетози (motion sickness): тактика діагностики, профілактично-лікувальних та реабілітаційних заходів у сучасних умовах

Abstract

Досліджено, що основою спадкових та вроджених гострих станів кінетозів є двобічна підвищена збудливість (гіперрефлексія) вестибулярної системи. Під впливом перевантажень або кумулятивних тривало діючих транспортних видів руху та прискорень виникають патологічні вестибуло-вегетативні, вестибуло-сенсорні, вестибуло-соматичні реакції. Вони призводять до погіршення здоров'я, знижуючи працездатність, профпридатність, створюють нерідко аварії та катастрофи.

Вияв однобічності чи асиметричності двобічних патологічних вестибулярних реакцій при гострих станах набутих кінетозів є однією з ранніх ознак основного захворювання, що вказує на необхідність проведення МРТ чи КТ з контрастом, як «золотим стандартом» сучасної діагностики.

Визначено, що комплексними заходами досягається зупинення або зниження гострих станів кінетозів за рахунок медикаментозної терапії, регуляції негативних факторів навколишнього середовища, адаптації та резистентності до новітніх техногенних умов сьогодення за рахунок когнітивно-психологічних тренувань та тривалої кінезітерапії.

Тривалий моніторинг від 24-х до 36-и місяців показав позитивний результат підвищення фізичного розвитку, вольових якостей у виборі профорієнтації у групі дітей дошкільного та шкільного віку, а також збереження працездатності, профпридатності у двох групах дорослих осіб.

Key words: hereditary and acquired motion sickness, experimental nystagmus reaction, mixed vestibular syndromes

Introduction. Кінетози (motion sickness) - патологічні гострі стани, викликані перевантаженнями різних видів рухів та прискорень. Симптоми кінетозів відомі з давнього часу, коли люди почали пересуватись не тільки на своїх ногах. Але природа їх до сих пір до кінця не визначена та часто буває суперечлива [395, 396].

Причиною виникнення кінетозів, за більшості дослідників [397, 398, 399], вважається невідповідність аферентації між зоровою та вестибулярною сенсорними системами, що настає під дією складних рухів та прискорень.

Завдяки узгодженим рефлексам, що виникають у відповідь на сигнали, які поступають від цих систем, людина зберігає орієнтацію у просторі, утримує рівновагу тіла у необхідному положенні.

Визначено, що діти першого року життя не схильні до кінетозів, тому що у них нема невідповідності між зоровою та вестибулярною аферентацією.

Відповідна аферентація між вестибулярною та зоровою системами розвивається з моменту, коли дитина вчиться стояти та ходити. Після 2-х років її життя аж до статевого дозрівання (12-16 років) до 60 % випадків через підвищену, часто спадкову, збудливість вестибулярної системи та недостатню її тренуваність проявляється схильність до кінетозів.

Вестибулярна система є основною із сенсорних систем, які забезпечують просторову орієнтацію та положення тіла у різних площинах.

Вона є унікальною парною системою, що функціонує за принципом важеля (ричага). Гостре її порушення з одного боку миттєво змінює функцію з протилежного боку, викликаючи нерідко синдром важкого симптомокомплексу вестибулярного дискомфорту. Паралельно з цим під регулюючим впливом центральної нервової системи (ЦНС) одночасно включаються механізми, направлені на зменшення вестибулярних розладів. Така надзвичайна чутливість вестибулярної системи біологічно виправдана.

Проте вона ускладнює діагностику, бо необхідно враховувати зміну її реактивності у залежності від стадії розвитку патології, від прискореного

наростання збудливості або габитуації (привикання) компенсаторних та інших явищ [400, 401].

У даний час за статистикою у цивілізованих країнах при значному технічному прогресі досягнень в авіа-космічній та у різних військових галузях, кінетози спостерігаються у кожної 3-4-ї особи працездатного віку [402, 403]. Висока інтенсивність комп'ютеризованої праці людини у сьогоденні вимагає фіксацію очей та точність рухів.

Зі збільшенням віку знижується збудливість вестибулярної системи, тому на перший план виступають розлади статико-кінетичні рівноваги, частота яких досягає до 80 % випадків [404].

До сих пір вестибулярна система залишається найбільш загадковою системою. Завдяки функціональним властивостям та широким зв'язкам в організмі вона значно відрізняється від інших сенсорних систем. При її подразненні спостерігається не тільки локальна дія, а глобальний вплив на різні функції організму. У тому числі при перевантаженні різновидами рухів та прискорень, які провокують розвиток кінетозів [405].

Варто підкреслити, що вестибулярні функції відіграють вирішальну роль у формуванні моторної пам'яті, що лежить в основі всіх форм рухової активності. Вони винятково чутливі, динамічні, раніше інших функцій сенсорних систем реагують на розвиток всіх змін в організмі, у тому числі вегетативних та соматичних. Вестибулярні функції водночас із зоровими, слуховими та іншими функціями в організмі стимулюють коркові процеси головного мозку для розвитку необхідних видів діяльності людини [406].

Вивчення вестибулярних дисфункцій, як двобічних симетричних та асиметричних або одnobічних, продовжують бути важливими для обґрунтування доцільності динамічних спостережень за їх клінічним перебігом.

Це є необхідним для вибору оптимальної тактики лікування, для удосконалення реабілітаційно-корегуючих заходів по відновленню чи збереженню соціальної адекватності, профпридатності, працездатності та

своєчасної профорієнтації людини, а також експертних завдань. Однак до сих пір цьому не надається належного значення [407].

Існують особи дуже чутливі до дії рухових навантажень та, навпаки, стійкі до них. У першій категорії людей, крім патологічної суб'єктивної сенсорної реакції - різних проявів головокружіння без втрати свідомості, фіксуються об'єктивно патологічні вестибуло-соматичні реакції - спонтанний (SNY) або позиційний ністагм (PNY). Ці ністагми є об'єктивним підтвердженням відчуття вестибуло-сенсорної реакції - різновидів головокружіння [408].

Під час часткової чи повної втрати свідомості, яка нерідко виникає при кінетозах, зникає швидкий компонент SNY. Бо він формується у корі головного мозку. Залишається рух окорухових м'язів у бік повільного компонента SNY. Цей рух має специфічний вигляд, що не завжди належно оцінюється. Але має важливе клінічне значення, бо можна визначити ступінь втрати свідомості, прогноз та надати раціональну медичну допомогу [406, 409].

Вестибуло-соматичні реакції являють собою об'єктивно візуально та електрофізіологічно не тільки якісними та кількісними характеристиками SNY чи PNY, але й об'єктивними якісними та кількісними параметрами експериментальної ністагмової реакції двобічної симетричної чи асиметричної або одnobічної гіперрефлексії чи гіпорефлексії при калоричній, обертовій та інших видах функціональних стимуляцій.

Крім того, патологічні вестибуло-соматичні реакції ще проявляються об'єктивно порушенням функції рівноваги, як статичної, так й кінетичної [410].

Перечисленні зміни вестибуло-соматичних реакцій є суттєвими для уточнення діагностики, вибору медикаментозного лікування та корекційно-реабілітаційних заходів .

Прояв двох видів патологічних реакцій (вестибуло-сенсорної та вестибуло-соматичної) мають значення при виявленні латентних, скритих та явних вестибулярних розладів, у тому числі при кінетозах. Вони є важливими для розвитку рухової пам'яті, вибору медикаментозного лікування, добре піддаються різновидами психологічних тренувань та кінезітерапією [410].

Третій вид патологічних вестибулярних реакцій проявляються вестибуло-вегетативними рефlekсами з боку органів травлення та серцево-судинної системи. Вони не піддаються ніякому типу реабілітаційних тренувань, а потребують своєчасної медичної допомоги .

Важливою особливістю вестибулярної системи є двобічний її взаємозв'язок з внутрішніми органами, зокрема. з органами травлення. Подразнення вестибулярної системи, як наслідок рефлeкторного впливу викликають нудоту та блювоту, біль, проноси та інші розлади травлення. У той же час захворювання органів травлення провокують ті ж симптоми .

Такий же взаємозв'язок вестибулярної системи існує з серцево-судинною системою, викликаючи нестійкість артеріального тиску, аритмію пульсу, почервоніння або збліднення шкірних покривів, підвищену пітливість та загальну слабкість. Навпаки, патологія серцево-судинної системи рефлeкторно впливає на вестибулярну систему, провокуючи аналогічну серцево-судинну симптоматику .

Розвитку цих трьох видів патологічних вестибулярних порушень при вестибулярній дисфункції, у тому числі при кінетозах, можуть сприяти перенесені черепно-мозкові травми, нервові, вушні, пухлинні, серцево-судинні, органів травлення, ендокринні, запальні та інші захворювання. Вони значно погіршують здоров'я людей, викликаючи нерідко втрату профпридатності та зниження працездатності.

Ці порушення виникають у людей зі стійкою вестибулярною дисфункцією при надзвичайно складних прискореннях або малих, але тривало діючих кумулятивних [411].

Розрізняють чотири форми кінетозів [397]:

1) неврологічна, яка проявляється різновидами головокружіння зі SNY чи PNY, порушенням функцій рівноваги, головним болем різної інтенсивності, збудженням або сонливістю, нудотою, підвищеною пітливістю, загальною слабкістю;

2) шлунково-кишкова, при якій виникає непереносимість різних запахів,

нудота, блювота, зміна смакових відчуттів, шлунково-кишковий біль та проноси, що знесилоють людину. Тому при розладах травлення необхідно враховувати симптоматику у комплексі, звертати увагу на те, чи нема SNY або PNY, порушень функції рівноваги, щоб надати кваліфіковану допомогу;

3) серцево-судинна з наявністю болю у серці, значною тривожністю, аритмією пульсу, нестійкістю артеріального тиску, різкою зміною його параметрів, частковою чи повною втратою свідомості. Ця форма може бути небезпечною, тому необхідний всебічний огляд та його аналіз для невідкладної допомоги;

4) змішана форма є найчастішою. При ній виникає загальна слабкість внаслідок різноманітних вестибулярних розладів. При цій формі нерідко виникає важкий симптомокомплекс гострої вестибулярної дисфункції, який потребує реанімаційних заходів.

У сьогоденні кінетози стають справжньою трагедією. Сучасні автомашины спроможні розвивати швидкість до 300 км/год. На стан водія та пасажирів додатково впливають складні маневри транспортних перевантажень та надзвичайно швидкісний рух, до якого ще не завжди адаптований сучасний людський організм. Необхідно враховувати схильних та чутливих до кінетозів осіб, зменшуючи транспортні швидкості при можливості до комфортних меж [399].

Техногенні, промислові, побутові низькочастотні звуки відтворюють вентиляційні труби, витяжки, двигуни, ліфтові блоки висотних будинків, які призводять до значних вібраційних змін, що негативно впливають на людину, викликаючи вестибулярну дисфункцію та кінетози. Тому бажано зводити низькочастотні звуки у навколишньому середовищі до мінімуму [411].

Сучасні люди багато подорожують, що пов'язано як з професійною діяльністю, так й з відпочинком. Подорожі на далекі відстані з перетинами часових поясів є значним навантаженням на сенсорні системи, у тому числі на вестибулярну [399], викликаючи зростання кінетозів.

Теперішній світ перевантажений техногенними генераторами магнітних

імпульсів, що шкідливо діють на організм, сприяючи розвитку кінетозів.

Дослідники вважають, що кінетоз – це синдром адаптації до нового провокуючого середовища [396]. Кінетози у людей - це захисні реакції на стрес, які проявляються головокружінням, порушенням просторової орієнтації, функції рівноваги, іншими патологічними соматичними та вестибуло-вегетативними реакціями при рухових навантаженнях. Зокрема, синдром соніту – сонливість та депресія є частиною симптомокомплексу кінетозу. Цими захисними механізмами, за даними авторів [396] можна та необхідно ефективно керувати.

Немедикаментозна профілактика кінетозів. У світі розроблено та розробляються різні способи запобігання або зниження ймовірності розвитку кінетозів [412]. Можна відволікти людину, яка схильна до кінетозів, щоб вона менше зациклювалася на думці, що її чекає кінетоз при рухових перевантаженнях. Досліджено, що контрольований психологічний вплив за програмою підтримуючого когнітивно-поведінкового та фізичного тренування допомагає людям адаптуватися до нових форм швидкісних рухів та прискорень, як на суші, морі, так й у повітрі.

Кінезітерапія є дуже важливою та ефективною складовою частиною комплексної корекції вестибуло-сенсорних, вестибуло-соматичних реакцій та профілактикою їх прогресування при кінетозах. Вона до того ж зменшує медикаментозне навантаження на організм [413].

Загальний стан здоров'я людини також має значення. Наприклад, продромальні симптоми деяких захворювань включають появу нудоти. Якщо вона виникає в умовах руху, це може призвести до неправильного припущення, що швидше за все пов'язана з кінетозом.

Необхідно контролювати дію провокаційних факторів, щоб у людей не виникали неприємні реакції, поки вони адаптуються до нових швидкостей та прискорень.

Оскільки з метою безпеки маленьких дітей садять у кінці автомашин, то раціонально розташувати їх так, щоб був відносно безперешкодний огляд горизонту. Це зменшить додаткові рухи головою під час поїздки, тому на

передньому сидінні автомобіля завжди комфортніше.

Людині для збереження зорової орієнтації, необхідно фіксувати погляд на горизонт або на видиму землю, як на засіб зменшення сенсорних невідповідностей. Підготувати чай з лимоном або імбиром чи м'ятою для плануючих поїздки, щоб знизити можливу сухість у ротовій порожнині [403, 404].

Медикаментозна профілактика та лікування. Для профілактики та лікування кінетозів використовуються медикаменти, дія яких повинна бути направлена на зниження збудливості (гіперрефлексії) вестибулярних реакцій. Їх для зменшення прояву кінетозів слід приймати за 40-30 хвилин до поїздки та повторно, за потребою - під час поїздки. Потрібно проводити терапію гострого стану кінетозів та між гострими станами, щоб досягти зменшення або зникнення його проявів при повторних поїздках .

З врахуванням різноманітності головокружінь при кінетозах підхід до його профілактики та лікування не повинен бути однаковим. Тактика у кожному випадку має свої особливості. До препаратів, що негативно впливають на вестибулярну компенсацію, відносяться медикаменти седативної дії. Про цей факт необхідно завжди пам'ятати та обмежувати їх призначення при кінетозах [410].

Основу базисного лікування кінетозів складають алопатичні медикаменти, направлені на нормалізацію чи зменшення виявлених порушень. При підвищеній збудливості вестибулярної системи призначають препарати, що мають виражену антихолінестеразну дію.

Ці препарати ефективно блокують патологічні вестибулярні імпульси, що призводить до зменшення вестибуло-сенсорних, статико-кінетичних розладів, зниження параметрів експериментальних ністагмових реакцій при функціональних стимуляціях, зниження або зникнення вестибуло-вегетативних реакцій.

Алкалоїди беладонни були одними з перших ліків, які стали використовувати для лікування кінетозів. Вони є конкурентними антагоністами

дії ацетилхоліну та інших мускаринових агоністів.

Алкалоїд скополамін (гіосцин гідробромід) міститься переважно в чагарниках *Hyosyamus Niger* і *Scopolia cannoliola*. Його таблетована форма дозами 0,6 мг та 1,2 мг при лікуванні кінетозів застосовується до цього часу. Максимальна дія настає через 30-60 хвилин прийому препарату та триває до 4-х годин. Але він має побічні дії - сухість у роті та сонливість.

Широко використовують для дорослих пацієнтів трансдермальний скополаміновий пластир під час пасивної поїздки чи під час керування транспортом зі швидкісним рухом. Пластир наклеюють за вухом на 3-и дні, впродовж яких він успішно захищає від кінетозів. Є ще ін'єкційний скополамін, але побічна дія його на центральну нервову систему (ЦНС) й можливі побічні патологічні зорові реакції не бажані під час роботи на швидкісному транспорті [414].

Алкалоїд атропін застосовується для профілактики та лікування різних форм кінетозів. Він міститься в паслені *Atropa beladonna*. Практично не впливає на ЦНС, можливо, через більшу здатність долати гемато-енцефалічний бар'єр.

Атропін сульфат у 0,1% розчині при введенні внутрішньом'язево 0,5-1,0 мл швидко знімає нудоту, блювоту, зменшує підвищену секрецію слинних, слізних, потових залоз при гострих станах кінетозів. Він є незамінним у таких випадках, тому успішно користується по даний час.

Його вводять для зменшення бронхоспазму, ларингоспазму перед наркозом. Внаслідок гальмівної дії атропіну сульфату на вагусний нерв виникає серцебиття. Тому його не бажано довго призначати. Скополамін та атропін дітям протипоказані [411].

Застосовується широко у багатьох європейських країнах для профілактики та лікування кінетозів препарат кінедрил у таблетках (у дозі 25 мг/30 мг), який виготовляється у Франції. Він є блокатором H1 рецепторів гістаміну, має виражену антихолінергічну дію, зменшуючи прояви патологічних вестибуло-вегетативних реакцій, особливо, активно діє проти нудоти, блювоти. Зменшує інтенсивність головокружіння, порушення функції рівноваги, незалежно від

форми кінетозу. Снодійної дії не викликає.

Його можна призначати дорослим та дітям з 2-х років.

Перед поїздкою особам, схильним до кінетозу, рекомендується прийом за вибором одного із відомих препаратів у таблетках: аерон, аеровіт, драміна, коккулін, сиель, авіаплант, авіамарін.

Завдяки антигістамінному впливу цих медикаментів ефективно зменшуються прояви кінетозу під час різних рухових навантажень та прискореннях [410].

Для профілактики та лікування кінетозів різних форм часто призначають стугерон 25 мг у таблетках або його аналог у тій же дозі - цинаризин.

Ці препарати активно впливають на порушення мозкового кровообігу, поліпшують мікроциркуляцію, блокують кальцієві канали, зменшують дію вазоактивних речовин. Запобігають появі головокружінь та зменшують їх прояв.

Побічні дії при тривалому вживанні - паркінсонізм, тремор кінцівок. Дітям ці препарати протипоказані [415].

При гострих станах кінетозу, чи загостренні хронічної вестибулярної дисфункції, що виникає на тлі вазо-інсулярних кризів, пов'язаних зі зниженням артеріального тиску, призначають суміш акад. І.Б.Солдатова з співавт. [416], яку вводять в одному шприці внутрішньом'язево:

Піпольфен 2,5 % - 2,0 мл (або аміназин 2,5 % - 1,0 мл),

Атропін 0,1% -1,0 мл (або платифілін -0,2%- 1,0 мл),

Кофеїн 10 % - 1,0 мл.

При гострих станах кінетозу чи загостренні хронічної вестибулярної дисфункції, що виникають на тлі симпато-адреналових кризів у пацієнтів з підвищенням артеріального тиску, застосовують іншу суміш вищеназваних авторів, яку вводять аналогічно попередній:

Атропін 0,1% -0,5 -1,0 мл ,

Платифілін 0,2% - 1,0 мл,

Піпольфен 2,5 % - 2,0 мл.

Широко відомий препарат кавінтон використовують при порушеннях соціально важливих сенсорних систем, у тому числі вестибулярної, зорової, слухової. Він покращує церебральний метаболізм, має антиоксидантну дію.

Активно діюча речовина кавінтону - вінпоцетин, зменшує патологічну в'язкість крові, посилює обмін норадреналіну та серотоніну у головному мозку. Застосовують кавінтон при ішеміях серця, геморагічних церебральних інсультах, при різних формах кінетозу, при змішаних вестибулярних симптомокомплексах. Під час лікування кавінтоном необхідний контроль цукру.

Кавінтон налагоджує пам'ять, функцію рівноваги, зменшує або сприяє зникненню вестибуло-сенсорних реакцій (різновидів головокружіння), ангіопластичних змін сітківки ока та судинних оболонок. Його вводять внутрішньовенно крапельно у дозі 5 мг на 100-200 мл ізотонічного розчину хлористого натрію. Курс лікування складає 10-14 інфузій щоденно або через день.

Для продовження терапії кінетозу призначають кавінтон форте у дозі 10 мг у таблетках тричі на день впродовж декількох тижнів. Внутрішньом'язове чи струйне введення не рекомендується. Дітям кавінтон протипоказано [417].

Відомий препарат ондансетрон (осетрон), котрий відноситься до групи серотоніну, застосовується для профілактики післяопераційної нудоти, блювоти у дозі 4 мг. Його вводять в/м до та після оперативного втручання.

Але його при кінетозах ні дітям, ні дорослим призначати не слід. Бо може виникнути значна гіпотонія чи серотоніновий синдром, який проявляється зміною психічного стану, вегетативною нестабільністю, нервово-м'язовими розладами [418].

В останні два десятиріччя патогенетичною терапією вестибулярної дисфункції вважають бетагістин. Він є аналогом гістаміну, має агоністичну активність по відношенню до Н1 рецепторів, не впливаючи на Н2 рецептори, є значним антагоністом Н3 рецепторів вестибулярних ядер та нейронів

внутрішнього вуха [419].

Завдяки здатності ослаблювати спонтанну патологічну імпульсацію вестибулярних рецепторів, він забезпечує активну та ефективну терапевтичну дію при головокружінні, інших вестибулярних патологічних реакціях при вестибулярній дисфункції різного генезу, у тому числі при кінетозах.

Бетагістин розширює прекапіляри, покращує мікроциркуляцію, регулює тиск ендолімфи у лабіринті та у завитці. Це призводить до клінічного покращення при вестибулярній дисфункції, при кінетозах та сенсороневральних порушеннях слуху різної етіології.

Розрізняють декілька аналогів цього препарату: бетагістин Тева, бетагістин КВ, бетасерк, бетагіст, вестіном, вестібо. Дози перелічених препаратів - 8 мг, 16 мг, 24 мг та 48 мг. На терапевтичну дію аналогів впливає чистота активної субстанції, рівень виробництва та включення допоміжних речовин. Тому підбір різновиду аналогів цього препарату повинен бути індивідуальним.

Найбільш поширений серед них, що користується заслуженою популярністю, вважається активний препарат під назвою Бетасерк-Аббот. Його випускають у трьох дозуваннях - 8 мг, 16 мг, 24 мг. Можна приймати декілька місяців, не розжовуючи, щоб зменшити прояв побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, які проявляються здуттям живота та метеоризмом.

Бетасерк збільшує кровоток у головному мозку, зменшує час відновлення вестибулярних функцій при нейректомії. Не проявляє ефектів зниження психомоторних реакцій при керуванні транспортом. При роботі з руховими механізмами це дуже важливо. Його рекомендують призначати людям, праця котрих вимагає точних рухів та швидкісних психо-моторних реакцій.

Бетасерк слід обережно призначати при бронхіальній астмі, при виразці шлунку та 12-иперсної кишки. При нирковій та печінковій недостатності змінювати дозу не потрібно. Бетагістин та його аналоги дітям протипоказані [419,420].

Широко застосовується серед хворих з вестибулярною дисфункцією та особливо при кінетозах вертигохель, котрий за вченням Г.Г.Реккевега

відноситься до групи препаратів, що отримали назву антигомотоксичних препаратів (АГТП). Він стимулює резервні та активізує захисні механізми, нормалізуючи порушені функції сенсорних систем в організмі, особливо, вестибулярних, має властивість помірної психо-моторної тонізуючої дії [421].

Вертигохеелю не властиві седативні дії, тому безпечний при управлінні транспортом. Він рослинного, мінерального та тваринного походження, виготовлений у мікродозах при певних розведеннях.

Його ще відносять до групи медикаментів, яких називають гомеопатичними, бо виготовляються за гомеопатичною технологією фірмою «Heel» (Німеччина).

Вертигохеель не має протипоказань та побічних реакцій. Його застосовують для профілактики й лікування кінетозів різних форм, навіть вагітних та лактуючих жінок, а також дітей з раннього 2-3-х річного віку. Випускається у краплях, таблетках, ін'єкціях.

Частіше вертигохеель призначають у краплях, розведених водою у столовій ложці. Цю суміш, потримавши у ротовій порожнині декілька хвилин, проковтують тричі на день під час курсу лікування впродовж 5-6 місяців з 2-4 тижневою перервою після половинного курсу лікування.

Під час гострих станів кінетозу вертигохеель приймають за схемою через кожні 15 хвилин 2-х годинного проміжку часу. Через 6-8 годин цю схему можна повторити також при вестибулярній дисфункції різного генезу. Кількість крапель визначена інструкцією до відповідного віку дитини та дорослих осіб.

Зокрема, дітям від 2-х до 5-и років рекомендовано призначати по 3-и краплі у столовій ложці води сублінгвально до розсмоктування, від 5-и до 12-ти років по 5-6 крапель відповідно, а від 12-и років життя та дорослим особам - по 10 крапель як при гострих станах кінетозу за приведеною вище схемою, так й при прийомі тричі на день для профілактики кінетозу.

Вертигохеель приємний на смак, тому всі пацієнти (малеча та дорослі) вживають його без проблем.

Вертигохеель можна також призначати внутрішньом'язево або підшкірно по 1-й ампулі (1,1мл), через день або 1 раз у 3 дні. Курс лікування - 5-10 ін'єкцій.

Для досягнення стабільного зникнення різних форм motion sickness рекомендовані повторні курси лікування вертигохеелем з комплексом реабілітаційних заходів та їх оцінкою контрольною вестибулометрією [421].

Застосовують для лікування та профілактики кінетозу препарат ноофен, активною речовиною якого є фенібут [422]. Йому властиві транквілізуючі властивості. Він активно знімає психо-емоційну напругу, тривогу, страх, зменшує параметри експериментальної ністагмової реакції при функціональних стимуляціях та прояви вестибуло-вегетативних симптомів при вестибулярній дисфункції з підвищеною збудливістю вестибулярної системи, у тому числі при кінетозах.

На відміну від інших транквілізаторів при його прийомі покращуються показники ЦНС- увага, пам'ять, точність сенсорно-моторних реакцій, ініціатива до активної діяльності.

Ноофен не має збудливого ефекту. Його можна призначати дітям навіть раннього віку та людям похилого віку. Приймати краще до їжі. Курс лікування - 4-6 тижнів. Дорослим призначають 250-500 мг три рази на добу або за годину до запланованих поїздок. Дітям від 3-х до 4-х років за інструкцією по 100 мг два рази на добу, у віці від 5-и до 14-и років - 100 мг два-три рази на добу, старше 14-и років – дози, як для дорослих.

Препарат має мало побічних ускладнень. Проте під час лікування не можна керувати транспортом або працювати з потенційно небезпечними механізмами [420, 422].

При сучасному високотехнічному та науковому прогресі особливої актуальності набуває удосконалення професійного відбору, забезпечення управління складними технологіями людьми, які повинні бути стійкими до подразників, що діють у неадаптованих складних та новітніх умовах.

Дослідники вказують [411], що комплексну реабілітацію кінетозу слід проводити в якомога ранні строки для компенсації вестибулярної дисфункції, що

виникає як при спадкових, так й при набутих станах гострих кінетозів у взаємодії з різноплановими заходами для налагодження сьогоденних техногенних змін навколишнього середовища.

Аналіз ефективності комплексних методів медикаментозної терапії та допоміжних корекційно-реабілітаційних заходів з позицій науково-доказової медицини, показав, що однорічний або півторарічний відрізок часу є часто недостатнім для оцінки якості та достовірності результатів. Оцінка стабільності позитивних результатів є більш чіткішою у віддалені терміни від 2-х до 3-х або 5-и років моніторингу [423] .

Враховуючи цей факт, проведена оцінка результатів комплексних заходів при кінетозі контрольними обстеженнями у динаміці тривалого моніторингу від 24 до 36 місяців.

У роботі систематизована тактика комплексного підходу своєчасної діагностики, оптимальної ефективності лікувально-профілактичних та корекційно-реабілітаційних заходів для зменшення або зникнення прояву вестибулярних порушень для збереження чи підвищення працездатності людей у новітніх технологіях навколишнього середовища.

Визначені регулюючі фактори відновлення стану навколишнього середовища, оздоровчих, профілактичних методів для зниження та зменшення проявів кінетозу при складних технологіях сучасності.

Проведено аналіз відібраних обстежень впродовж 2002-2021 років у 94 осіб чоловічої статі дитячого та соціально працездатного віку з проявами різних форм кінетозу до та після комплексних лікувально-реабілітаційних заходів при тривалому моніторингу. До аналізу включені результати обстежень 27 дітей віком від 4-х до 12-и років та 67 дорослих осіб від 18 до 40 років .

Звернення за медичною допомогою у ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» у м. Києві було обумовлене погіршенням здоров'я дітей та дорослих осіб при наземних транспортних поїздках з великою неадаптованою швидкістю та під час керування транспортом у таких умовах.

Крім збору та аналізу цілеспрямованих скарг у динаміці, анамнестичних даних, обов'язкового огляду ЛОР органів, проведена психо-акустична аудіометрія, клінічна вестибулометрія до й після комплексних лікувально-реабілітаційних заходів у динаміці тривалого моніторингу. При необхідності здійснені КТ, МРТ з контрастуванням, бактеріологічні, вірусологічні, імунологічні дослідження, кардіологічні, гастроентерологічні обстеження.

Психо-акустична аудіометрія виконана на аудіометрах МА-31 (Німеччина) та «Uteri» (Данія) за загальноприйнятою схемою з визначенням порогової тональної, порогової та надпорогової мовної аудіометрії [424]. Слухова функція у цих 94 осіб була двобічно симетрична у межах норми при первинній й при контрольних аудіометриях при тривалому моніторингу.

Первинну та контрольні вестибулометрії здійснювали за схемою проф. В.Г. Базарова [425] на 3-й день після припинення стану гострого кінетозу, визначення його форми, що виникла під час пасивної поїздки чи під час керування транспортом зі швидкісним рухом. Контрольні вестибулометричні обстеження проводили після лікувально-реабілітаційних заходів у динаміці тривалого моніторингу .

Вестибулометрія включала на 1-у етапі реєстрацію постурального балансу: статичної рівноваги за кефалографією [425] й кінетичної рівноваги за крокуючим тестом Фукуда (Stepping test Fukuda) для визначення ротації тіла навколо власної осі [426].

Ці об'єктивні тести можна виконувати та кількісно оцінювати не тільки в стаціонарних, але у домашніх та інших умовах. У тому - їх значна перевага.

На 2-у етапі вестибулометрії здійснювали фонову електрофізіологічну реєстрацію SNY чи PNY та експериментальної ністагмової реакції, викликані класичними функціональними стимуляціями (калоричною та обертовою), за допомогою комп'ютерної електроністагмографії (ЕНГ) на нейрокомплексі «DX – системи» (Україна).

Враховано основні показники експериментальних ністагмових реакцій: середню амплітуду ністагму (град), частоту ністагму (Гц), середню кутову

швидкість повільної фази ністагму (ПФН) у град/с. Ці параметри симетрично з обох боків визначали відразу на початку появи експериментальної реакції при калоричній стимуляції та після стоп-стимулу при обертовій стимуляції.

Визначено характер вестибулярної дисфункції за І. Б. Солдатовим та співавт. [416] , її стадію за В.Г.Базаровим [425].

Оцінено тривалість патологічних вестибуло-сенсорні реакції (різновиди головокружінь), а також прояв трьох ступенів вестибуло-вегетивних реакцій при експериментальних ністагмових реакціях, котрі фіксували при функціональних стимуляціях за К.Л.Хіловим [427].

У 1-у групу включено 27 дітей, із них 15 дошкільного та 12 шкільного віку, яких укачувало у будь-якому наземному швидкісному транспорті. З анамнезу виявлено , що у родичів цих дітей, частіше по материнській лінії, була спадкова непереносимість до транспортних поїздок.

2-у групу склали 38 молодих осіб від 18 до 30 років, у яких виникали незвичні відчуття, зокрема, страх й головокружіння з наростаючою загальною слабкістю, значним потовиділенням, головним болем, нудотою, позивами до блювоти при керуванні власним автомобілем з великою швидкістю.

Особливо неприємні ці відчуття були на автостадах при складних поворотах з незвично великою кривизною. Виникало ілюзорне відчуття падіння автомобіля у прірву, переважно у гористій місцевості та нахилу (крену) у момент обгону з іншим автомобілем.

Ілюзорні розлади просторової орієнтації нерідко виникали, коли предмети, що були на дорозі близько, здавались далеко та навпаки. Це не раз сприяло створенню аварійної ситуації. Ці розлади лякали автомобілістів 2-ї групи, тому вони змінювали марку машин. При їх повторенні в аналогічних ситуаціях стали розуміти, що треба звернутись за медичною допомогою.

З анамнезу виявлено, що у дитинстві та юності вони не могли дивитись вниз з висоти, кататись на гойдалках, не любили фізкультуру, не мали бажання займатись спортом через виникаючий дискомфорт. Проте в анамнезі не було

даних за спадковість до кінетозу. Очевидно, у цих осіб була вроджена підвищена чутливість до їх прояву.

У 3-ю групу ввійшли 29 пацієнтів від 31 до 40 років, які були професійними водіями зі стажем роботи від 13 до 22 років. З анамнезу виявлено, що ні в дитячому, ні в підлітковому, ні у дорослому віці при пасивній їзді у наземному транспорті, ні при керуванні ним не відчували проявів кінетозу. Він став відчутним під час керування транспортом з незвично швидкісним рухом при крутих поворотах на магістральних автострадах у неадаптованих для них новітніх техногенних умовах.

У 27 дітей 1-ї групи при ЛОР огляді патології не виявлено.

При первинній вестибулометрії у дітей 1-ї групи зафіксовані збільшені параметри статичної та кінетичної рівноваги у порівнянні з контрольними даними в осіб, у яких не було кінетозу.

У них електрофізіологічно на фоновій комп'ютерній ЕНГ не зареєстровано спонтанного й позиційного ністагмів. При калоричній та обертовій стимуляціях визначено на ЕНГ двобічну, майже симетричну, дизритмічну гіперрефлексію експериментальної ністагмової реакції з суб'єктивною тривалою сенсорною реакцією (інтенсивним головокружінням) та вестибуло-вегетативним рефлексом III-го ступеня прояву.

Вестибулярна дисфункція у дітей 1-ї групи віднесена до змішаного вестибулярного синдрому III ст. (двобічна гіперрефлексія) у стадії субкомпенсації, яка становила змішану форму спадкового кінетозу.

Для лікування всім дітям 1-ї групи призначили вертигохеель тричі на день у рекомендованій кількості крапель відповідно віку під контролем батьків впродовж 5-6 місяців з двотижневою перервою після половинного курсу лікування й контролем вестибулометрії.

Одночасно діти виконували рухові вправи за рекомендованими схемами кінезітерапії щоденно без перерви до покращення функцій статичної та кінетичної рівноваги. Параметри змін при виконанні статико-кінетичних тестів регулярно записували батьки для нашого ознайомлення й контролю.

Крім того, діти займались ще на дитячих майданчиках руховими іграми на гойдалках, штангах, дитячих велосипедах, іграми з м'ячем, плаванням у басейнах з різними поворотами тіла, голови під наглядом батьків, тренерів у басейнах, вихователів у дитсадках, вчителів фізкультури у школах.

Було приємно з цими дітьми контактувати, не раз дивуючись їх організованості, дисциплінованості. Більшість із них уже у дитинстві поставили перед собою мету - стати у майбутньому космонавтами, авіаконструкторами або льотчиками. Всі 12 дітей 1-ї групи шкільного віку вчилися на відмінно.

При опитуванні у 7-и дітей шкільного віку 9-12-и років після регулярних комплексних лікувально-реабілітаційних заходів через 24 місяці відмічено зникнення проявів гострого стану кінетозу при поїздках у міському транспорті, а також при перельоті на літаках близького й дальнього сполучення. Прояви кінетозу стабільно не з'являлись впродовж подальших транспортних поїздках до 36-и місяців визначеного моніторингу.

У них при контрольних вестибулометріях відмічено достовірне зменшення показників функцій рівноваги, експериментальних ністагмових реакцій при функціональних стимуляція, відсутність головокружіння та вестибуло-вегетативних рефлексів .

Із них у 5-и із 12-и дітей шкільного віку від 7 до 8-и років після тривалих лікувально-реабілітаційних заходів зменшилися прояви кінетозу при щоденному користуванні наземним транспортом. Достовірно зафіксовано при опитуванні та контрольних вестибулометричних обстеженнях зменшення параметрів функції рівноваги, експериментальної ністагмової реакції з попередніми даними до проведення заходів через 24-28 місяців. Вони стабільно не підвищувались до 36-и місяців моніторингу.

Сумуючи результати обстежень до та після проведених лікувально-реабілітаційних заходів у переважній більшості дітей шкільного та дошкільного віку після лікувально-реабілітаційних заходів визначено достовірне зменшення показників функцій рівноваги, основних параметрів експериментальної

ністагмової реакції при функціональних стимуляціях та зникнення вестибуло-вегетативних рефлексів впродовж 24-36 місяців моніторингу.

Тільки у 7,4 % випадків дошкільнят при опитуванні та при функціональних стимуляціях відмічено наявність вестибуло-вегетативних реакцій 1-го ступеня по К.Л. Хілову (легка нетривала нудота) при переїздах у транспорті після лікувально-реабілітаційних заходів тривалого моніторингу впродовж 24-36 місяців

У 38-и молодих осіб від 18-и до 30-и років 2-ї групи до лікування при ЛОР огляді патології не виявлено.

У осіб 2-ї групи при первинній вестибулометрії до комплексних заходів зафіксовані збільшені параметри статичної й кінетичної рівноваги в обидва боки у порівнянні з контрольними даними та двобічна симетрична гіперрефлексія дизритмічної ністагмової реакції.

Вестибулярна дисфункція в осіб 2-ї групи віднесена до змішаного вестибулярного синдрому I-II-го ст. у стадії субкомпенсації з нервовою формою набутого кінетозу.

Цим 38-и особам 2-ї групи призначено наклеювання через кожні 3 дні за вухо впродовж місяця трансдермального скополамінового пластира для захисту від кінетозу [414].

Одночасно ці 38 пацієнти приймали щоденно вертигохеель по 10 крапель у столовій ложці води тричі на день до 6-и місяців з двотижневою перервою після 3-х місячного курсу його прийому. Крім того, одночасно застосовано щоденний прийом препарату ноофен у дозі 250 мг після робочого часу впродовж 6-и тижнів для зняття психо-емоційного напруження.

Одночасно пацієнти цієї групи проводили регулярні тренування за когнітивно-поведінковою програмою для зняття тривожного стану з кінезітерапією впродовж 12-и місяців максимального адаптування до складних сучасних швидкісних рухів та прискорень з великою кривизною.

Після медикаментозного лікування, когнітивно-психологічного тренування та кінезітерапії всі 38 осіб другої групи відмітили зникнення психологічного

напруження під час керування власним автомобілем на автострадах з великою швидкістю.

Крім того, відзначено достовірне зменшення параметрів статичної, кінетичної рівноваги та експериментальної ністагмової реакції зі зникненням її дизритмічності у порівнянні з контрольними даними.

У всіх 29-и професійних водіїв 3-ї групи віком від 31 до 40 років при первинному обстеженні не виявлено патологічних змін з боку ЛОР органів.

У 20-и осіб 3-ї групи при опитуванні з проявом патологічних вестибуло-вегетативних реакцій у кінці робочого часу при керуванні транспортом виникало відчуття тривоги, серцебиття. У них була зафіксована нестійкість артеріального тиску, що проявлялась його зниженням або підвищенням після керування транспортом у незвичних умовах швидкісного руху.

При первинній вестибулометрії у цих 20-и пацієнтів зареєстровано після роботи збільшені показники функції статичної та кінетичної рівноваги у порівнянні з контрольними даними.

У них електрофізіологічно на фоновій комп'ютерній електроністагмограмі SNY та PNY не виявлено. При функціональних стимуляціях записано збільшені симетрично з обох боків параметри дизритмічної експериментальної ністагмової реакції, що вказували на її гіперрефлексію з тривалим головокружінням .

У цих 20 пацієнтів визначено при вестибулярній дисфункції двобічний симетричний змішаний вестибулярний синдром II ст. у стадії субкомпенсації з серцево-судиною формою набутого кінетозу.

Дані обстежень у 9-и інших осіб цієї групи будуть наведені далі .

У 8-и із 20-и осіб 3-ої групи зафіксовано у кінці робочого часу знижений артеріальний тиск від 100/ 50 до 90/ 50 мм рт. ст., з помірною тахікардією до 90 ударів за хвилину у порівнянні з нормальним артеріальним тиском та нормальною частотою пульсу до роботи.

Тим 8-и пацієнтам призначено вертигохеель в ін'єкціях по 1-й ампулі (1,1мл) внутрішньом'язево через день - 5 ін'єкцій , а решта 5 ампул - 1 раз у 3

дні. Курс лікування - 10 ін'єкцій. Після вертигохеєля в ін'єкціях назначено прийом вертигохеєля у краплях впродовж 6 місяців щоденно.

Для підвищення артеріального тиску призначено кордіамін 0,25% -2,0 мл в/м №12 - через день. Після кордіаміну ці 8 пацієнтів приймали кардонат по 1-й капсулі тричі на день впродовж 3-х місяців. Він є комбінованим препаратом, дія якого зумовлена синергічними ефектами компонентів тонізуючого характеру, що містить вітаміни В-1, В-6, В-12 та амінокислоти: лізин, карнітин. Кардонат піднімає тонус судин, позитивно нормалізує серцеву діяльність, активізує функції організму при фізичному й психічному перевантаженні.

Одночасно з початком медикаментозного лікування проводили когнітивно-психологічне тренування та кінезітерапію з ходьбою щоденно впродовж 10-12 місяців після прийому названих препаратів в ін'єкціях.

У 12-и пацієнтів із 20 осіб 3-ї групи до початку керування транспортом показники артеріального тиску були у межах норми, а після завершення роботи реєстрували його підвищення у межах 160/100 - 190/ 115 мм. рт. ст. з тахікардією у межах 91-110 ударів за хвилину.

Цим 12-и особам призначали вертигохеєль у краплях тричі на день впродовж трьох місяців з місячним переривом та повторно –до 6 місяців .

Для зниження підвищеного артеріального тиску 12-и пацієнтам 3-ї групи призначено гіпотензивний препарат мікардіс у капсулах дозою 80 мг ввечері впродовж 6 місяців з щоденним тонометричним контролем. Мікардіс відноситься до групи ласартанів, які добре переносяться пацієнтами, мало мають побічних реакцій та ефективні для зниження тиску без різких його перепадів.

7 осіб із 12 пацієнтів 3-ї групи вранці приймали препарат небілет у дозі 2,5 або 5,0 мг (селективний блокатор В-адренорецепторів) для зниження частоти серцевих скорочень або для його профілактики при психічному й фізичному навантаженні з контролем частоти пульсу щоденно.

При необхідності індивідуального підбору при тахікардії у решти 5-и із 12-и пацієнтів застосовано прийом препаратів у таблетках: 3-м особам верапаміл (

40 мг), а 2-м - пропанорм (150,0 мг). Вони активно нормалізували частоту пульсу.

Одночасно з фармакотерапією всі 20 пацієнтів 3-ї групи проводили когнітивно-поведінкове тренування та щоденну кінезітерапію впродовж 12 місяців з оцінкою отриманих результатів через 24-36 місяців.

У цих 20 осіб 3-ї групи після комплексних заходів медикаментозної терапії, когнітивно-психологічних тренувань та кінезітерапії відмічено позитивний результат через 24-36 місяців моніторингу.

При опитуванні зафіксовано у них зникнення проявів стану гострого кінетозу при керуванні швидкісним транспортом, стабілізована нормалізація артеріального тиску та пульсу при рухових навантаженнях з адаптацією до сучасних швидкісних рухів. При контрольних вестибулометріях через 24 та 36 місяців зафіксовані достовірні стабільно зменшені показники статико-кінетичних тестів, вестибуло-сенсорних реакцій та відсутність вестибуло-вегетативних. Всім 20-и особам рекомендовано постійний контроль артеріального тиску та пульсу вранці та ввечері.

Стан статичної та кінетичної рівноваги до та після комплексних лікувально-реабілітаційних заходів через 24-36 місяців моніторингу у пацієнтів 3-х груп з кінетозами наведено на таблиці 1.

Таблиця 1. Середньостатистичні параметри статичної та кінетичної рівноваги у осіб 3-х груп з кінетозами до та після комплексних лікувально-психологічних та рухових реабілітаційних заходів через 24-36 місяців .

№ груп	Кількість осіб	Вік, роки	Статична рівновага (кефалографія в умовних одиницях)		Кінетична рівновага (Stepping test Fukuda), ротація тіла у градусах	
			до	після	до	після
I гр	7	9-12	5,0±0,3	2,1±0,1*	45,5±0,3	24,6±0,1*
	5	7-8	5,3± 0,2	2,3±0,1*	50,5±0,1	26,0±0,2*
	15	4-6	5,2 ±0,3	2,5±0,3*	50,1±0,4	29,9±0,3*
II гр	38	18-30	4,1±0,1	2,2±0,1**	40,5± 0,2	25,1±0,2**

Продовження таблиці 1

III гр	8	31-40	4,2±0,2	2,4±0,2***	46,8±0,3	28,9±0,3***
	12	31-40	4,5±0,5	2,3±0,1***	44,4±0,5	26,3±0,1***
	9 - пухлин	32-40	4,9±0,3	-	41,7±0,2	-
К			2,3±0,1		25,3±0,1	

Примітка : *- різниця параметрів статичної та кінетичної рівноваги у 27 дітей 1-ї групи з кінетозом до та після лікувально-реабілітаційних заходів достовірна при $< 0,05$.

** - різниця параметрів статичної та кінетичної рівноваги у 38 осіб 2-ї групи з кінетозом до та після лікувально-реабілітаційних заходів достовірна при $< 0,05$.

*** - різниця параметрів статичної та кінетичної рівноваги у 20-и осіб 3-ї групи з кінетозом до та після лікувально-реабілітаційних заходів достовірна при $< 0,05$.

Як вказують наведені результати у таблиці 1 параметри статичної та кінетичної рівноваги до лікувально-реабілітаційних заходів, як у дітей, так й у дорослих осіб всіх 3-х груп були збільшені у порівнянні з контрольними параметрами.

Вони вказують на порушення функцій статичної та кінетичної рівноваги при підвищеній збудливості вестибулярної системи, які виникають в осіб при вродженій й набутій схильності до гострого стану кінетозу при незвично складних, неадаптованих рухових навантаженнях, а також неадаптованих різних прискореннях.

У осіб 3-груп після комплексних заходів (медикаментозної терапії, когнітивно-психологічного тренування та кінезітерапії), які наведені у таблиці 1, показники кефалографії та тесту Фукуди статистично достовірно зменшені та наближені до контрольних даних у практично здорових осіб, у котрих в анамнезі не було кінетозу.

Стан електрофізіологічних параметрів експериментальної ністагмової реакції при функціональних стимуляціях у осіб 3-х груп з кінетозами до та після

лікувально-реабілітаційних засобів наведені на таблиці 2.

За даними таблиці 2, основні показники експериментальної ністагмової реакції при функціональних навантаженнях при контрольному вестибулометричному обстеженні дітей та дорослих осіб 3-х груп, які страждали кінетозом, достовірно зменшені після комплексних лікувально-реабілітаційних заходів у динаміці моніторингу через 24-36 місяців у порівнянні з первинними даними.

Ці комплексні лікувально-реабілітаційні заходи вказують на позитивне зниження збудливості вестибулярної системи в осіб при спадкових кінетозах, вродженій та набутій підвищеній чутливості людського організму до вестибулярних навантажень у сучасних складних умовах технологій та комп'ютеризації.

Вони сприяють підвищенню точності рухів, моторних реакцій, підвищеній резистентності до змін навколишнього середовища, адаптації до новітніх техногенних умов та збереження профпридатності та працездатності.

Таблиця 2. Середньостатистичні основні електрофізіологічні параметри експериментальної ністагмової реакції при функціональних стимуляціях (калоричній та обертовій) в осіб 3-х груп з кінетозами до та після лікувально-реабілітаційних заходів через 24-36 місяців тривалого моніторингу.

Параметри експеримент. ністагм. р-ції	Калорична стимуляція					
	1-а група (27 осіб)		2-а група (38 осіб)		3-а група (20 осіб)	
	До	Після	До	Після	До	Після
Середня амплітуда (град)	13,0±0,3	9,1±0,2 *	11,5±0,3	8,7±0,2 **	10,8±0,2	9,0±0,1 ***
Частота ністагму (Гц)	2,5±0,2	2,2±0,1 *	2,6±0,2	2,2±0,2 **	2,8±0,2	2,3±0,2 ***
Сер. кут. швидкість повільної фази Ну (ПФН) (град/с)	41,5±2,5	32,1±2,1 *	39,5±2,1	32,1±1,1 **	39,5±0,2	34,5±0,2 ***

Обертова стимуляція						
Середня амплітуда (град)	15,1±1,1	11,2±0,5 *	12,5±0,3	10,1±0,5 **	9,5±0,5	7,9±0,1 ***
Частота ністагму (Гц)	2,9±0,2	2,3±0,3 *	2,8±0,2	2,5±0,2 **	2,7±0,2	2,3±0,1 ***
Середня кут. швидкість повільної фази Nu (ПФН) (град/с)	49,5±0,6	33,5±0,7 *	48,1±0,5	41,5±0,4 **	42,5±0,2	36,5±0,2 ***

Примітка: *- різниця основних параметрів експериментальної ністагмової реакції при функціональних стимуляціях у 27 дітей 1-ї групи з кінетозом до та після лікувально-реабілітаційних заходів достовірна при $< 0,05$.

** - різниця основних параметрів експериментальної ністагмової реакції у при функціональних стимуляціях у 38 молодих осіб 2-ї групи з кінетозом до та після лікувально-реабілітаційних заходів достовірна при $< 0,05$.

*** - різниця основних параметрів експериментальної ністагмової реакції у при функціональних стимуляціях 20-и осіб 3-ї групи з кінетозом до та після лікувально-реабілітаційних заходів достовірна при $< 0,05$.

При опитуванні про наявність вестибуло-вегетативних реакцій при гострих станах кінетозу та проведенні функціональних стимуляцій під час первинної та контрольних вестибулометріях в осіб 3-х груп з кінетозами отримані дані, які наведені на рис.1.

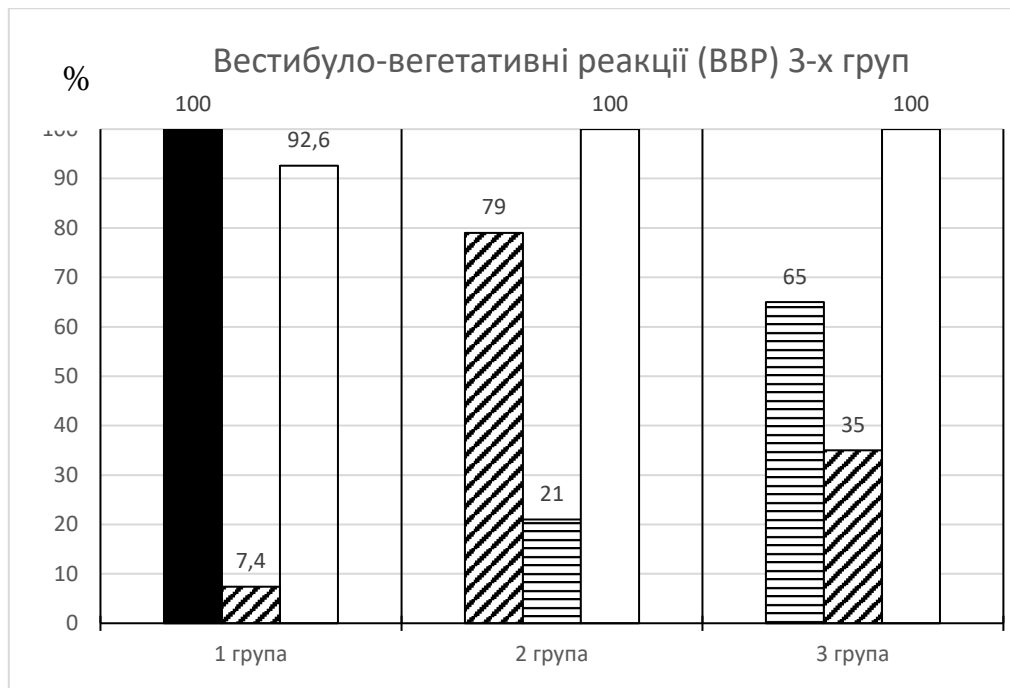


Рис. 1. Зміни патологічних вестибуло-вегетативних реакцій в осіб 3-х груп з кінетозами до та після лікувально-реабілітаційних заходів через 24-36 місяців.

Умовні позначення:

1 група: до лікування - ■ III ступінь ВВР;

після лікування - ▨ I ступінь ВВР, □ відсутні ВВР.

2 група: до лікування - ▨ I ступінь ВВР, ▤ II ступінь;

після лікування - □ відсутні ВВР.

3 група: до лікування - ▨ I ступінь ВВР, ▤ II ступінь;

після лікування - □ відсутні ВВР.

До лікування у 27-и дітей шкільного та дошкільного віку 1-ї групи була III-я ступінь прояву вестибуло-вегетативних реакцій по К.Л.Хілову (100,0 %) при опитуванні та при функціональних стимуляціях. Після тривалих лікувально-реабілітаційних засобів у дітей шкільного віку та у більшій частини дошкільного віку зникли у 92,6 % вестибуло-вегетативні реакції при щоденному користуванні транспортом.

Лише при опитуванні та контрольній вестибулометрії у 7,4% дошкільнят 1-ї групи прояви вестибуло-вегетативних реакцій знизилась до 1-го ступіня. Вони проявились легкою нудотою у кінці поїздок у транспорті .

У 79,0% в осіб 2-ї групи при первинній вестибулометрії відзначено I ступінь вестибуло-вегетативних реакцій та у 21,0 % - II ступінь. Після лікувально-реабілітаційних заходів у 100,0 % вони зникли впродовж тривалого моніторингу.

У 20 осіб 3-ї групи до лікування у 35,0 % відмічена I-а та у 65,0 % II-а ступінь вестибуло-вегетативних реакцій. Ці реакції після лікувально-реабілітаційних заходів впродовж 36 місяців моніторингу у всіх хворих були відсутні як при опитуванні, так і при контрольних вестибулометріях.

У 9 осіб із 29 пацієнтів 3-ї групи при первинній вестибулометрії зафіксовані асиметричні розлади функції статичної та кінетичної рівноваги в один бік.

На фоновій електроністагмограмі у всіх 9 осіб записано горизонтальний, середньо- або низькоамплітудний SNY. При функціональних стимуляціях у них зареєстрована асиметричність двобічної дизритмічної експериментальної ністагмової реакції (асиметрична гіпорексія ністагмової реакції у 6 осіб та асиметрична гіперексія – у 3 осіб).

У цих 9 осіб визначена асиметрична вестибулярна дисфункція за змішаним вестибулярним синдромом III ст. у стадії декомпенсації при змішаній формі набутого кінетозу.

На МРТ з контрастуванням у 3 із цих 9 пацієнтів виявлена парагангліома яремного отвору, із них у 2 осіб з нормальним слухом класу C1 та 1 особи - класу C2 за класифікацією Fisch U. , Mattox D. [431] .

Хворі з парагангліомою яремного отвору класу C1 та C2 були прооперовані розробленим у нашому відділі функціональним хірургічним трансканальним інфралабіринтним доступом (ТКІЛ), на який отримано патент на корисну модель за № 73134 від 10.09. 2012 «Спосіб хірургічного доступу до новоутворень, що розташовані у зоні яремного отвору та верхівки піраміди скроневої кістки» (автори Сушко Ю. О., Борисенко О., М., Папп О.. В.; заявник та власник державна установа “Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка національної академії медичних наук України”. № u201203131; заявлено 16.03.2012 ; опубліковано 10.09.2012, Бюл. № 17).

За цим доступом видаляються пухлини локалізацією у піраміді скроневої кістки з розповсюдженням до барабанної порожнини, соскоподібного відростку, зовнішнього, внутрішнього слухового проходів та інфралабіринтно.

При цьому функціональному трансканальному доступі видаляються парагангліоми яремного отвору невеликих розмірів, тому особливо актуальна їх рання та своєчасна діагностика [432,433].

Після оперативних втручань у всіх 3-х осіб відзначено позитивний функціональний ефект зі збереженням слухових, вестибулярних та лицевих функцій при тривалому моніторингу впродовж 24 та 36 місяців.

У 6 хворих із 9 осіб 3-ї групи виявлена на МРТ з контрастуванням вестибулярна шванома невеликих розмірів до 10 мм (I стадія за класифікацією W.Коос) [430].

Приклад. У пацієнтки П. 39 років 3-ї групи став турбувати в останні два роки пульсуючий шум у лівому вусі при гостроті слуху у межах норми з обох боків.

Пізніше, приблизно через 5-6 місяців, при транспортних поїздках з'явилась нудота, яка наростала у часі з позивами до блювоти, стала турбувати значна пітливість, головокружіння, порушення рівноваги, прогресуюча загальна слабкість.

У неї ні у дитинстві, ні у підлітковому та молодому віці таких явищ не було при поїздках у транспорті. У родині ніхто не страждав кінетозом.

При первинній вестибулометрії у цієї хворої зареєстровано порушення функції статичної та кінетичної рівноваги. На фоновій ЕНГ виявлено SNУ вправо, горизонтальний середньорозмашистий.

На рис. 2 наведена електроністагмограма хворої П., 39 років, у якої на МРТ з контрастуванням виявлено новоутворення невеликих розмірів у внутрішньому слуховому проході зліва - вестибулярна шванома невеликого розміру (8 мм) I стадії.

Електроністагмографія

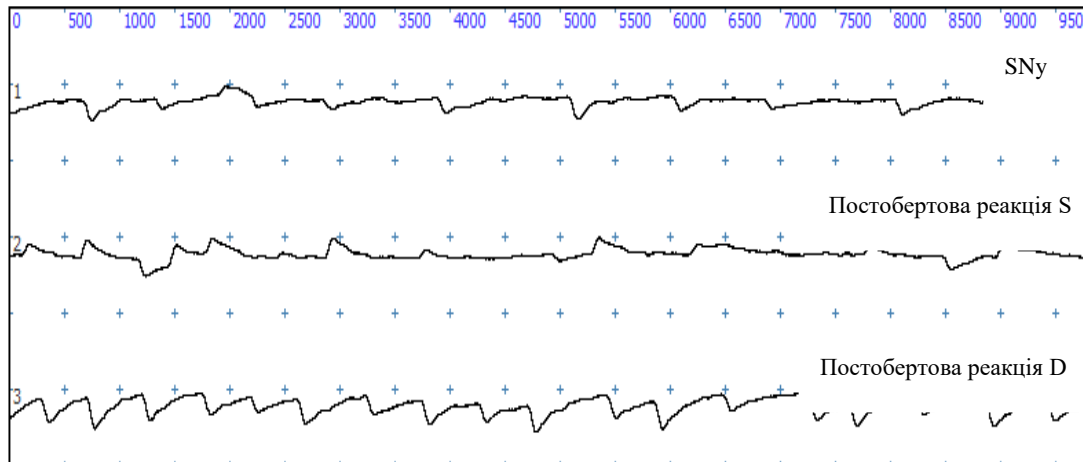


Рисунок 2. У хворої П., 39 років при фоновому записі на ЕНГ зареєстровано під номером 1 - SNY вправо, під номером 2 - дизритмічна значна гіпорефлексія постобертрової ністагмової реакції зліва, під номером 3 -постобертрова дизритмічна гіпорефлексія справа.

У цієї хворої визначений змішаний вестибулярний синдром III ст. у стадії декомпенсації (з асиметричною значною гіпорефлексією зліва), постійною вестибуло-сенсорною реакцією (головокружінням) та з вестибуло-вегетативними реакціями III ст.

Хвора взята для контрольного спостереження з приводу основного захворювання – вестибулярної шваноми, яка впродовж 4-х років контролю не мала ознак прогресування ні за даними функціональних обстежень (аудиометрії та вестибулометрії), ні за даними МРТ з контрастуванням.

Таким чином, проведенні дослідження вказують, що після лікувально-реабілітаційних заходів при моніторингу через 24-36 місяців зафіксована позитивна динаміка зникнення або зменшення прояву кінетозу у осіб 3-х груп, яка проявилась зменшенням збудливості вестибуло-сенсорних вестибуло-соматичних реакції та переважною відсутністю вестибуло-вегетативних реакцій вестибулярної системи під час користування транспортом.

Слід акцентувати, що комплексне медикаментозне лікування та реабілітаційні заходи (когнітивно-поведінкове та психологічне тренування, регулярна щоденна кінезітерапія) при кінетозі були позитивними як у дітей, у

котрих не порушився їх фізичний розвиток, так й у дорослих осіб зі збереженням профпридатності та працездатності.

Висновки: 1. Вивчено при вестибулометричних обстеженнях у пацієнтів трьох груп, що основою прояву спадкових чи вроджених кінетозів є двобічна симетрична підвищена збудливість (гіперрефлексія) вестибулярної системи. Вона проявляється гострими станами кінетозу з патологічними вестибуло-сенсорними, вестибуло-соматичними та вестибуло-вегетативними реакціями при різних транспортних перевантаженнях, особливо в неадаптованих складних новітніх техногенних умовах.

2. Встановлено, що кінетози з двобічною гіперрефлексією вестибулярної системи потребують адекватної фармакотерапії з врахуванням прояву їх форм у комплексі з когнітивно-поведінковим тренуванням з кінезітерапією для адаптації та кінезостійкості людини до новітніх умов.

3. Виявлена однобічність чи асиметричність двобічних патологічних вестибулярних реакцій при кінетозах може бути однією з ранніх ознак розвитку основного захворювання, що вказує на необхідність обов'язкових структурних обстежень на МРТ та КТ з контрастуванням – «золотим стандартом сучасної діагностики» .

4. Досліджено, що комплексним підходом лікувально-реабілітаційних заходів з врахуванням прояву 3-х патологічних вестибулярних реакцій при кінетозах, а також з супутньою патологією при регуляції негативних змін навколишнього середовища досягаються позитивні результати зменшення чи зникнення кінетозу з підвищенням кінезірезистентності, збереження профпридатності та працездатності у реаліях сьогодення.

Перспективними являються подальше вивчення патологічних механізмів різновидів кінетозів з удосконаленням лікувально-реабілітаційних заходів для подальшого підвищення резистентності, раціонального професійного відбору, збереження або підвищення профпридатності, працездатності людей у майбутніх техногенних розробках, що має першочергове не лише медичне, але й соціальне та економічне значення.

SECTION 10. PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.10.1

10.1 Особливості показників електрокардіограми в осіб з набутою короткозорістю

Серце є фундаментальним компонентом кровоносної системи, що забезпечує рух крові по організму з кожним своїм биттям. Подібно до цього, очі представляють собою ключовий елемент зорової системи, виконуючи функцію збору візуальної інформації з оточення та її передачі в мозок для подальшої обробки. Зв'язок між цими двома органами встановлюється за допомогою мережі нервових волокон, артерій та вен, яка відповідає за доставлення крові до судин, що живлять сітківку ока. Це підкреслює значення міжсистемних взаємозв'язків у нашому тілі, показуючи, що проблеми зі здоров'ям, зокрема ті, які пов'язані з морфофункціональними змінами ока, можуть сигналізувати про більш широкі медичні стани, включно з серцево-судинними захворюваннями.

Представлена робота присвячена дослідженню особливостей впливу набутої короткозорості на електрокардіографічні (ЕКГ) показники людини. Наукові дослідження в останні десятиліття виявили значний інтерес до зв'язку між короткозорістю та функціонуванням серцево-судинної системи. Дослідження з питань зорової патології здобувають все більший інтерес і серед медичної громадськості. Зв'язок між різними патологічними станами та роботою серця є предметом вивчення у численних наукових роботах та клінічних спостереженнях.

Короткозорість, часто відома як міопія, це офтальмологічне захворювання, при якому людина погано розрізняє предмети, які розташовані на далекій відстані. При розгляданні предметів поблизу (читанні, роботі на близьких відстанях) короткозора людина проблем не має [434]. Це викликано високою заломлюючою силою відносно кривизни рогівки та товщини кришталика, а також збільшенням передньо-заднього діаметра очного яблука, що призводить до заломлення світла до фокусної точки перед сітківкою [435, 436].

Короткозорість вважається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, а також однією з основних причин погіршення зору [437]. Стрімке зростання поширеності короткозорості в усьому світі за останні десятиліття викликає міжнародне занепокоєння. Очікується, що до 2050 року міопія вразить 49,8% населення світу [438]. Короткозорість клінічно проявляється у вигляді розмитого зору вдалину, тертя очей і примружуванні [439]. Точна причина виникнення цього виду рефракції залишається невідомою, попри численні дослідження. Однак розвиток і прогресування короткозорості має зв'язок як з генетичними факторами, так і з факторами навколишнього середовища [440]. Вважається, що більш молодий вік виникнення короткозорості є фактором ризику її прогресування [441]. Інші дослідження виявили, що на короткозорість можуть впливати, наприклад, рівень освітленості, тривалий термін роботи очей на близьких відстанях та скорочений термін перебування на вулиці [442, 443]. Крім того, як наслідок використання комп'ютерів та смартфонів, які широко поширені в повсякденному житті людини, короткозорість може розвинутися або погіршитися через використання подібних цифрових пристроїв [444]. В останні роки рядом досліджень було підтверджено зв'язок офтальмологічних захворювань з функціональними перебудовами систем організму, зокрема порушеннями системного імунітету, тенденцією до негативних змін біохімічних показників крові, а також серцево-судинними захворюваннями. Оскільки офтальмологи, як правило, зосереджуються на специфічних для очей механізмах та лікуванні захворювань, бачення ширшої картини може бути не достатнім. Зростає усвідомлення того, що кілька фундаментальних механізмів лежать в основі серцево-судинних так і багатьох очних захворювань, особливо тих, які пов'язані зі старінням та хронічними станами, такими як вікова макулярна дегенерація, глаукома та діабетична ретинопатія.

Короткозорість, яка є поширеною проблемою зору, може впливати на різні аспекти фізіології людського організму, включаючи серцево-судинну систему. Функціональний стан серця безпосередньо пов'язаний з усіма органами тіла людини. Наявність захворювань серцево-судинної системи або проблем з

серцевим клапаном може призвести до неефективного кровопостачання органів і тканин організму, включаючи очі, а недостатнє постачання кисню до органів може викликати різноманітні симптоми. Підвищений артеріальний тиск може пошкодити судини сітківки, що призводить до їх звуження, розширення або навіть набряку в області зорового нерва, а підвищений холестерин збільшує ризик розвитку інсультів та атеросклерозу. Недостатність кровопостачання до внутрішніх оболонок очей, знижений кровообіг в орбітальних та центральних артеріях, а також системна гіпертензія можуть сприяти розвитку та посиленню міопії. Особи, які мають серцево-судинні захворювання, можуть мати більш високий ризик розвитку певних типів проблем з очима. Hollar DW Jr та Lewis JS зазначили, що люди з порушенням зору мали значно більший ризик серцево-судинних захворювань у порівнянні з людьми, що не мали подібних порушень [445]. За даними Американської академії офтальмології, дослідження акцентують увагу на тому, що люди, які мають серцеві захворювання, більш схильні до втрати зору через вікову макулярну дегенерацію. Короткозорі молоді люди можуть бути більш схильні до серцевих нападів, інсульту, діабету другого типу [446]. У осіб з короткозорістю спостерігається зміна ліпідного обміну [447]. Роботи Шейко В.І. та Колесник Ю.І. свідчать про формування патофізіологічних процесів, які охоплюють системний імунітет, на фоні набутої короткозорості [448, 449]. Чинники різного походження можуть призводити до низки аномалій у процесі утворення колагену, ослаблення склери, порушення у розвитку сполучної тканини та дефіциту деяких мікроелементів, зокрема цинку, марганцю, міді та хрому, що є важливими для здоров'я та структури склери. У дослідженні, авторства Цибульської Т.Є., було представлено офтальмологічні та біохімічні індикатори, які можуть вказувати на присутність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, а також прогресування набутої короткозорості. Ці індикатори рекомендуються для ранньої діагностики розвитку короткозорості [450].

Діагностичні методи в кардіології, зокрема ЕКГ, відіграють важливу роль у виявленні та моніторингу різноманітних станів, пов'язаних із серцево-

судинною системою. Вивчення зв'язку між короткозорістю та показниками ЕКГ може надати цінну інформацію для розуміння взаємовпливу різних систем організму. З огляду на все більшу поширеність міопії у світовому масштабі, важливо дослідити можливі системні асоціації цього стану, включаючи потенційний вплив на серцево-судинну систему.

У рамках цього дослідження ми зосередили увагу на аналізі показників ЕКГ у осіб з набутою короткозорістю з метою виявлення можливих особливостей або відхилень, що можуть свідчити про зв'язок між станом зору та функціонуванням серцево-судинної системи. Зокрема, ми звернули увагу на такі параметри ЕКГ: інтервал P-Q, що відображає час проведення імпульсу від передсердь до шлуночків; тривалість зубця P, яка відображає деполяризацію передсердь; тривалість комплексу QRS, що вказує на швидкість деполяризації шлуночків; тривалість сегмента ST, яка може свідчити про гіпоксію міокарда; тривалість інтервалу Q-T, що відображає загальний час деполяризації та реполяризації шлуночків. Такі зміни могли б вказувати на збільшений ризик розвитку серцевих аритмій або інших кардіоваскулярних захворювань у групи осіб з набутою короткозорістю. Це дослідження має важливе значення і для офтальмології, оскільки знання про взаємозв'язок між короткозорістю та серцево-судинною системою може допомогти в розробці комплексних підходів до лікування та профілактики цих станів. Враховуючи зростаючу поширеність міопії серед населення, особливо серед молоді, важливо розширити знання про можливі системні наслідки цього виду рефракції, щоб знизити ризик розвитку серйозних ускладнень, тому метою даного дослідження було вивчення особливостей показників ЕКГ в осіб з набутою короткозорістю.

Дослідження було проведено на групі добровольців, загальна кількість обстежених становила 73 особи обох статей, в тому числі 34 чоловіків та 39 жінок, середній вік складав $27,6 \pm 2,7$ років. З метою проведення порівняльного аналізу учасники експерименту були розподілені на дві групи: контрольну – 35 осіб (практично здорові люди з нормальною гостротою зору) та експериментальну (дослідну) – 38 осіб (група короткозорих людей). Загалом в

дослідній групі було 18 осіб чоловічої статі та 20 осіб жіночої. Діагноз «набута короткозорість» та ступінь її клінічного прояву встановлені під час щорічного профілактичного медичного обстеження із залученням стандартних офтальмологічних діагностичних протоколів лікарем-фахівцем. В усі групи учасників було включено осіб без гострих чи хронічних захворювань, таких, що у період експериментального дослідження, не проходили лікування та не приймали речовин, які б могли вплинути на результати досліджень. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: 1) вік від 18 до 35 років; 2) наявність діагнозу короткозорість слабого, середнього або високого ступеня. Критеріями виключення із дослідження були: 1) вроджена короткозорість; 2) інші вади з зором, запальні захворювання очей; 3) наявність гострих та хронічних запальних процесів; 4) встановлених ендокринних, серцево-судинних, респіраторних, шлунково-кишкових, нервових та аутоімунних захворювань.

Аналіз серцевої діяльності здійснювали за допомогою методу ЕКГ, оскільки це найбільш розповсюджений метод інструментального дослідження біоелектричної активності серця, скоротливої здатності серця, порушень ритму і провідності структур серця, гіпертрофії шлуночків, передсердь тощо [451]. Про стан ЕКГ судили за такими показниками: частота серцевих скорочень (ЧСС), інтервал P-Q, тривалість зубця P, тривалість комплексу QRS, тривалість сегмента ST, тривалість інтервалу Q-T.

Дослідження показників ЕКГ проводились на базі клініко-діагностичних лабораторій «CentroLab» та Амбулаторії загальної практики сімейної медицини №7 в м. Дніпро. Реєстрацію показників проводили в приміщенні з температурою повітря 20-22°C в горизонтальному положенні пацієнта після 10-15 хвилинного відпочинку натщесерце або через 2 години після приймання їжі. Пацієнта попереджували про необхідність лежати спокійно та розслаблено, дихати неглибоко, уникати кашлю і ковтання слини. Для запису ЕКГ використовували прилади: «БІОМЕД» ВЕ300» та «Heart Mirror 3 ІКО». Запис проводили після відповідного калібрування приладів. ЕКГ реєстрували у наступних відведеннях

– I, II і III стандартні відведення за Ейнтховеном, aVR, aVL, aVF за Гольдбергером та 6 грудних відведень (V1, V2, V3, V4, V5, V6).

Координацію дослідження було проведено на базі кафедри біології Ніжинського державного університету ім. М.В. Гоголя в м. Ніжин.

Отримані результати були оброблені за допомогою статистичної програми Microsoft Office Excel 2016 від компанії Microsoft (США). Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовувались методи параметричної статистики (t-критерій Стьюдента). Зв'язки показників оцінювались за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Показники наведені як середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm m$). Різниця показників вважалась достовірною при значеннях $p < 0,05$.

Виконання дослідження відповідало «Етичним принципам медичних досліджень з участю людини як об'єкта дослідження», які викладені в Гельсінській декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідному законодавстві України [452, 453].

Проаналізувавши результати, які ми отримали порівнюючи показники ЕКГ в осіб з набутою короткозорістю та осіб без короткозорості було виявлено тенденцію до збільшення показників ЧСС, тривалості зубця Р, тривалості комплексу QRS, тривалості інтервалу Q-T, достовірне зменшення тривалості інтервалу P-Q та зменшення тривалості сегмента ST у групи осіб з набутою короткозорістю, що наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники ЕКГ у контрольної групи та групи осіб з набутою короткозорістю
($M \pm m$)

Показники ЕКГ	Контрольна група (n=35)	Група осіб з набутою короткозорістю (n=38)
ЧСС, уд/хв	72,4 \pm 2,3	75,6 \pm 2,61
Інтервал P-Q, с	0,16 \pm 0,006	0,14 \pm 0,006*
Тривалість зубця Р, с	0,078 \pm 0,005	0,08 \pm 0,004

Продовження таблиці 1

Тривалість комплексу QRS, с	0,86±0,05	0,91±0,06
Тривалість сегмента ST, с	0,2±0,032	0,19±0,03
Тривалість інтервалу Q-T, с	0,39±0,04	0,4±0,041

Примітка:* – різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

Порівняння показників ЕКГ контрольної групи з групою осіб яка має набуту короткозорість, виражене через відсоткову різницю між абсолютними показниками обох груп (де показники контрольної групи прийняті за 100%), представлено на рисунку 1.

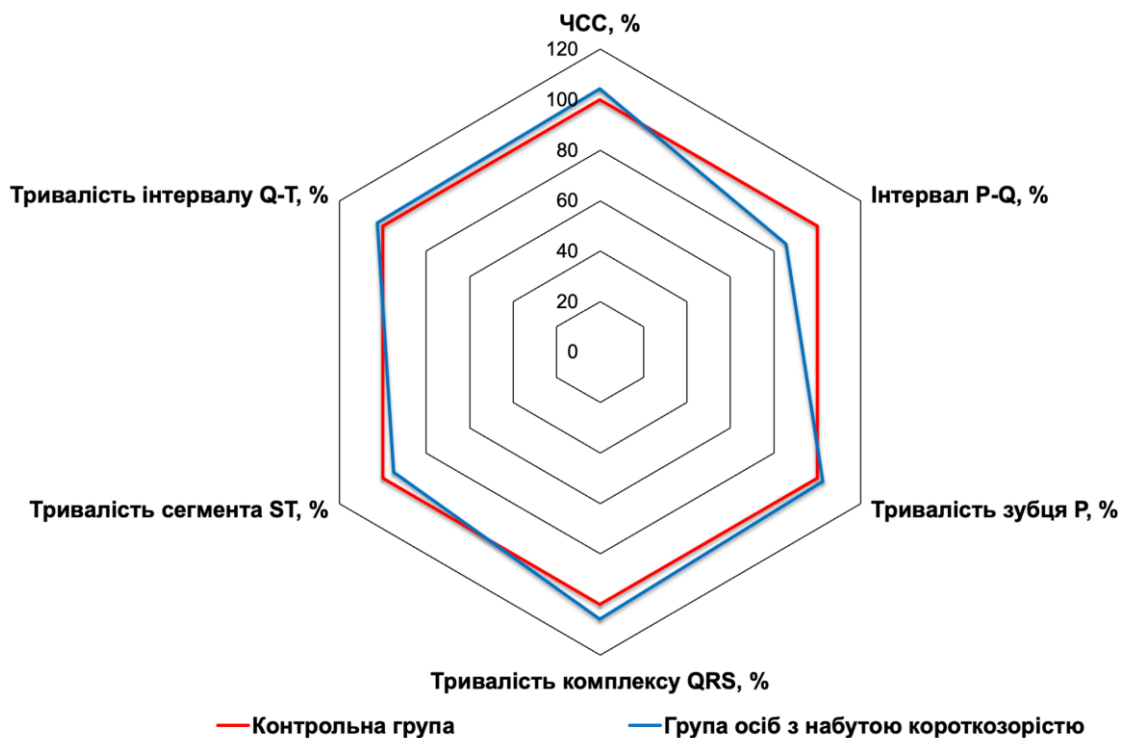


Рисунок 1. Показники ЕКГ у контрольної групи та групи осіб з набутою короткозорістю

Робота серця, включаючи ЧСС, є динамічною та змінюється під впливом різноманітних зовнішніх та внутрішніх факторів, таких як фізичне навантаження, емоційний стан, температура навколишнього середовища, гормональні зміни тощо. У всіх обстежених відзначався синусовий ритм, який був регулярним. ЧСС була в межах норми та становила 60-90 уд/хв [454].

Тахікардії у обстежених не виявлено. Показники ЧСС у групі з короткозорістю були більше на 3,2 уд/хв у порівнянні з контрольною групою.

Тривалість інтервалу P-Q вимірюється від початку зубця P до початку шлуночкового комплексу QRS (зубця Q або R), визначається часом фізіологічної затримки імпульсу в атріовентрикулярному вузлі і складає в нормі 0,12-0,20 с [455]. Порівнюючи показники тривалості інтервалу P-Q групи осіб зі здоровим зором з групою осіб, яка мала набуту короткозорість, в абсолютних величинах було встановлено, що значення в обох групах знаходяться в межах норми, але у групи осіб з короткозорістю це значення було достовірно менше на 0,02 с. Тривалість інтервалу P-Q є непостійною як у індивіда, так і в популяціях. Факторами, що змінюють його тривалість є ЧСС, стан автономної нервової системи, електролітний баланс тощо [456].

Зубець P відображає деполяризацію передсердь. Зазвичай тривалість становить 0,1 с [454]. Значення тривалості зубця P в обох групах були в межах норми, проте у групи короткозорих осіб цей показник був більше на 0,002 с у порівнянні з контрольною групою, що може вказувати на незначні відмінності в електрофізіологічних процесах серця між цими групами.

Показник тривалості комплексу QRS відображає час збудження шлуночків та складає в нормі не більше 0,10 с [454]. Значення цього показника було у межах норми в обох групах, але у групи осіб з короткозорістю він був більше на 0,05 с порівняно з контрольною групою.

Сегмент ST є відрізком ЕКГ від кінця комплексу QRS до початку зубця T [455]. Різниця тривалості сегмента ST є незначною між двома групами, цей показник був менше на 0,01 с у групи короткозорих осіб порівняно з контрольною групою.

Інтервал Q-T – електрична систола шлуночків, яка вимірюється від початку зубця Q до закінчення зубця T (деполяризація і реполяризація шлуночків). Його тривалість залежить від ЧСС, статі досліджуваного, приймання деяких медикаментів [455]. У обох групах це значення знаходилось у межах норми, але у групи короткозорих осіб значення інтервалу Q-T було на 0,01 с більше ніж у

групи осіб без короткозорості. Встановлені відмінності у показниках між групою короткозорих осіб та групою осіб без короткозорості можуть бути пов'язані з фізіологічним адаптаційним відгуком серця на зміни у роботі зорової сенсорної системи.

На основі проведеного дослідження виявлено відмінності в показниках ЕКГ між групою осіб з набутою короткозорістю та групою без цього порушення рефракції. Зокрема, збільшення частоти серцевих скорочень, тривалості зубця Р, комплексу QRS, інтервалу Q-T, а також зменшення інтервалу P-Q та сегмента ST в осіб з короткозорістю свідчить про потенційну адаптацію серцево-судинної системи до умов, можливо викликаних короткозорістю. Враховуючи, що зміни в автономній регуляції серця (симпатична та парасимпатична активності) можуть викликати зміни у показниках ЕКГ, можна припустити, що короткозорість має вплив на цей баланс та викликає зазначені зміни. Вплив короткозорості на автономну регуляцію серця та відповідні зміни в показниках ЕКГ свідчать про потенціал для подальших досліджень в цій області. Крім того, такі знання можуть спонукати до більш глибокого інтегрованого підходу у медичній практиці, що об'єднує офтальмологічну та кардіологічну допомогу для осіб з короткозорістю.

У підсумку, це дослідження підкреслює важливість міждисциплінарного підходу в медицині, демонструючи, як зміни в одній системі організму можуть впливати на функціонування іншої. Розуміння цих взаємозв'язків є ключем до розробки ефективних цільових стратегій профілактики та лікування.

10.2 Вплив набутої короткозорості слабого ступеня на деякі біохімічні показники крові

Короткозорість (міопія) продовжує залишатися одним із самих поширених у світі очних захворювань та найчастішою причиною зниження зору. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість людей, які страждають на міопію, у розвинених країнах варіює від 10 до 90% [457].

На даний час набута короткозорість залишається найпоширенішим патологічним станом системи зору на планеті [457] і є одним з основних факторів, що знижують зір і якість життя людини [458]. За даними літератури, набута міопія, як патологічний стан, характеризується дисфункцією багатьох систем організму [458, 459], а також порушенням гомеостазу, який є основною ланкою у дослідженні біохімічних показників крові. В даний час підтверджено, що розвиток короткозорості – це адаптаційна реакція на порушення функції акомодатції. Питання стабілізації міопії та запобігання ускладненням, асоційованим з даним видом аномалії рефракції, залишаються однією з найактуальніших проблем офтальмології [458, 459].

Прогнозується, що до 2050 року 50% населення світу страждатиме від короткозорості, в якій беруть участь шість мільярдів людей. Такий великий рівень поширеності не тільки несе величезний тягар для сімей та суспільства, а й створює великі проблеми для профілактики та контролю короткозорості у всьому світі. За останні кілька десятиліть дослідники зосередилися на ролі генетичних, нейрофізіологічних, екологічних та біохімічних факторів у розвитку короткозорості та досягли деяких успіхів. Проте патогенез та біохімічний механізм ще не були з'ясовані через складність етіології короткозорості [458, 468].

Таким чином, сьогоденні уявлення про патогенез міопії можуть бути сформульовані у вигляді гіпотези: міопія – це класичний випадок перевантаження акомодатції, тобто фактично запускається механізм міопізації ока. Напружена робота з короткої відстані створює фізіологічні передумови

збільшення переважання акомодатції, причому головне значення цього своєрідного механізму «оптичного зростання» ока пов'язані з процесами адаптації.

Для короткозорих очей характерна схильність до розвитку периферичних дистрофій сітківки, тобто периферичних вітрохоріоретинальних дистрофій капілярів як наслідок порушення ліпідного профілю [460].

Багато наукових досліджень, присвячених вивченню впливу набутої міопії на фізіологічні показники організму, показали, що набута міопія призводить до порушення системної імунної активності та покращення показників нейродинамічних функцій [461, 462]. Робота В.І Шейка вказує на розвиток патофізіологічних змін, що впливають на системний імунітет у контексті розвитку набутої короткозорості [469]. У роботі Т.Є. Цибульської наведено офтальмологічні та біохімічні критерії, які можуть слугувати ознаками наявності синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини та прогресування набутої міопії. Ці критерії рекомендовані для ранньої діагностики прогресування міопії [463].

Таким чином, існує обмежена кількість наукових досліджень, що вказують на тісний зв'язок між ліпідним обміном та короткозорістю. Сьогодні патогенетичні механізми, якими можна було б пояснити зв'язок між основними параметрами ліпідного обміну та набутою короткозорістю потребує додаткових наукових досліджень.

Одним із маловивченим фактором, можливо пов'язаним з розвитком загальних та місцевих порушень біомеханічних властивостей сполучної тканини у пацієнтів з короткозорістю, є особливість їхнього функціонування вегетативної нервової системи (ВНС). Як відомо, ВНС відіграє істотну (провідну) роль у процесах адаптації організму, у тому числі й у розвитку сполучної тканини. Проаналізувавши літературні дані було встановлено дисбаланс ВНС у пацієнтів з порушеннями акомодатції при міопії слабкого та середнього ступеня [464]. У зв'язку з цим важливо відзначити, що на сьогоднішній день недостатньо

дослідницьких даних про вплив набутої короткозорості на деякі біохімічні показники крові, що і стало метою нашого дослідження.

Дослідження проведено на групі волонтерів - 80 осіб у віці від 18 до 40 років. Група складалась як з чоловіків та і жінок. Всі учасники були розподілені на дві категорії: контрольну групу (практично здорові люди) та групу з набутою короткозорістю слабкого ступеня. Набута короткозорість слабкого ступеня характеризувалась величиною діоптрій від -0,5 до -3,0.

Критерії, що дозволяли волонтеру взяти участь у нашому дослідженні ґрунтувались на таких характеристиках як вік, тип та ступінь короткозорості, попередній анамнез лікування у офтальмолога. Волонтери, які мають вроджені та хронічні захворювання очей, нирок, печінки та центральної нервової системи були виключені з цієї групи.

Діагноз «короткозорість» та її рівень були визначені під час щорічного профілактичного медичного обстеження за допомогою стандартних офтальмологічних діагностичних методів, проведених лікарями-фахівцями. Участь у дослідженні була передбачена лише за письмовою згодою всіх добровольців.

Дослідження біохімічних показників периферичної крові включали наступні показники: рівень загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), загального білка (ЗБ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та коефіцієнта атерогенності (КА) [471].

Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності розраховували за формулою: $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - ХС\ ЛПВЩ - ТГ/2,18$,

де ХС ЛПНЩ - рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності;

ЗХС - рівень загального холестерину;

ХС ЛПВЩ - рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності;

ТГ - рівень тригліцеридів;

2,18 - коефіцієнт;

Референтні величини ХС ЛПНЩ становлять 2,5-4,0 ммоль/л.

Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою запропонованою Клімовим А.М.: $KA = (ЗХС - ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ$,

де КА - коефіцієнт атерогенності;

ЗХС - рівень загального холестерину;

ХС ЛПВЩ - рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності.

Референтні величини КА становлять 2-3 одиниці [465].

Біохімічні дослідження проводились у клініко-діагностичних лабораторіях "CentroLab", "Синево" та Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова у м. Дніпро.

Дослідження було координовано на кафедрі біології Ніжинського державного університету ім. М.В. Гоголя у м. Ніжин.

Результати отриманого дослідження були оброблені за допомогою статистичної програми Microsoft Office Excel 2016 від компанії Microsoft (США). Згідно з розміром вибірки та розподілом значень, використовувалися методи параметричної статистики, такі як t-критерій Стьюдента. Взаємозв'язки показників оцінювалися з використанням кореляційного аналізу, з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Показники представлені як середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm m$). Різниця між показниками вважалася статистично значущою при значеннях $p < 0,05$.

Виконання дослідження відповідало "Етичним принципам медичних досліджень з участю людини як об'єкта дослідження", відображеним в Гельсінській декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідному законодавстві України [466, 467].

Отримані результати наших досліджень представлені в таблиці 1. Аналіз отриманих результатів вказує на те, що абсолютні величини показників тригліцеридів мали тенденцію до збільшення у групі короткозорих осіб зі слабким ступенем на 0,09 ммоль/л, загального холестерину на 0,17 ммоль/л відповідно, порівняно з контрольною групою. Показники загального білка у осіб, що страждають на набуту короткозорість слабого ступеня, були більше на 7,0 г/л порівняно з контрольною групою. Абсолютні значення рівня холестерину

ліпопротеїдів високої щільності у людей з набутою короткозорістю були меншими на 0,04 ммоль/л порівняно з практично здоровими людьми. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності у короткозорих людей характеризувався збільшенням, оскільки він був більше на 0,14 ммоль/л порівняно з контрольною групою. Коефіцієнт атерогенності у осіб з набутою короткозорістю слабкого ступеня був більше на 0,28 одиниці у порівнянні зі значеннями у контрольній групі.

Таблиця 1

Стан біохімічних показників у контрольної групи та групи осіб з набутою короткозорістю слабкого ступеня (M+m)

Показники	Референсні значення	Контрольна група (n=40)	Група осіб з набутою короткозорістю (n=40)
ТГ, ммоль/л	0,2-1,7	1,63 ±0,05	1,72±0,07
ЗХС, ммоль/л	3,1-5,0	5,05±0,02	5,22±0,02*
ЗБ, г/л	65,0-85,0	75,0 ±0,07	82,0±0,11*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,72-2,28	1,24±0,07	1,2±0,11
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,5-4,0	3,09±0,02	3,23±0,05*
КА, од.	2-3	3,07±0,2	3,35±0,17

Примітка: * – статистично достовірні відмінності при $p < 0,05$

Всі абсолютні величини досліджуваних показників у людей, що страждають на набуту короткозорість слабкого ступеня, були в межах референсних значень крім ТГ, ЗХС, КА. Зазначені показники виходили за верхню межу референсних значень.

На малюнку 1 показано відносні зміни біохімічних показників периферичної крові людей, що страждають на набуту короткозорість слабкого ступеня в порівнянні з практично здоровими людьми (контрольна група). На графіку за 100 % взято показники контрольної групи.

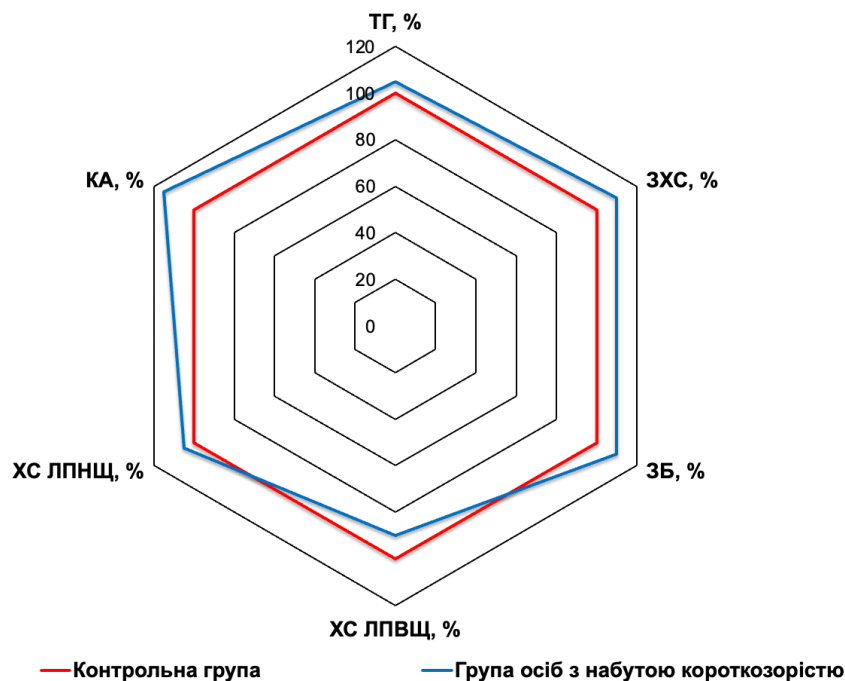


Рисунок 1. Біохімічні показники в контрольній групі та в групі осіб з набутою короткозорістю слабого ступеня

Відносні значення вмісту тригліцеридів та загального холестерину в осіб із набутою формою короткозорості слабого ступеня були більше на 5,52% та на 3,37% відповідно, в порівнянні з контрольною групою. Подібна тенденція спостерігалася і для відносних значень загального білка, які були більше на 9,34% відповідно, в порівнянні з контрольною групою. Відносні значення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності у людей з набутою короткозорістю слабого ступеня були менше на 3,33%, в свою чергу показники холестерину ліпопротеїдів низької щільності були більше на 4,53%. Відносні значення коефіцієнта атерогенності у осіб з набутою короткозорістю слабого ступеня були більше на 9,12% у порівнянні з контрольною групою.

Це може свідчити про те, що набута короткозорість супроводжується тенденцією до підвищення біохімічних показників крові. Водночас згідно з літературними даними, відзначені зміни також є характерними для ознак атеросклерозу та інших захворювань серцево-судинної системи [470].

Тригліцериди виступають основним типом ліпідів в організмі людини та виконують низку важливих функцій.

Таким чином, підвищення рівня тригліцеридів, навіть в невеликих концентраціях, як у наших досліджуваних осіб (люди що страждають на набуту короткозорість слабкого ступеня), можуть викликати зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та збільшення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності, що підвищує ризик серцево-судинних захворювань [470]. Незначні зміни рівня тригліцеридів можуть вказувати на порушення обміну речовин і пов'язаний з цим ризик розвитку метаболічного синдрому, який безпосередньо впливає на динаміку всіх біохімічних показників [457].

Незначне збільшення рівня загального білка в крові, як це спостерігалось в нашому дослідженні, зазвичай не призводить до серйозних клінічних наслідків та не служить самостійним показником конкретного захворювання. Таким чином, ми використовували цей показник для аналізу та контролю тісного взаємозв'язку з тригліцедами, так як рівень білка в крові є одним із найважливіших діагностичних параметрів при порушенні метаболізму в організмі [464].

Рівень та інтенсивність ліпідного обміну може піддаватися впливу внаслідок різних факторів, таких як гормональні зміни, генетичні впливи та особливості робочих умов [463]. У нашому дослідженні цим специфічним фактором є прояв патологічного стану в функціонуванні зорової сенсорної системи в умовах набутої короткозорості. Це розглядається як адаптаційна реакція до інформаційних потоків зорових подразників, які є невід'ємною частиною соціальної діяльності сучасної людини.

Отже, у людей з короткозорістю слабкого ступеня виявлено статистично достовірне збільшення рівнів загального холестерину, загального білка, рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності, збільшення рівня тригліцеридів та коефіцієнту атерогенності, а також тенденцію до зменшення рівнів холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Це свідчить про високий ризик розвитку

атеросклерозу та подальшої облітерації еластичних та м'язово-еластичних артерій.

Таким чином, отримані дані узгоджуються з результатами, описаними в роботі Івасенко А.Ю. [470] і свідчать про зміну балансу процесів анаболізму та катаболізму ліпопротеїдів у бік посилення останнього у людей з набутою короткозорістю слабкого ступеня порівняно зі здоровими людьми. Проведене дослідження продемонструвало, що ліпідний обмін впливає на довгострокові реакції адаптації організму пов'язані з розвитком короткозорості.

Отримані нами результати вказують на незначні зміни в біохімічних показниках периферичної крові людей, що страждають на набуту короткозорість слабкого ступеня. Виявлена загальна тенденція до збільшення всіх показників крім ХС ЛПВЩ, а показники ЗХС, ЗБ та ХС ЛПНЩ мали достовірне збільшення, в порівнянні з показниками контрольної групи.

Результати нашого дослідження містять додаткову інформацію про зміни біохімічних показників периферичної крові людей, що страждають на набуту короткозорість слабкого ступеня і мають певну цінність для медико-біологічної науки.

10.3 Особливості сприйняття та обробки інформації адресованої I та II сигнальним системам на фоні набутої короткозорості середнього та високого ступеня

Вступ. Людина в сучасному розумінні – це соціальне явище, яке є складовою суспільства. Будь-яке суспільство складається із індивідумів, які спілкуються та обмінюються інформацією між собою. Під час спілкування люди впливають на емоційний стан один одного. Сучасне суспільство є інформаційно-кібернетичним, то-б-то людина, як його складова має емоційне та інформаційне навантаження, а динамію, що призводить до стресового стану організму. Такий стрес, з точки зору фізіології, є не інфекційним. Цю теорію добре розробив та обґрунтував канадський вчений Сельє в 30 роках минулого століття [479].

Інформаційне навантаження на зоровий аналізатор пов'язане із суспільною діяльністю людини, як у промисловому регіоні та і в сільській місцевості. В сучасному суспільстві 80 % інформації людина сприймає органом зору, що викликає значне функціональне напруження зорової сенсорної системи. За даними літератури, око – це частина головного мозку, яка винесена за межі мозкового черепа, та представляє собою периферійну частину ЦНС [472, 475].

Основу функціонального навантаження на зоровий аналізатор в сучасному суспільстві утворює процес розглядання дрібних предметів (літери, цифри, ієрогліфи, слова та інші символи) з короткої відстані, робота з сучасними гаджитами. Саме розглядання дрібних предметів тривалий час з короткої відстані супроводжується формуванням морфо-функціональних змін в будові ока, що є ознакою адаптаційних змін та формує патофізіологічний стан набутої короткозорості [483, 484].

Статистичні прогнози міжнародних організацій: Всесвітня організація охорони здоров'я, Організація Об'єднаних Націй, вказують на те, що до 2050 року кількість людей з короткозорістю (міопією) сягне 5 мільярдів, що становитиме майже половину населення нашої планети, а кількість хворих з високим ступенем короткозорості збільшиться з 2,7% до 9,8 %. [481]. Таким чином

короткозорість набутої форми може набути масштабів пандемії, що матиме значний вплив на суспільство [481, 482, 483, 484]. В нашій країні проблема короткозорості також має місце, так серед офтальмологічних патологій короткозорість має 12,4 %, що дає відповідно другому місцю за поширеністю серед хвороб ока. [485, 486].

Під час прогресування міопії збільшується вірогідність розвитку відшарування сітківки, макулопатії та катаракта. Ускладнена короткозорість є однією з провідних причин сліпоти, зниження зору та інвалідизуючих порушень зору [480, 487].

Встановлено, що короткозорість набутої форми, як патофізіологічний процес супроводжується імунними порушеннями різного ступеня, а також виявлено що показники нейродинамічних функцій у короткозорих людей кращі ніж у практично здорових людей, що засвідчує про підвищену функціональну активність центральної нервової системи (ЦНС) [483, 484].

Слід зазначити, що в доступній для нас науковій літературі відсутні дані про особливості обробки інформації адресованій першій та другій сигнальним системам у людей що страждають на набуту короткозорість середнього та високого ступеня.

Таким чином **метою нашого дослідження** є вивчення особливостей нейродинамічних функцій та сприйняття і обробка подразників адресованих I та II сигнальним системам у людей що страждають на набуту короткозорість середнього та високого ступеня.

Матеріали та методи. Дослідження проведена на базі кафедри біології ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя. В дослідженні брала участь група волонтерів: I (контроль) – це практично-здорові люди, (80 осіб чоловічої статі); II – люди, які страждали на набуту короткозорість середнього ступеня (45 осіб чоловічої статі); III – люди, які страждали на набуту короткозорість високого ступеня (45 осіб чоловічої статі). Діагноз короткозорість був становлений лікарем-офтальмологом. На момент

дослідження жовтень-листопад (2023 року) всі волонтери не мали хронічних та гострих захворювань. Вік волонтерів становив 24-30 років.

Ступінь короткозорості: слабкий від -0,1 до -3,0; середній від -3,0 до -6,0; високий від -6,0 і вище [485, 487].

Підчас дослідження враховували зміни розумової працездатності на початку робочого дня і тижня, дослідження здійснювали у дні високої розумової працездатності – у вівторок, середу, четвер з 09.00 до 11.00 ранку, коли спостерігається оптимальний рівень фізіологічних функцій [472, 475, 477].

Для отримання інформації про нейродинамічні властивості ми використовували методику М. В. Макаренка [476, 477, 478]. За даною методикою досліджували латентні періоди сенсомоторних реакцій різної складності: проста зоровомоторна реакція (ПЗМР), реакція вибору 1 із 3 подразників (ЛПРВ₁₋₃), реакція вибору 2 із 3 (ЛПРВ₂₋₃). Фігури використовуються, як подразник адресований до I сигнальної системи, а слова – як подразник адресований для II сигнальної системи. Функціональну рухливість нервових процесів (ФРНП) визначали шляхом найвищого темпу диференціювання позитивних та гальмівних подразників при мінімальній експозиції їх пред'явлення в режимі «зворотного зв'язку». Рівень функціональної рухливості визначався часом, який необхідний для виконання тесту, чим менший час проходження тесту тим вищий рівень функціональної рухливості і навпаки. Для уникнення суб'єктивного фактору тестування стану нейродинамічних властивостей проводилося тричі, кращій результат використовували для статистичної обробки.

Статистичну обробку результатів проводили на ЕОМ за пакетом програм Microsoft Excel – 97.

Робота виконувалась у відповідності до біоетичних норм з дотриманням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України. Всі волонтери дали письмову згоду на участь у дослідженні [473, 474].

Результати та їх обговорення. Отримані результати представлені в таблиці 1. Аналізуючи цифрові масиви отриманих даних слід відмітити, що в

групі людей з набутою короткозорістю середнього ступеня, латентні періоди сенсомоторних реакцій різної складності подразник фігури (даний подразник адресований першій сигнальній системі) не мали достовірної різниці у порівнянні з такими показниками у контрольній групі (практично здорових людей). Виявлено, що всі латентні періоди сенсомоторних реакцій різної складності у людей з набутою короткозорістю середнього ступеня мали тенденцію до збільшення: ПЗМР на 2,3 %, ЛПРВ₁₋₃ на 2,8 %, ЛПРВ₂₋₃ на 2,6 % відповідно в порівнянні з контрольними показниками.

Функціональна рухливість нервових процесів на фоні набутої короткозорості середнього ступеня подразник фігури характеризувалася достовірним зменшенням часу проходження тесту, що вказує на більш високу функціональну рухливість нервових процесів та швидкість центральної обробки інформації.

Таким чином на фоні набутої короткозорості середнього ступеня центральна обробка інформації у вигляді подразників фігури адресованих першій сигнальній системі була краща ніж у контрольній групі на 5,14 % відповідно.

Таблиця 1.

Показники нейродинамічних функцій при переробці подразників адресованих до I та II сигнальних систем.

Показники	Практично здорові люди (n=80) M±m		Середній ступінь короткозорості (n=45) M±m		Високий ступінь короткозорості (n=45) M±m	
	Фігури	Слова	Фігури	Слова	Фігури	Слова
ПЗМР, мс	264,0±4,8	270,0±3,1	270,4±4,1	278,2±4,8	288,1±4,31*#	291,8±3,34*#
ЛПРВ ₁₋₃ мс	341,5±4,4	467,6±3,8	351,1±5,7	470,5±3,4	398,5±5,6#	497,8±3,1#
ЛПРВ ₂₋₃ мс	389,9±3,5	516,0±4,0	400,0±5,9	514,6±3,6	449,6±5,3*#	565,2±3,8*#
ФРНП с	72,0±1,1	76,4±1,2	68,3±1,0*	72,1±1,0 *	75,7±1,1*#	79,9±0,6*#

*- достовірні зміни по відношення до контрольної групи p < 0,05.

- достовірні зміни по відношення до групи з набутою короткозорістю середнього ступеня p < 0,05.

Проводячи аналіз отриманих результатів, які характеризують сприйняття та обробку подразників адресованих до другої сигнальної системи (подразник слова) у людей що страждають на набуту короткозорість середнього ступеня ми виявили, що ПЗМР збільшився на 3,0 %, ЛПРВ₁₋₃ на 0,6 % в порівнянні з контрольними значеннями відповідно. Стосовно ЛПРВ₂₋₃ то його величина зменшилась на 0,3 % відповідно контрольних показників. Показники функціональної рухливості при обробці подразників слова у людей з набутою короткозорістю середнього ступеня були достовірно кращі в порівнянні з контрольними величинами (різниця складає 4,3 с.) ФРНП характеризувалось зменшенням часу, який витрачався на проходження тесту, на 5,6 % відповідно в порівнянні з контролем.

Таким чином набута короткозорість середнього ступеня супроводжується покращенням швидкісних характеристик центральної обробки інформації, яка адресована другій сигнальній системі (подразник слова) в порівнянні з таким показником у практично здорових людей.

Так у людей, що страждають на набуту короткозорість середнього ступеня виявлено достовірне покращення швидкісних характеристик центральної обробки інформації, як першою сигнальною системою так і другою сигнальною системою в порівнянні з практично здоровими людьми.

Отримані результати, які характеризують латентні періоди сенсомоторних реакцій різної складності та функціональну рухливість нервових процесів у короткозорих людей перегукуються з результатами досліджень Шейко В. І., Колесник Ю. І. [483, 484]. При цьому слід відзначити, що в роботах Шейко В.І. та Колесник Ю.І. відсутні дані про обробку подразників адресованих першій та другій сигнальній системі у короткозорих людей. Тому наше дослідження носить більш тонкий характер, яке характеризує діяльність вищих відділів ЦНС при обробці подразників першою та другою сигнальними системами.

Наступним кроком нашого дослідження є з'ясування, які зміни характерні при обробці подразників адресованих першій та другій сигнальній системам на тлі набутої короткозорості високого ступеня.

Згідно отриманих результатів (табл. 1.) величини латентних періодів ПЗМР, ЛПРВ₂₋₃ достовірно більші в порівнянні з контрольними показниками (подразник фігури). Так ПЗМР більший на 9,13 %, ЛПРВ₁₋₃ більший на 16,7 %, ЛПРВ₂₋₃ більший на 15,31 %, в порівнянні з контрольними величинами відповідно.

Функціональна рухливість нервових процесів (ФРНП) при обробці подразника фігури (перша сигнальна система) у людей що страждають на набуту короткозорість високого ступеня була достовірно гірша у порівнянні з контрольними значеннями. Так величина часі яка витрачена на проходження тесту на фоні набутої короткозорості високого ступеня була більша на 5,13 % в порівнянні з контрольними показниками.

Таким чином на фоні набутої короткозорості високого ступеня спостерігалось достовірне збільшення латентних періодів ПЗМР, ЛПРВ₂₋₃ та погіршення ФРНП (більше на 3,7 с.), все це вказує на зменшення швидкості центральної обробки інформації у вигляді подразників фігури.

Аналізуючи дані, які характеризують обробку подразників слова, що адресовані другій сигнальній системі на фоні набутої короткозорості високого ступеня, ми відмічаємо достовірне збільшення абсолютних величин латентних періодів ПЗМР, ЛПРВ₂₋₃ в порівнянні з контрольними показниками. Так ПЗМР більший на 8,07 %, ЛПРВ₁₋₃ більший на 6,46 %, ЛПРВ₂₋₃ більший на 9,53 %, в порівнянні з контрольними величинами відповідно. ФРНП на фоні високого ступеня набутої короткозорості при обробці подразників слова (подразник адресований до другої сигнальної системи) характеризувалось погіршення, що підтверджується збільшенням часу для проходження тесту. в порівнянні з контрольними показниками. Показники ФРНП були гірші в порівнянні з контролем на 4,6 % (час проходження тесту був більший на 3,5 с. в порівнянні з контролем).

Таким чином, при обробці подразників адресованих другій сигнальній системі на фоні набутої короткозорості високого ступеня спостерігалось достовірне збільшення латентних періодів ПЗМР, ЛПРВ₂₋₃ та погіршення ФРНП,

що вказує на погіршення швидкості центральної обробки подразників в порівнянні з контрольними значеннями.

Отримані нами дані, щодо обробки подразників адресованих другій сигнальній системі вказують на значне погіршення швидкісних показників центральної обробки інформації вищими відділами ЦНС у людей що страждають на набуту короткозорість високого ступеня.

Порівняльний аналіз обробки подразників адресованих першій та другій сигнальним системам на фоні набутої короткозорості середнього та високого ступеня дозволяють зробити наступні висновки.

Так латентні періоди сенсомоторних реакцій різної складності на тлі набутої короткозорості середнього ступеня не відрізнялися від таких показників у практично здорових людей, як подразник фігури так і подразник слова, що підтверджує поняття про генетично-детермінованість даних реакцій. Саме генетичній детермінованості присвячені роботи Макаренка М. В. та Лизогуба С. В., також слід відмітити, що латентні величини сенсомоторних реакцій різної складності у людей що страждають на набуту короткозорість середнього ступеня знаходилися в межах референтних значень, які були визначені в дослідженнях Лизогуба С. В. та Макаренка М. В. [476, 477, 478]. А латентні періоди сенсомоторних реакцій різної складності на фоні набутої короткозорості високого ступеня характеризувалися достовірним збільшенням часу в порівнянні з контрольними величинами і виходили за межі референтних значень визначених дослідженнями Макаренка М. В. та Лизогуба С. В. [477].

Величини латентні періоди сенсомоторних реакцій різної складності та функціональна рухливість нервових процесів на подразники фігури (адресований першій сигнальній системі) у людей що страждають на набуту короткозорість високого ступеня мали достовірну різницю в порівнянні з такими показниками у людей що страждають на набуту короткозорість середнього ступеня. Так ПЗМР більший на 6,55 %, ЛПРВ₁₋₃ більший на 13,5 %, ЛПРВ₂₋₃ більший на 12,4 %, ФРНП було більша на 7,64 % в порівнянні з такими ж показниками у людей що страждають на набуту короткозорість високого ступеня

відповідно. Показник ФРНП у людей що страждають на набуту короткозорість високого ступеня при обробці подразника фігури адресованого першій сигнальній системі був гірший в порівнянні з тикам же показником у людей що страждають на набуту короткозорість середнього ступеня на що вказує збільшення часу для проходження тесту на 5,3 с.

Порівняння показників, що характеризують обробку подразників слова адресованих другій сигнальній системі на фоні набутої короткозорості високого ступеня характеризується достовірним збільшенням величин латентних періодів сенсомоторних реакцій різної складності та ФРНП в порівнянні з такими величинами у людей з набутою короткозорістю середнього ступеня. Так ПЗМР більший на 4,8 %, ЛПРВ₁₋₃ більший на 5,8 %, ЛПРВ₂₋₃ більший на 9,9 %, ФРНП було більша на 10,8 % в порівнянні з такими ж показниками у людей що страждають на набуту короткозорість високого ступеня відповідно. ФРНП у людей що страждають на набуту короткозорість високого ступеня при обробці подразника слова адресованого другій сигнальній системі був гірший в порівнянні з тикам же показником у людей що страждають на набуту короткозорість середнього ступеня на що вказує збільшення часу для проходження тесту на 6,8 с.

Таким чином при порівнянні показників, що характеризують обробку подразників адресованих першій сигнальній системі ми з'ясували, що набута короткозорість високого ступеня впливає негативно на швидкісні характеристики обробки подразників у порівнянні з такими показниками у людей з набутою короткозорістю середнього ступеня. Така ж сама закономірність нами виявлена при порівнянні показників обробки подразників адресованих другій сигнальній системі.

Висновки. Нашим дослідженням виявлено, що набута короткозорість високого ступеня має негативний вплив на обробку подразників адресованих першій та другій сигнальній системі в порівнянні з практично здоровими людьми. Набута короткозорість середнього ступеня має позитивний вплив на обробку подразників адресованих першій та другій сигнальній системі в

порівняні з практично здоровими людьми та людьми що страждають на набуту короткозорість високого ступеня.

Таким чином набута короткозорість середнього ступеня супроводжується покращенням швидкісних характеристик центральної обробки інформації, яка адресована першій та другій сигнальній системі в порівнянні з таким показником у практично здорових людей. Набута короткозорість високого ступеня супроводжується погіршенням швидкісних характеристик центральної обробки інформації, яка адресована першій та другій сигнальній системі в порівнянні з практично здоровими людьми та людьми що страждають на набуту короткозорість високого ступеня.

SECTION 11. PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACOGNOSY.

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.11.1

11.1 Фітопрепарати у лікуванні цукрового діабету

Вступ. Актуальність проблеми лікування цукрового діабету обумовлена великою поширеністю цього захворювання серед населення, його хронічним характером, високим рівнем інвалідизації та смертності. Цукровий діабет є складною медико-соціальною проблемою не лише національного, а й світового масштабу. Кількість хворих цукровим діабетом на земній кулі перевищує 500 мільйонів чоловік, а до 2030 року, за деякими прогнозами, очікується ріст до 550 мільйонів.

З 1,264 млн зареєстрованих випадків цукрового діабету в Україні приблизно 90-95% припадає на хворих з цукровим діабетом 2 типу. Ситуація ускладнюється ще й тим, що велика кількість людей має недиагностовану патологію, яка в 3-4 рази перевищує кількість виявлених хворих [488].

Проблема лікування цукрового діабету полягає також у пошуках ефективних препаратів, які впливають на патогенетичні механізми його розвитку та спрямовані на відновлення функції β -клітин підшлункової залози та печінки, зокрема зниження рівня глюкози, підвищення активності ферментів антиоксидантної системи захисту організму.

Цукровий діабет (ЦД) – це хронічне ендокринне захворювання, яке характеризується абсолютною або відносною недостатністю інсуліну, порушенням вуглеводного, ліпідного та білкового обміну.

Ключовою ланкою у патогенезі ЦД 2-го типу є розвиток резистентності до інсуліну (ІР), яка характеризується зниженням чутливості клітин до дії інсуліну, що призводить до розвитку хронічної гіперглікемії і, як наслідок, дисліпідемічного стану. Розвиток цих станів формує умови для утворення активних форм кисню, посилення перекисного окиснення ліпідів та розвитку оксидативного стресу [489, 490].

На сьогоднішній день для лікування цукрового діабету I типу проводиться спеціальний протокол із застосуванням препаратів інсуліну, а при лікуванні цукрового діабету II типу в основному використовуються синтетичні протидіабетичні препарати, такі як похідні сульфонілсечовини, бігуаніди, інгібітори альфа-глюкозидази та ін. Незважаючи на їхні терапевтичні переваги, вони не позбавлені певних побічних ефектів, що суттєво обмежує можливість тривалого застосування та контролю глікемії при ЦД 2 типу [491].

У профілактиці та лікуванні цукрового діабету 2 типу, поряд із синтетичними препаратами, постійно зростає значення фітотерапії, що обумовлено низькою токсичністю та біологічною безпекою для організму більшості фітопрепаратів, порівняно рідкісними проявами алергічних реакцій, що обумовлює можливість їхнього використання в лікуванні як ранніх стадій, так і пацієнтів із хронічними формами захворювання [492, 493].

Використання лікарських рослин у медичній практиці має багаторічну історію. Лікарські рослини володіють рядом переваг перед синтетичними засобами, оскільки вони є малотоксичними, мають м'яку дію і можуть тривало використовуватися без суттєвих побічних явищ, добре поєднуються між собою і з лікарськими препаратами.

Механізми цукрознижувальної дії рослин різноманітні та до кінця не вивчені. Встановлено, що ряд рослин містять алкалоїди, глікозиди, сапоніни, які чинять інсуліноподібну дію. Інші здійснюють активуючу дію на ендокринну систему, впливають на неспецифічну реактивність організму та координують метаболізм. Цукрознижувальні рослини збагачують організм лужними радикалами, викликають регенерацію інсулінопродукуючих клітин підшлункової залози, покращують постачання тканин киснем, виводять надлишок глюкози та солей з організму із сечею, регулюють імунітет, підвищуючи тим самим активність захисних сил організму. Суттєвим аргументом на користь використання лікарських рослин є їхня широка доступність, відносна дешевизна, а також довіра хворих до фітотерапії [488].

Класифікація та механізм дії гіпоглікемічних засобів. Порушення секреції інсуліну, підвищення продукції глюкози печінкою та зниження периферичної утилізації глюкози – це низка основних дефектів, відповідальних за розвиток та прогресування ЦД2. Однак патофізіологія цього захворювання також включає резистентність до інсуліну адипоцитів (збільшення ліполізу), зниження секреції інкретинів або чутливості до них, підвищену секрецію глюкагону, підвищення ниркової реабсорбції глюкози, нейромедіаторну дисфункцію і інсулінорезистентність у головному мозку.

Поточне управління діабетом фокусується на зниженні рівня глюкози в крові, водночас однією з цілей терапії цього захворювання має бути уповільнення його прогресування та зниження ризику розвитку чи тяжкості ускладнень. Сучасні підходи до лікування ставлять за мету усунення кількох патофізіологічних дефектів, присутніх при ЦД2, проте їх вартість та часті небажані явища, що виникають на тлі їх застосування, роблять їх недоступними для більшості пацієнтів. Оптимальне управління гіперглікемією має включати ранній початок комбінованої терапії з використанням кількох препаратів із різними механізмами дії [494].

Фармакотерапевтичні підходи до лікування ЦД нині зазнають ряду суттєвих змін. Так, останнє десятиліття ознаменувалося виходом на світовий фармацевтичний ринок абсолютно нових фармакотерапевтичних груп лікарських засобів та терапевтичних стратегій ведення пацієнтів із ЦД2. Якщо до середини 90-х років минулого століття в Україні з пероральних цукрознижувальних препаратів лікарям та пацієнтам були доступні тільки метформін, похідні сульфонілсечовини та тіазолідиндіони, то у 2000 р. вже стали з'являтися глініди, а у 2005 р. з'явився перший інгібітор ДПП-4, далі з'явилися агоністи ГПП-1 рецептору та однією з останніх зареєстрованих груп стали інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера другого типу (інгібітори SGLT2). В даний час FDA схвалено 12 класів препаратів для лікування ЦД2 (табл. 1), до національних рекомендацій України включено всі, крім секвестрантів жовчних кислот, агоністів дофаміну та аналогу амліну.

Таблиця 1. Лікарські препарати для лікування ЦД2 [495]

Клас лікарських засобів	Механізм дії	Дата схвалення першого представника класу
Бігуаніди; метформін	Підвищує чутливість м'язів до інсуліну, пригнічує вироблення глюкози у печінці	1957 (EMA), 1995 (FDA)
Похідні сульфонілсечовини: глімепірид, гліпізид, гліклазид, глібенкламід, гліквідон	Стимуляція секреції інсуліну підшлунковою залозою, зниження печінкового кліренсу інсуліну	Glibenclamide (Glyburide): 1969 (EMA), 1984 (FDA)
Глініди: репаглінід, натеглінід		Repaglinide: 1998 (EMA), 1997 (FDA)
Тіазолідиндіони: піоглітазон, росиглітазон	Зниження резистентності до інсуліну, активація рецептора PPAR γ	Rosiglitazone: 1999 (FDA), 2000 (EMA)
Інгібітори α -глюкозидази: акарбоза, міглітол, вокарбоз	Зниження абсорбції глюкози у кишечнику	Acarbose: 1991 (EMA), 1995 (FDA)
Інгібітори ДПП-4: ситагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, лінагліптин, алогліптин	Стимуляція глюкозо-залежного вироблення інсуліну та пригнічення вироблення глюкагону за рахунок пролонгації дії ендогенної ГПП-1	Sitagliptin: 2006 (FDA), 2007 (EMA); (Vildagliptin схвалено тільки EMA, 2008). Saxagliptin схвалено FDA и EMA, 2009.

Продовження таблиці 1

Клас лікарських засобів	Механізм дії	Дата схвалення першого представника класу
		Linagliptin 2011 (FDA), Alogliptin 2013 (FDA)
ГПП-1-агоністи: ексенатид, ліраглутид, ліксісенатид, альбіглутид, дулаглутид	Стимуляція глюकोзо- залежного вироблення інсуліну, пригнічення синтезу глюкагону, зниження перистальтики ШКТ, підвищення відчуття ситості, зниження маси тіла	Exenatide 2005 (FDA), 2006 (EMA); Liraglutide 2010 (FDA), 2009 (EMA), Exenatide ER 2012 (FDA), Lixisenatide 2013 (EMA) Albiglutide 2014 (FDA), Dulaglutide 2014 (FDA)
Інгібітори SGLT2: дапагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин	Зниження ниркового порогу виділення глюкози	Dapagliflozin 2012 (EMA), 2014 (FDA), Canagliflozin 2013 (FDA), Empagliflozin 2014 (FDA, EMA)
Секвестранти жовчних кислот	Перешкоджає резорбції жовчних кислот із кишечника	Colesevelam: 2008 (FDA)
Агоністи дофаміну: бромокриптин	Центральна модифікація інсулінової резистентності	Bromocriptin: 2009 (FDA)
Аналоги гормону аміліну: прамлінтид	Уповільнення спорожнення шлунку, пригнічення секреції глюкагону, стимуляція відчуття насичення	Pramlintide: 2005 (FDA)
Інсулін людський	Зниження рівня глюкози у крові	Regular insulin: 1982 (FDA); 1984 (Europe); Bovine insulin: 1922

Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендує метформін як препарат першого ряду для лікування ЦД2, при цьому важливим моментом загальної терапії також є модифікація способу життя пацієнта. При непереносимості (або протипоказаннях до метформіну) як монотерапія можуть бути призначені засоби з мінімальним ризиком розвитку гіпоглікемії (іДПП-4, аГПП-1, інгібітори SGLT2). При непереносимості або протипоказаннях до препаратів першого ряду рекомендується використання альтернативних класів цукрознижувальних препаратів (іДПП-4, аГПП-1, тiazолідиндіони, препарати сульфонілсечовини) [495].

Оптимальний цукрознижувальний препарат має відповідати ряду вимог:

- ефективність щодо зниження рівня глюкози в крові;
- мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії;
- відсутність нефротоксичності;
- відсутність гепатотоксичності;
- відсутність кардіотоксичності;
- прогнозована мінімальна взаємодія з іншими препаратами;
- зручність в застосуванні.

Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку протидіабетичних лікарських засобів. Архітектуру фармацевтичного ринку препаратів кластеру А10 «Протидіабетики» формують індивідуальні препарати, участь яких становить 84,2%, змішані препарати – 12,9% і лише 2,9% складає сировина лікарських рослин, збори. Серед монопрепаратів найчисельнішою за кількістю торгових назв є група засобів, що містять сульфонілсечовини або бігуаніди, частка яких становить по 33,9% [496].

Фармацевтичний ринок протидіабетичних засобів в Україні є імпортозалежним, адже частка засобів іноземного виробництва становить 59,3% імпорту з 24 країн. Вітчизняні виробники препаратів для терапії цукрового діабету тип-2 складають 10 фармацевтичних фірм, серед яких за обсягом виробництва домінує ВАТ «Фармак» – 31,9%. Лікарські препарати виробляються

на сировинних цехах ПАТ «Ліктрави» та ПАТ «Фармацевтична фабрика «Віола» у вигляді зборів та лікарської сировини [497].

В останні роки спеціалісти фіксують значну кількість випадків, особливо це стосується хворих, що мають прогресуючу форму цукрового діабету тип-2, коли монотерапія не може ефективно забезпечити належний рівень контролю, тому настав час для використання комбінованих засобів протидіабетичної дії. Між тим, на фармацевтичному ринку України їхня часта складає лише 12,8 % (рис. 1).

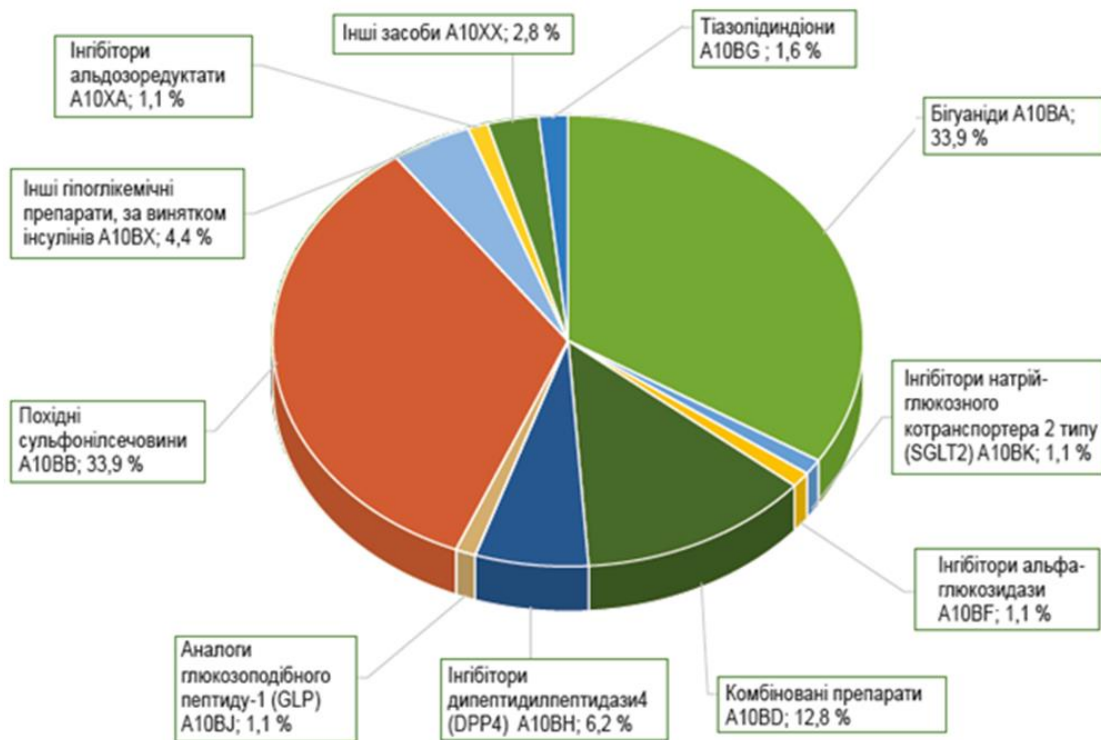


Рисунок 1. Структура засобів терапії цукрового діабету тип-2 [497]

Домінантною лікарською формою засобів терапії цукрового діабету тип-2 є таблетки, часта загального асортименту яких складає 96,1 %.

Вітчизняний сектор фармринку антидіабетичних засобів України терапії цукрового діабету 2 типу формують 10 фармкомпаній, що мають різну форму власності. Найбільший обсяг відповідного асортименту а отже і провідна роль належить АТ «Фармак» – 32,0 %, далі зі значним відставанням розташована компанія «Кусум Фарм» – майже 20,0 %, АТ «Київський вітамінний завод» – майже 14,0 %, корпорація «Артеріум» репрезентує 12,5 % асортименту. Продукція інших 6 фармацевтичних компаній має 22,0 % ринку (рис. 2).

Антидіабетичні засоби, які мають рослинне походження репрезентовані лише двома компаніями - ПрАТ «Ліктрави» і ФФ «Віола» до того ж лише як збори лікарської рослинної сировини.

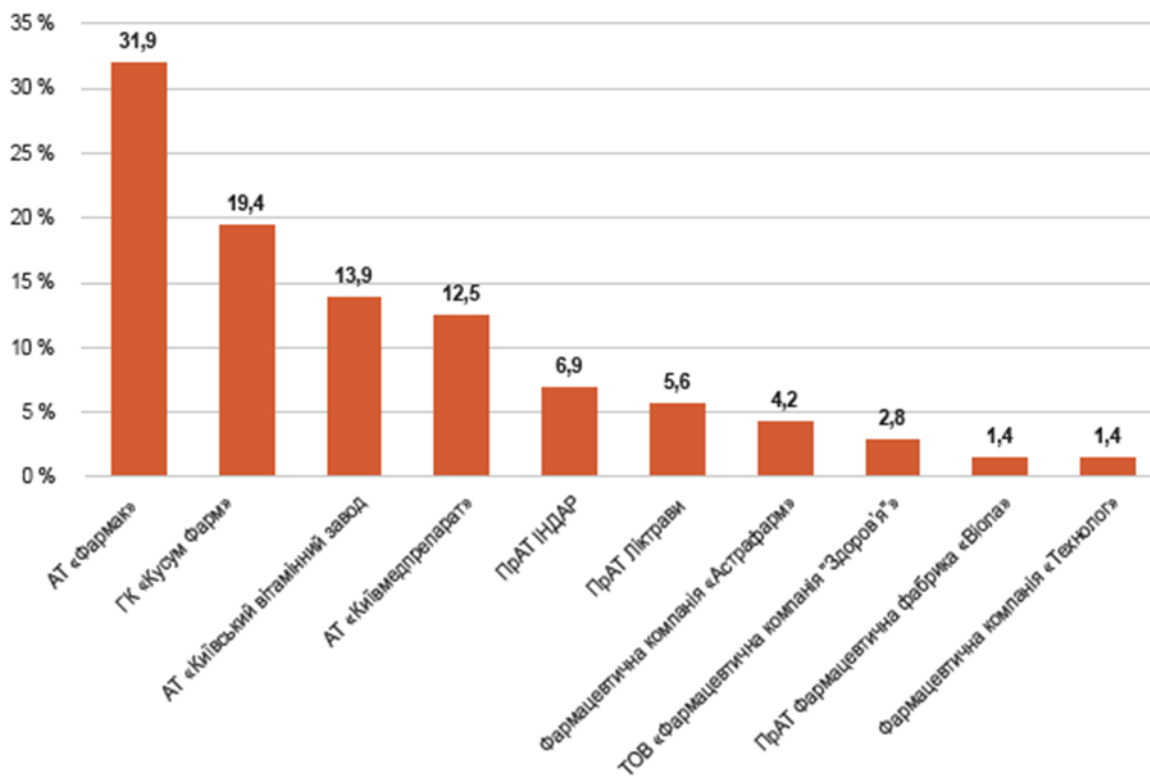


Рисунок 2. Розподіл вітчизняних компаній за кількістю протидіабетичних засобів для терапії цукрового діабету тип-2 [497].

У 2017 році в Україні започатковано програму «Доступні ліки». Таким чином, пацієнти, які мають хворобу цукрового діабету тип-2, мають можливість безоплатного або з незначною доплатою доступу до відповідних ліків.

До переліку лікарських засобів, що підлягають реімбурсації, станом на 20.02.24 року увійшли 54 торгових найменувань для терапії цукрового діабету тип-2, що містять активні фармацевтичні інгредієнти: метформін, гліклазид, глібенкламід, що засвідчує їхню доступність для пацієнтів [498].

Антиоксиданти у лікуванні та профілактиці цукрового діабету. При ЦД 2-го типу виникають ідеальні умови для розвитку оксидативного стресу: збільшується вміст субстратів окислення (глюкози та ліпідів), зменшується вміст природних антиоксидантів (α -токоферолу, глутатіону) й активність антиоксидантних систем. На фоні гіперглікемії активується велика кількість

метаболических механизмов, результатом яких є утворення активних форм кисню (АФК) та формування оксидативного стресу: активація поліолового шляху окислення глюкози, при якому глюкоза перетворюється на сорбітол, що призводить до виснаження коензиму NADPH, необхідного для утворення глутатіону — важливого антиоксиданту; зменшення NADPH призводить до зниження активності глутатіону та розвитку оксидативного стресу. Одним із найважливіших джерел АФК є активація NADPH-оксидази в ендотеліальних та гладком'язових клітинах (цей фермент активується під впливом протейнінази С, кінцевих продуктів глікування інсуліну та ангіотензину II); дихальний ланцюг у мітохондріях також відіграє важливу роль у продукції АФК. За нормальних умов практично весь кисень використовується в мітохондріях для синтезу АТФ і тільки 1–2 % — у пероксисомах для синтезу супероксиду; за ЦД це відношення зміщується в бік синтезу супероксиду [499]. Однією з найважливіших ланок у патогенезі ЦД 2-го типу та його ускладнень вважається саме вільнорадикальне окислення ліпідів та білків. У результаті вільнорадикального окислення ліпідів

утворюється велика кількість продуктів, до яких належать: гідроперекиси ліпідів (первинні продукти ПОЛ) — нестійкі речовини, що легко піддаються подальшим перетворенням з утворенням більш стійких продуктів (альдегідів, кетонів, низькомолекулярних кислот), токсичні для клітини, призводять до порушення функцій мембран і запуску подальших патохімічних каскадів; дієнові кон'югати

(утворюються шляхом відщеплення атома водню від молекули поліненасиченої жирної кислоти, найчастіше — арахідонової); перекисні радикали — H^\cdot , OH^\cdot , HO_2^\cdot ; малоновий діальдегід (МДА) (утворюється в процесі окисної деструкції ліпідів, належить до вторинних продуктів ПОЛ); шифові основи (кінцеві продукти) — кон'юговані сполуки, що утворюються з поліненасичених жирних кислот, діальдегідів та інших вторинних продуктів ПОЛ [499].

Зсув редокс-рівноваги в організмі в бік вільнорадикального окиснення і утворення пероксидів ліпідів, дістав назву «оксидативний стрес».

Оскільки оксидативний стрес відомий як ключовий механізм виникнення та прогресування ЦД та його ускладнень, широко розглядаються фармакологічні підходи, направлені саме на його попередження та корекцію [500, 501].

Основними компонентами, які здатні регулювати процеси вільнорадикального окиснення, запобігати дегенерації β -клітин і стимулювати ендогенну регенерацію острівців, вважаються фенольні сполуки, зокрема флавоноїди, а їхнє застосування можна відзначити як елемент патогенетичної терапії метаболічних порушень [501]. Фенольні сполуки (поліфеноли, біофлавоноїди відносяться до неферментативних антиоксидантів [499].

Флавоноїди – група біологічно активних речовин поліфенольного характеру, які містяться у рослинній сировині у вигляді глікозидів. Найпоширенішою є група флавонолів, яка представлена, головним чином, кверцетином та його глікозидом – рутином. Механізм АО-дії біофлавоноїдів пов'язують з захватом та нейтралізацією АФК, а також впливом на роботу ферментних систем, блокуванням ксантиноксидази, НАДФН-оксидази, циклооксигенази, протеїнкінази С, у результаті чого знижується продукція супероксид-аніона та підвищується активність ферментів АО захисту, зменшуються прояви ліпопероксидації [500].

Вважається доведеним, що важливу роль у патогенезі багатьох захворювань мають вільні радикали, основними серед них є: супероксидний радикал ($O_2^{\cdot-}$), гідроксильний радикал (OH^{\cdot}) та пероксид водню (H_2O_2) [500].

Флавоноїди – це вторинні метаболіти рослин, похідні фенольних сполук, які накопичуються в рослинах, частіше у формі глікозидів. До них належить більш ніж 10 000 ідентифікованих сполук із загальною формулою $C_6-C_3-C_6$. Флавоноїди демонструють широкий спектр активності, а при лікуванні ЦД 2 типу та метаболічного синдрому особливо важливими є їхній вплив на метаболізм та серцево-судинну систему. Основними проявами їхньої дії є зниження

артеріального тиску та рівня глікемії, поліпшення ліпідного спектру крові, зменшення маси тіла та ін.

Точні молекулярні механізми дії поліфенолів ще недостатньо вивчені, проте, вважається, що в основі їхнього впливу лежать антиоксидантна дія, яка полягає в нейтралізації активних форм кисню та нітрогену. Їхня антидіабетична активність полягає в зниженні інсулінорезистентності, регуляції травлення вуглеводів, відкладення жирової тканини, вивільнення інсуліну, поглинання глюкози тканинами.

Механізм їхньої антиоксидантної активності пов'язують із захопленням та нейтралізацією активних форм кисню, а також впливом на роботу ферментних систем, блокуванням ксантинооксидази, НАДФНоксидази, циклооксигенази, протеїнкінази С, у результаті чого знижується продукція супероксид-аніона та підвищується активність ферментів антиоксидантного захисту, зменшуються прояви ПОЛ [500, 501].

Флавоноїди попереджують офтальмологічні ускладнення ЦД, такі як діабетична ретинопатія, крововиливи в склоподібне тіло, тромбоз центральної вени сітківки та ін. Властивість флавоноїдів поліпшувати функцію печінки та нормалізувати рівень холестерину активно використовують для лікування дисліпідемій, атеросклерозу та метаболічного синдрому.

Флавоноїди не проявляють кумулятивної або токсичної дії й у дуже високих дозах не викликають будь-яких негативних явищ.

Рослинні гіпоглікемічні препарати. Діабет 2 типу є найпоширенішим метаболічним розладом у всьому світі, і його поширеність зростає загрозливими темпами як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються.

До відкриття інсуліну і синтетичних цукрознижуючих препаратів фітотерапія була єдиним методом лікування хворих. Тому на сучасному етапі завдяки фітотерапії поповнюється і розширюється арсенал нових лікарських природних препаратів для боротьби з ЦД. Фітотерапія, звичайно, не є альтернативою препаратам інсуліну чи синтетичним цукрознижувальним препаратам, проте може використовуватись за певних типів і стадій ЦД як

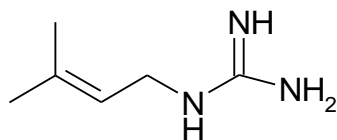
монотерапія у комбінації з дієтотерапією, а також як допоміжна терапія на всіх стадіях захворювання [492, 493, 502].

Для лікування хворих на ЦД у традиційній медицині різних країн світу з давніх часів використовували фітотерапію. Існує близько 800 рослин, які можуть мати потенційні антидіабетичні інгредієнти та використовуються у народній медицині, що напряму пов'язано з їхнім хімічним складом [503]. Деякі з лікарських рослин вивчені та схвалені науковою медициною: родоначальником метформіну – «золотого стандарту» у лікуванні ЦД типу 2 є алкалоїд галегін (похідне бігуаніду), виділений із насіння галеги лікарської (*Galega officinalis* L.). Ідентифікація гуанідину та споріднених сполук у французькому бузку (галезі лікарській) (*Galega officinalis* L.) призвела до розробки бігуанідів. Незважаючи на рослинне походження, бігуаніди не виявлені в рослинах. Значні кількості споріднених бігуанідинових сполук знайдені в зеленому листі карпі (*Murraya koenigii* L.), насінні пажитника сінного (*Trigonella foenum-graecum* L.), момордики харантії (*Momordica charantia* L.) [504].

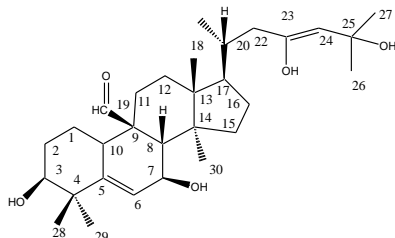
Протидіабетичну дію у численних дослідженнях продемонстрували алкалоїди, глікозиди, галактоманнан, полісахариди, пептидоглікани, гіпоглікани, гуанідин, стероїди, глікопептиди, терпеноїди, флавоноїди, фенольні сполуки, амінокислоти.

Ефективними для підтримання нормального рівня глюкози в різних експериментальних моделях діабету (щури, кролики, собаки, піщанки, лангури або люди) виявилися аліцин і його сірковмісна амінокислота - попередник з часнику; поліпептид-р, момордицин, харантин (інсуліноподібний білок, так званий рослинний інсулін), лектин, що зв'язує галактозу, і 3-О-глюкуронід олеанової кислоти з момордики; і алкалоїд тригонелін, фуростанолові сапоніни (тригонеозид глікозид D і тригофаенозид A), стероїдні сапогеніни (діосгенін і ямогенін) і 4-гідроксиізолейцин з пажитника. Повідомлялося, що деякі флавоноїди, поліфеноли та їх цукрові похідні ефективні проти інгібіторної активності α -глюкозидази та альдозоредуктази (Рис. 3) [505].

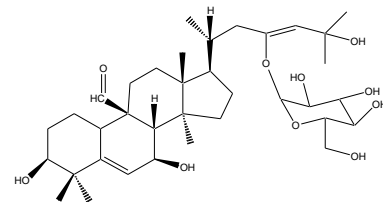
В Україні перелік офіційних антидіабетичних препаратів рослинного походження обмежений (пагони чорниці звичайної, стулки плодів квасолі звичайної, збір «Арфазетин» і збір «Садифіт») [496].



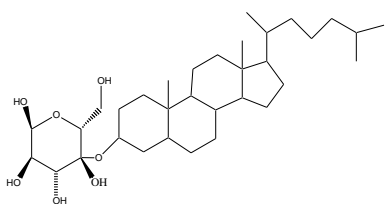
Галегін



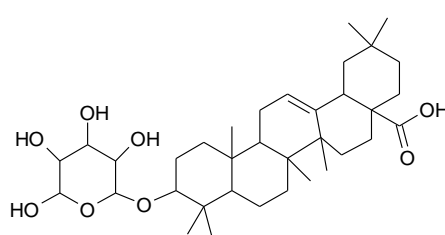
Момордицин I



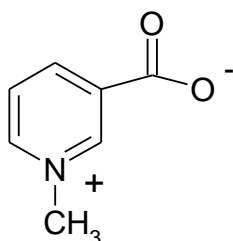
Момордицин II



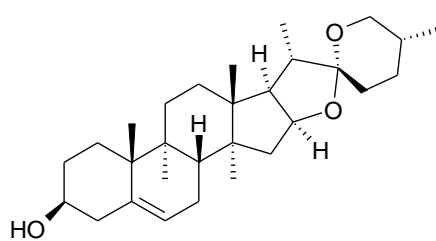
Харантин



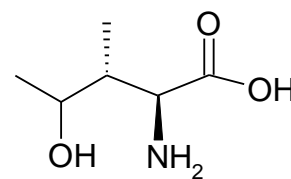
3-О-глюкуронід олеанової кислоти



Тригонеллін



Діосгенін



4-гідроксиізолейцин

Рисунок 3. Протидіабетичні діючі речовини рослин

Для лікування та профілактики цукрового діабету в Україні найчастіше використовуються козлятник лікарський, чорниця звичайна, квасоля звичайна, аралія висока, бузина чорна, кульбаба лікарська, оман високий, лимонник китайський та ін. (табл. 2)

Таблиця 2. - Лікарські рослини, які найчастіше використовуються при цукровому діабеті в Україні [504]

ЛРС, назва рослини	Склад	Фармакологічна дія
Трава, насіння козлятника лікарського (Галега лікарська) (<i>Galega officinalis</i> L.)	Алкалоїд галегін до 0,6%, лютеолін, сапоніни, флавоновий глікозид, галютеолін, дубильні і гіркі речовини, вітамін каротин, стероїди, вищі жирні кислоти.	Гелагін має інсуліноподібну дію. Потогінна, сечогінна дія. Рослина є отруйною, застосування потребує обережності.
Листя, плоди чорниці звичайної (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	Плоди чорниці містять цукри, органічні кислоти, флавоноїди, вітаміни, мікроелементи. Діючі речовини листя –флаволи, дубильні речовини, арбутин, глікозиди, у тому числі.	Препарати із плодів чорниці мають протизапальну, спазмолітичну, сечогінну, протиалергічну, в'язучу дію. Миртилін має інсуліноподібну дію.
Стулки плодів квасолі звичайної (<i>Phaseolus vulgaris</i> L.)	Аргінін, аспарагін, бетаїн, лізин, триптофан, тирозин, вітаміни В ₁ , В ₂ , С, РР, каротин, мінеральні речовини, мікроелементи (особливо хром).	Лушпиння квасолі знижує рівень глюкози крові, містить ефективну сечогінну речовину (аргінін), має репаративний, протизапальний, протиалергічний ефект.
Корені аралії високої (<i>Aralia manshurica</i>)	Вуглеводи, ефірні олії, мінеральні сполуки, глікозиди, вітаміни А, В, С.	Екстракт і відвар кореня аралії знижує рівень глюкози в крові, підвищує м'язовий тонус, покращує апетит. Стимулюючий вплив аралії на ЦНС вищий, ніж у женьшеню й елеутерококу. Аралія є сильним імуномодулятором.
Квіти, плоди, корені бузини чорної (<i>Sambucus nigra</i> L.)	Квіти і бруньки містять гіркий глікозид самбунігрин, ефірні олії, рутин, органічні кислоти, дубильні, слизові речовини, каротин, антоціани. У плодах, крім перерахованих вище, є речовини з Р- вітамінною активністю, поліфеноли.	Відвар із коренів бузини рекомендують при цукровому діабеті та його ускладненнях: полінейропатії, нефропатії, фурункульозі, порушеннях з боку шлунково-кишкового тракту. Бузина має судинорозширювальну, протиатеросклеротичну, антигіпоксичну, сечогінну, протимікробну, в'язучу дію.
Корені кульбаби лікарської (<i>Taraxacum officinale</i> Wigg.)	Гіркі глікозиди, тритерпенові речовини, стерини, смолисті речовини, вітаміни С, Е, каротин, холін, сапоніни, йод, солі заліза, кальцію, фосфору.	Цукрознижувальний ефект кульбаби забезпечується вмістом у ньому інсуліноподібної речовини - інуліну.

Продовження таблиці 2

ЛРС, назва рослини	Склад	Фармакологічна дія
Корені та кореневища оману високого (<i>Inula helenium</i> L.)	Полісахариди (інулін, інулілін, псевдоінулін), сапоніни, смоли, слизові й гіркі речовини, алкалоїди, вітамін Е, ефірні олії.	Цукрознижувальний ефект кульбаби забезпечується вмістом у ньому інсуліноподібної речовини - інуліну. При ЦД використовують відвар із коріння і трави. Крім того, рослина має протизапальну, жовчогінну, сечогінну, загальнозміцнювальну, імуномодулювальну дію.
Насіння, олія льону звичайного (<i>Linum usitatissimum</i> L.)	Насіння містить жирну олію, до складу якої входять гліцериди лінолевої кислоти.	Олія льону має ангіопротекторну дію, що особливо важливо при ЦД, та антисклеротичні ефекти. Відвар насіння льону знижує рівень глюкози у крові і має протизапальну дію на сечовидільну систему.
Плоди, насіння лимонника китайського (<i>Schizandra chinensis</i> Baill.)	Лимонник містить велику кількість органічних кислот (яблучну, винну, лимонну), кристалічні речовини (схізандрин, схізандрол), таніни, ефірні олії, вітаміни С, Е, групи В, сапоніни, флавоноїди, мікроелементи (залізо, марганець, кремній, фосфор).	Настоянка і відвар з лимонника мають судинорозширювальний ефект (при ангіопатіях), цукрознижувальний, тонізуючий, антигіпоксичний, імуномодулюючий ефекти
Зерно, трава, солома овса (<i>Avena sativa</i> L.)	Крохмаль, білкові речовини, жири, цукри, вітаміни групи В, РР, провітамін А, мінеральні солі (калій, кальцій, магній, фосфор, залізо), камедь, органічні кислоти (щавлева, малінова), кумарини, скополетин	Пророслі зерна, свіжий сік із колосся вівса здатні знижувати рівень глюкози в крові, підвищувати працездатність, також володіють заспокійливим, сечогінним, жовчогінним, потогінним, обволікаючим, гастропротекторним ефектами.
Трава сушениці (багна) болотної (<i>Gnaphalium uliginosum</i> L.)	Містить алкалоїди, ефірні олії, каротин, вітаміни С і В, дубильні речовини.	Заспокоює нервову систему, допомагає при безсонні, знижує артеріальний тиск, розширює периферичні судини, що важливо при формуванні діабетичних ангіопатій, посилює регенераційні процеси в тканинах
Бульби топінамбуру (земляна груша) (<i>Helianthus tuberosus</i>)	Рослина містить багато інуліну - інсуліноподібної речовини. Земляна груша багата на калій, залізо, кремній, цинк, чим зумовлена	Нормалізуюча дія топінамбура на електролітний обмін

Продовження таблиці 2

ЛРС, назва рослини	Склад	Фармакологічна дія
Трава хвоща польового (<i>Equisetum arvense</i> L.)	Трава хвоща містить кремнієву, яблучну, щавлеву, аконітову кислоти, каротин, вітамін С, гіркі, дубильні, смолисті речовини, флавонові глікозиди, сапонін еквізотонін, нікотин, ефірні олії, мікроелементи.	Хвощ має цукрознижувальну, антигіпоксичну, протизапальну, репаративну, загальнозміцнювальну, протимікробну, сечогінну, дезінфікуючу дію
Квіти, стеблини, коріння цикорію дикого (<i>Cichorium intybus</i> L.)	Коріння містить інулін.	Має загальнозміцнювальний, сечогінний, жовчогінний ефекти. Коріння містить інулін.
Плоди шипшини (<i>Rosa cinnamomea</i> L.)	Вітаміни С, Е, К, групи В, мікроелементи, органічні кислоти	Настій має тонізуючу дію, позитивно впливає на нервову систему, шлунково-кишковий тракт. Нормалізує вуглеводний обмін, підвищує захисні сили організму. Олія шипшини має ранозагоювальну дію.
Трава манжетки звичайної (<i>Alchemilla vulgaris</i> L.)	Рослина містить стероїди, вітамін С, фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, гіркоти, флавоноїди, ліпіди, ефірні олії, лейкоантоціанідини.	Настій застосовують при цукровому діабеті, анемії, як ранозагоювальний, антисклеротичний, репаративний, сечогінний, жовчогінний засіб
Листя і плоди брусниці <i>Vaccinium vitis idaea</i> L.)	Містить багатий набір вітамінів і мікроелементів, дубильні речовини, органічні кислоти, у листі - фенольні глікозиди (арбутин, вакцинін, лікопін).	Вона може застосовуватися для лікування діабету як гіпоглікемічний засіб, при запальних процесах у нирках, як сечогінний засіб, справляє значні антимікробні, спазмолітичні, жовчогінні, антигіпоксичні властивості, є регулятором діяльності шлунково-кишкового тракту
Плоди горобини звичайної (червона) (<i>Sorbus aucuparia</i> L.)	Високий уміст вітаміну С, каротину, речовин із Р-вітамінною активністю, органічних кислот, дубильних речовин.	Застосовують свіжі і сухі плоди, сік при вітамінній недостатності для активації фізичної і розумової діяльності. Має цукрознижувальні, сечогінні, антимікробні властивості, здатна посилювати згортання крові.
Плоди та листя суниці (<i>Fragaria vesca</i> L.)	Плоди містять органічні кислоти, цукри (фруктозу, галактозу), вітаміни В, С, А, пектинові, білкові, дубильні речовини, мінеральні солі. За	Має протизапальний, спазмолітичний, обволікуючий, репаративний, кардіотонічний, загальнозміцнювальний ефекти. Сприяє кровотворенню, регулює

Продовження таблиці 2

ЛРС, назва рослини	Склад	Фармакологічна дія
	вмістом заліза і кальцію суниця перевершує всі ягоди.	жировий, мінеральний, вуглеводний обміни, широко застосовується при лікуванні цукрового діабету
Трава люцерни (Medicago L., Alfa Alfa)	Кальцій, фосфор, залізо, цинк, мідь та інші. Люцерна містить ряд протеолітичних ферментів, що сприяють розщепленню білків і їх засвоєнню.	Люцерна містить ряд протеолітичних ферментів, що сприяють розщепленню білків і їх засвоєнню. Сприяє загоєнню ерозій, виразок, ран, допомагає в боротьбі з інфекцією, сприяє зниженню запальних процесів, покращує мікроциркуляцію в органах і тканинах та загальний стан хворих на цукровий діабет
Коріння і кореневище солодки голої (Glycyrrhiza glabra L.)	Тритерпеновий сапонін гліциризин, вуглеводи, Крохмаль, гіркоти, слиз, камедь, ефірні олії, фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, мікроелементи.	Рослина здатна знижувати рівень глюкози в крові, має протимікробну, спазмолітичну, судинорозширювальну, протизапальну, антиатеросклеротичну, антигіпоксичну, імуномодулюючу, десенсибілізуючу дії

Готовий протидіабетичний рослинний збір «Арфазетин» містить лушпиння квасолі, плоди шипшини, траву хвоща польового, коріння аралії, кореневище заманихи, звіробою, квіти ромашки). До складу протидіабетичного рослинного збору «Мірфазин» входять листя чорниці, лушпиння квасолі, плоди шипшини, листя кропиви, подорожника, квіти ромашки, календули, трава звіробою, деревію, коріння солодця, оману.

У світовій практиці фітотерапії цукрового діабету використовують дещо інші рослини, серед них найбільш значні види з родин: Fabaceae (11 видів), Lamiaceae (7 видів), Liliaceae (8 видів), Cucurbitaceae (7 видів), Asteraceae (6 видів), Moraceae (6 видів).), виділяються Rosaceae (6 вид.), Euphorbiaceae (5 вид.) та Araliaceae (5 вид.). Рослини, які вважаються найбільш використовуваною рослинною сировиною при лікуванні цукрового діабету, наведені в табл. 3 [506].

Таблиця 3 - Лікарські рослини, які найчастіше використовуються при цукровому діабеті у світі [506]

Латинська назва	Народна назва	Використовувані частини	Основні компоненти	Дози, г
<i>Aloe vera</i>	алоє	сік сухого листя	похідні антрахінону, флавоноїди	0,1-0,2
<i>Cynara scolimus</i>	артишок	листя	похідні кавової кислоти, флавоноїди	4-9
<i>Momordica charantia</i>	момордика, гірка диня	насіння	Поліпептид - Р	а
<i>Solidago virgaurea</i>		квітучі верхівки	тритерпенові сапоніни, флавоноїди, ефірна олія	6-2
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	грецьке насіння	насіння	стероїдні сапоніни, флавоноїди, клітковина	6
<i>Allium sativum</i>	часник	булбус	алиїни	4
<i>Panax ginseng</i>	женьшень	корінь	тритерпенові сапоніни	1-2
<i>Gymnema sylvestre</i>	гімнема звичайна	листя	смоли, гімнемова кислота, сапоніни, флавоноїди	б
<i>Galega officinalis</i>	ждралка	листя	похідні гуанідину, алкалоїди хіназоліну	2
<i>Cyamopsis tetragonolobus</i>	гуарова камедь	ендосперм	галактоманнани, білки	15
<i>Syzygium cumini</i>	ямболан	насіння	дубильні речовини, жирні кислоти	2 - 4
<i>Allium cepa</i>	цибуля	булбус	алиїни	20
<i>Opuntia streptacantha</i>	опунція	кладодії	полісахариди	3

Механізм антидіабетичної активності фітопрепаратів. Серед дуже великої кількості лікарських рослин (ЛР), які традиційно застосовуються при цукровому діабеті, багато видів досліджено на доклінічному етапі та менша кількість – у клініці, клінічно доведено доцільність застосування ресвератролу як активатора сіртуїну SIRT1 при цукровому діабеті II типу [507, 508].

На основі аналізу літературних даних, можна виділити основні принципи і патогенетичні механізми фармакологічної дії фітопрепаратів при цукровому діабеті [508]:

- стимуляція синтезу інсуліну β -клітинами підшлункової залози з модуляцією та оптимізацією його дії на рівні тканин;
- інгібування гормонів, які підвищують рівень глюкози в крові;

- вплив на синтез глюкози в печінці та її утилізацію в периферичних тканинах;
- вплив на інсулінорезистентність тканин (підвищення кількості інсулінових рецепторів або посилення їх чутливості до інсуліну);
- стимуляція процесів регенерації β -клітин;
- наявність гіпоглікемічного ефекту. Лікарські рослини частково відтворюють або посилюють ефекти інсуліну та низки пероральних антидіабетичних препаратів при можливому зниженні їх побічних ефектів і дози;
- вплив на всмоктування, шляхи обміну та утилізації глюкози. Зокрема, сповільнення процесів абсорбції глюкози з просвіту кишечника та вплив на глікогенутворюючу функцію печінки;
- зменшення проявів неспецифічних загальнопатологічних патогенетичних ланок: оксидативного, нітрозитивного стресу, ендотеліальної дисфункції, системного низькоінтенсивного запалення;
- покращення роботи всіх ланок імунної системи, порушення якої є одним із складових моментів у розвитку цукрового діабету;
- нормалізація вторинних порушень обміну речовин і гормонів; поліпшення загального стану та самопочуття хворих;
- забезпечення профілактики ускладнень з боку серцево-судинної, сечовидільної, легеневої систем, опорно-рухового апарату, покращення якості життя пацієнтів [508].

У більшості препаратів рослинного походження і їх вторинних метаболітів, які використовуються при лікуванні цукрового діабету, механізми їх впливу включають стимуляцію β -клітин панкреатичних острівців, що синтезують інсулін, регулювання сигнальних шляхів інсуліну, транслокації рецептора GLUT-4 (глюкозного транспортера), активації PPAR- γ (рецептора активації пероксисом), активації протеїнкінази та фосфатидилінозитид-3-кінази, інгібіцію Na-залежних інтестинальних глюкозних транспортерів (SGLT1, SGLT2). Деякі хімічні сполуки рослин сприяють збільшенню поглинання глюкози м'язовими і жировими тканинами, пригнічують всмоктування глюкози шляхом інгібування

кишкової α -амілази і α -глюкозидази, запобігають продукції глюкози клітинами печінки [508, 509].

Дослідження *in vitro* та *in vivo* [510] показали, що поліфенольні сполуки покращують гомеостаз глюкози завдяки численним потенційним механізмам дії в кишечнику, печінці, м'язових адипоцитах і β -клітинах підшлункової залози, а також через пребіотичні ефекти в травному тракті. Поліфеноли можуть інгібувати α -амілазу та α -глюкозидазу, пригнічувати всмоктування глюкози в кишечнику натрій-залежним транспортером глюкози 1 (SGLT1), стимулювати секрецію інсуліну та зменшувати вироблення глюкози печінкою. Поліфеноли також можуть посилювати інсулінозалежне поглинання глюкози, активувати 5'-аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (AMPK), змінювати мікробіом і мати протизапальну дію.

У літературі є приклади комплексних рослинних препаратів для лікування діабету, механізм дії яких передбачає зміну глікемічного метаболізму, зниження рівня холестерину та полегшення секреції інсуліну.

У роботі [511] досліджують таблетки GlycaCare-II® (522,5 мг), які були виготовлені компанією Sami-Sabinsa Group Limited (раніше Sami Labs Limited), Індія. GlycaCare-II® (табл. 4).

Таблиця 4. Склад таблеток GlycaCare-II® (522,5 мг)

№	Назва інгредієнту	Кількість, мг	Відсоток активних інгредієнтів
1	Екстракт кориці (Cinnamon Extract)	150	20% поліфенолів
2	Екстракт Momordica charantia	150	0,5% харантин
3	Екстракт птерокарпуса (водорозчинний) (Pterocarpus Extract)	150	5% С-глікозиди
4	Екстракт Gymnema sylvestre	30	25% джимнемових кислот
5	Екстракт Salacia reticulata	20	1% магніферину
6	Екстракт Eugenia jambolana	20	<15% дубильних речовин
7	Піперин (Біоперін)	2,5	95% піперину

Коричний альдегід екстракту кориці підвищує чутливість організму до інсуліну шляхом посилення стимульованого інсуліном фосфорилування тирозину, тоді як поліфеноли кориці виявляють інсуліноподібну активність.

Діючі речовини момордики: харантин, віцин і поліпептид-р (інсуліноподібний гіпоглікемічний білок) мають антигіперглікемічний ефект за механізмом, подібним до інсуліну.

Екстракт птерокарпуса допомагає захистити від окисного стресу при діабеті. Птеростильбен, присутній в екстракті, нормалізує рівень інсуліну в сироватці крові та знижує окислювальний стрес у щурів з діабетом, С-глікозиди птерокарпусу, збільшують поглинання глюкози скелетними м'язами і можуть бути активним компонентом, відповідальним за антигіперглікемічну активність. Джимнемові кислоти з *Gymnema sylvestre* діють як антигіперглікемічний агент, заповнюючи мішені рецептора, запобігаючи всмоктуванню молекул цукру у кишечнику.

Салацинол і мангіферин із *Salacia reticulata* інгібують фермент альфа-глюкозидазу, знижуючи рівень глюкози в плазмі.

Кора *Eugenia jambolana* та плоди містять рафінозу, яка має гіпоглікемічну дію, що пов'язано із збільшенням секреції інсуліну підшлунковою залозою або інгібуванням розпаду інсуліну. Піперин покращує поглинання поживних речовин через модифікацію епітеліальних клітин і сприяє проникності [511].

Результати рандомізованого клінічного дослідження [511] демонструють потенціал GlycaCare-II як альтернативного безпечного препарату для лікування цукрового діабету 2 типу, який має подібну терапевтичну відповідь порівняно з метформіном. Виявилося, що GlycaCare-II також краще впливає на зміни ліпідних параметрів.

Автори роботи [512] дослідили антиоксидантну композицію *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Enicostemma littorale*. Відомо, що ці екстракти цих рослин окремо показують антиоксидантну активність, тобто зменшують окислювальний стрес у клітинах, що покращує стан хворих на цукровий діабет,

серцево-судинні захворювання, рак та запальні процеси. Поєднання цих рослин у композиції призвело до підвищення антиоксидантної активності.

Комплексний екстракт з рослин порівнювали з стандартними антиоксидантними сполуками – вітаміном С та бутилгідроксіанізолом (ВНА). Авторами дослідження було створено потужний антиоксидантний композитний екстракт на основі *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Encicostemma littorale* з IC50 45 мкг/мл. Значення IC50 екстракту, *Gymnema sylvestre* – 140 мкг/мл, композицію *Momordica charantia* – 225 мкг/мл, *Encicostemma littorale* – 140 мкг/мл. Антиоксидантний потенціал препарату перевершує бутилгідроксіанізол і дорівнює антиоксидантній активності вітаміну С.

Автори роботи [513] розробили фітокомпозицію (ADJ6), яка поєднує шість різних трав, які мають значну протидіабетичну дію: *Momordica charantia*, *Psidium guajava*, *Phyllanthus emblica*, *Trigonella foenum-graecum*, *Syzygium cumini*, *Gymnema sylvestre* та довели синергічний ефект композиції для лікування діабету.

У дослідженні [514] вивчалася гіпоглікемічна активність *Momordica charantia* та *Gymnema sylvestre* у поєднанні з піоглітазоном.

Діабетичних щурів лікували екстрактами *Gymnema sylvestre* (300 мг/кг) і *Momordica charantia* (300 мг/кг) зі зниженими дозами PGL (75%, 50% і 25%) і різні параметри спостерігали протягом 40 днів.

Біохімічні та гістопатологічні результати показали, що комбінація продемонструвала кращий гепатопротекторний, нефропротекторний і нейропротекторний ефекти порівняно з PGL окремо.

Аналіз лікарської рослинної сировини, яка має антидіабетичну активність. Методи дослідження ЛРС, яка містить сапоніни. Оскільки сапоніни є складними сумішами з дуже подібними структурами та полярностями, їх вилучення та розділення є складним завданням. Традиційно сапоніни в основному екстрагують відварюванням, перекристалізацією та іншими методами. Однак ці методи мають багато недоліків, таких як

трудомісткість, низька ефективність екстракції, використання токсичних і шкідливих органічних розчинників і забруднення навколишнього середовища.

В останні роки з розвитком екологічної хімії все більше уваги привертають екологічно чисті технології. Іонні рідини (ILs) — це рідкі солі, що складаються з органічних катіонів і неорганічних або органічних аніонів з незначною летючістю, низькою займистістю, хімічною стабільністю, доброю екологічністю, хорошою розчинністю органічних сполук і здатністю до екстракції.

В даний час існують комбіновані методи в поєднанні з ILs, такі як мікрохвильова екстракція (MAE) та ультразвукова екстракція (UAE), які показують значні поліпшення в області екстракції та розділення. Доведено, що ультразвукова екстракція на основі іонної рідини (IL-UAE) є найефективнішим методом екстракції сапонінів із природних рослин [515].

Використання мікрохвильової енергії забезпечує швидке розчинення, висушування, кислотний гідроліз та екстракцію органічних сполук з рослин. Мікрохвилі безпосередньо нагрівають розчинник або суміш розчинників, а пряма взаємодія мікрохвиль із вільними молекулами води, присутніми в залозах і судинних системах, призводить до подальшого розриву рослинної тканини та вивільнення компонентів в органічний розчинник. Перевагами методу IL-MAE є зменшення об'єму розчинника та витрат часу, а також збільшення пропускної здатності проби.

SFC — це технологія зеленого хроматографічного розділення. Використовуючи надкритичну рідину з низькою в'язкістю та високим коефіцієнтом дифузії, таку як надкритичний діоксид вуглецю, як рухома фаза, SFC демонструє деякі відмінні характеристики, такі як висока ефективність розділення, висока швидкість потоку, короткий час аналізу, екологічність та низька вартість тощо (для газоподібного CO₂ критичною точкою є параметри: температура +31,3°C і тиск 7,36 МПа. Після завершення екстрагування тиск зменшують, діоксид вуглецю випаровується, а екстракт очищують, переробляють або вважають за кінцевий продукт).

Метод SFC дозволяє розділяти хіральні структури, зокрема сапонінів, та має широкий діапазон адаптивності та селективності для хроматографічного аналізу. Цей метод підходить в основному до виділення стероїдних сапонінів [516].

Для отримання сапоніноподібних активних інгредієнтів з натуральних продуктів широко використовується метод високоефективної розподільної рідинної хроматографії (HSCCC) (рис. 4).

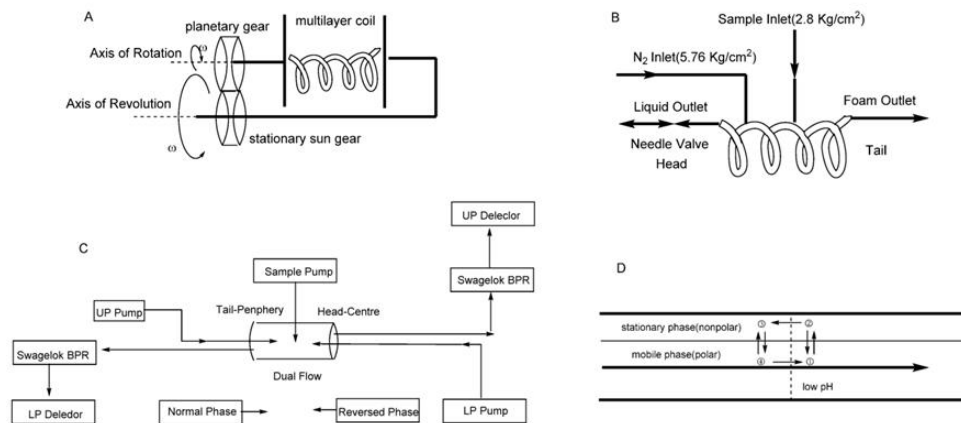


Рис. 4. Принципова діаграма різних типів HSCCC [517].

(А) Синхронний планетарний рух багат шарової змійовикової сепараційної колони; (В) конструкція змійової колони для подвійного HSCCC; (С) Конструкція змійовикової колони для піни HSCCC; (D) механізм очищення HSCCC у зоні рН.

Для виділення сапонінів також використовується технологія фракціонування піни – це технологія фізичної адсорбції та розділення, яка концентрує поверхнево-активні речовини відповідно до їх різної поверхневої активності. Ця технологія має такі переваги, як просте обладнання, невеликі інвестиції, низьке споживання енергії та висока адаптивність до навколишнього середовища, а також є заміною екстракції розчинником (рис. 5). Оскільки сапоніни є типовими біоповерхнево-активними речовинами, вони мають хороші піноутворювальні властивості. Таким чином, сапоніни можуть бути зконцентровані з фільтрату шляхом пінного фракціонування. Дослідники розробили новий процес для виділення сапонінів *Achyranthes* у поєднанні з екстракцією та пінним фракціонуванням. Основними сполуками

концентрованих і очищених піносолей, отриманих за розробленою технологією, є тритерпеноїдні сапоніни (Рис. 5) [518].

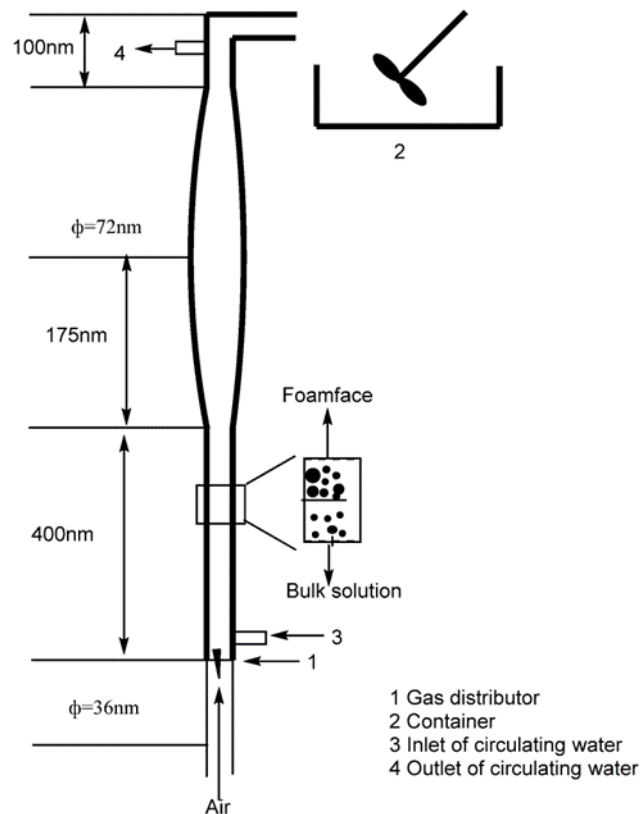


Рис. 5. Експериментальна установка пінного фракціонування [518].

Аналіз ЛРС, яка містить сапоніни. Наявність сапонінів в лікарській рослинній сировині можна встановити за допомогою якісних реакцій, які проводять безпосередньо з сировиною або з водним витягом з неї (табл. 5).

Загальних методів кількісного визначення сапонінів в лікарській рослинній сировині не існує.

Для кількісного визначення сапонінів у рослинній сировині використовують методи, засновані на використанні біологічних та фізичних властивостей сапонінів, тобто визначення гемолітичного, рибного індексів та пінного числа, а також хімічні методи [517].

Таблиця 5. Якісні реакції сапонінів

№	Реактив	Забарвлення
1	H ₂ SO ₄	Жовте → червоно-фіолетове
2	Лібермана-Бурхарда (оцтовий ангідрид, H ₂ SO ₄ конц., хлороформ)	На межі шарів червоне кільце → фіолетове → смарагдово-зелене
3	Формальдегід, H ₂ SO ₄ конц.	Жовте → малинове
4	Лафона (H ₂ SO ₄ конц., солі Cu ²⁺ , Fe ²⁺ , t ⁰ C	Синьо-зелене
5	Сальковського (H ₂ SO ₄ конц., хлороформ)	Нижній шар забарвлений у помаранчевий колір
6	Розчини Sb (III), Sb (V) хлоридів у хлороформі	Червоне → фіолетове
7	Санье (ванілін, H ₂ SO ₄ конц., t ⁰ C	Тритерпенові – червоне, стероїдні – жовте
8	Ерліха (n-диметиламінобензальдегід, HCl)	Фуростанолові – рожеве
9	Кислота хлорсульфонова	β-амірин – коричневе, фіолетове; кислота бетулінова – блакитне

Окрім вищевказаних аналітичних методів, для ідентифікації та кількісного аналізу сапонінів використовують спектрофотометрію, тонкошарову хроматографію (TLC), високоефективну рідинну хроматографію (HPLC), капілярний зонний електрофорез (CE), спектроскопію у ближньому інфрачервоному діапазоні (NIRS), методи QAMS (quantitative method by single marker), засновані на використанні єдиної маркерної сполуки для кількісного аналізу багатокомпонентних лікарських препаратів, рослинних екстрактів, ультра високоефективну рідинну хроматографію (UPLC), імунологічний аналіз, інфрачервону спектроскопію та метаболоміку. При аналізі сапонінів метаболомічні методи в основному поєднуються з масспектрофотометричними методами, рідинною хроматографією, газовою хроматографією та ЯМР-спектроскопією. ЯМР-спектроскопія надає цінні відомості про характеристики метаболітів складних рослинних екстрактів і має такі переваги, як велика швидкість виявлення, легка абсолютна кількісна оцінка та чітка ідентифікація

сполуки; ці позитивні властивості роблять метод придатним методом для аналізу великих кількостей метаболітів [517, 518].

Приготування рослинних екстрактів плодів Момордики харанції. Для виготовлення екстракту плоди *Momordica charantia* сушать при кімнатній температурі, подрібнюють млином та зберігають при 5°C до подальшого аналізу. Фруктовий порошок екстрагують розчинниками (етанолом і метанолом) методом Сокслета. Розчинники випарюють на роторному випарнику при 40-50°C. З кінцевим виходом 3,2% і 3,6% для етанольного і метанольного екстрактів, відповідно [519].

У роботі [520] порошок сушених фруктів мацерували петролейним ефіром для видалення жиркових речовин. Вижимку вичерпно екстрагували етанолом (95%) методом мацерації. Етанольний екстракт концентрували на роторному випарнику при 10000 об/хв. Концентрований екстракт послідовно фракціонували хлороформом, толуолом і етилацетатом. Усі фракції зберігали в герметичних контейнерах. Етанольний екстракт і фракції додатково піддавали попередньому фітохімічному скринінгу, щоб виявити різні вторинні метаболіти за стандартною процедурою.

Авторами дослідження [519] було помічено, що фракція толуолу містить більшу кількість флавоноїдів, які володіють антимікробною дією.

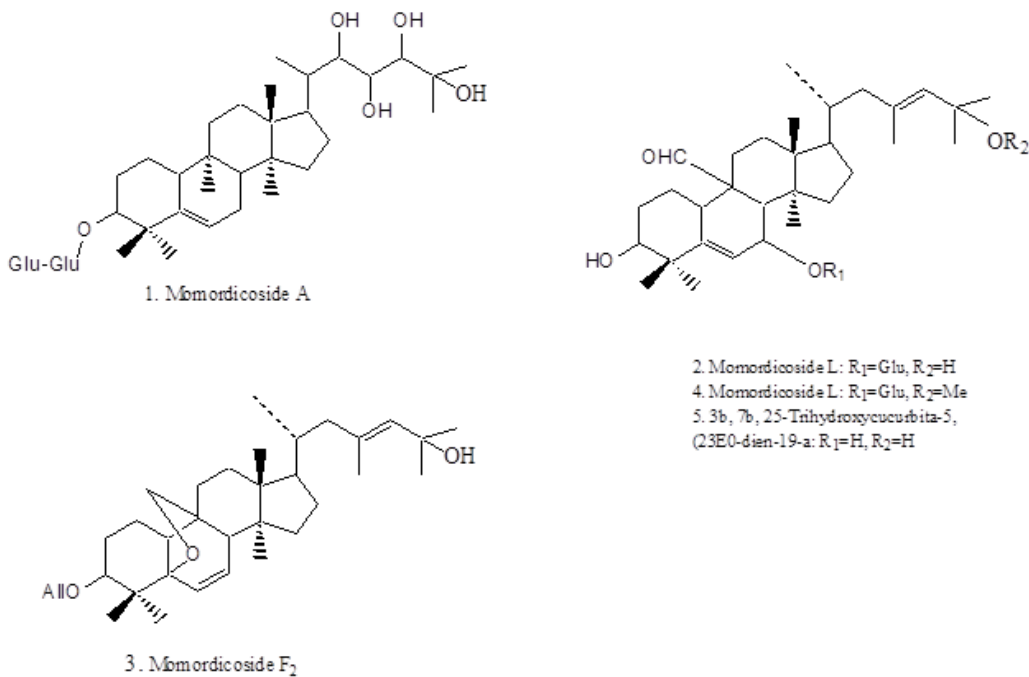
Попередній фітохімічний скринінг екстракту та всіх фракцій проводили за стандартною процедурою [520], яка виявила наявність різних хімічних компонентів, наведених у таблиці 6.

Таблиця 6. Фітохімічний аналіз екстракту плодів Момордики харантії [520]

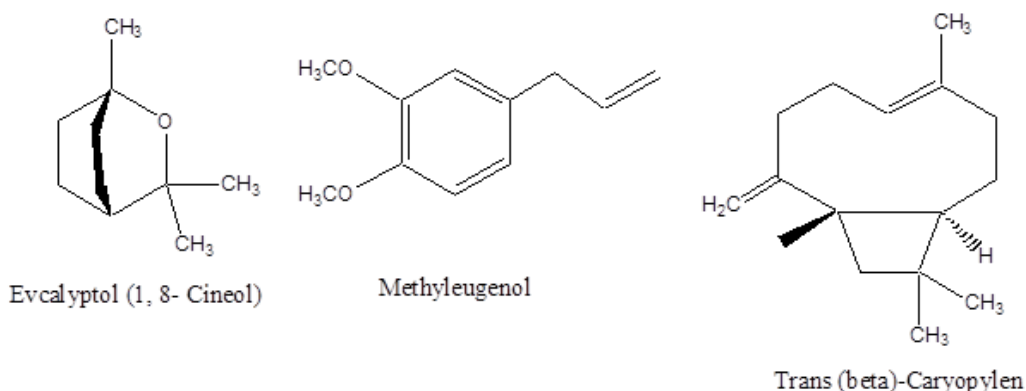
Тип тесту	Реактиви	Етанольний екстракт	Толуеновий екстракт
Флавоноїди	FeCl ₃	++	++
Полісахариди	Моліша	+	++
	Бенедикта	+	+
Білки	Біуретовий реактив	+	+
	Реактив Міллона	+	+
Амінокислоти	Нінгідринний реактив	–	–
Глікозиди	Реактив Легаля	++	++
	Бромна вода	+	++
Стероїдні сполуки	Реактив Салковського	++	+
	Реактив Лібермана-Бурхарда	++	+
Таніни	Желатину розчин	++	+
Фенольні сполуки	Ацетат плюмбуму	++	+
	Оцтова кислота	–	–
Жири	Фільтрувальний папір	–	–
Алкалоїди	Тест Хагерса	–	–
	Мурексидна проба	–	–
	Амонію ренікат	–	–

У роботі [521] розроблено простий і специфічний аналітичний метод для кількісного визначення п'яти тритерпеноїдів кукурбітанового типу, виділених із плодів *Momordica charantia*. Тритерпеноїди, присутні в плодах *Momordica charantia*, поділяють за допомогою розчину ацетонітрилу (0,1% оцтової кислоти)-води (0,1% оцтової кислоти)-метанолу (0,1% оцтової кислоти) зі швидкістю потоку 0,5 мл/хв. Розділення за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії проводили на колонці з оберненою фазою Phenomenex C18. Встановлено, що при використанні випарного детектору світлорозсіювання,

основні тритерпеноїди *Momordica charantia* можуть бути виявлені при концентрації 10 мкг/мл.



Авторами роботи [522] були ідентифіковані терпеноїди етанольного екстракту плодів Момордики харантії (Індонезія) за допомогою газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням (GC-MS). В етанольному екстракті були виявлені наступні компоненти: 2,4-пентадіол (23,61%), евкаліптол (1,8-цинеол) (20,41%), транс (бета)-каріопілен (10,07%), 3-децин-2-ол (9,54%), епіглобулол (7,82%), метилевгенол (7,15%), бета-селінен (5,80%), альфа-селінен (5,43%) і альфа-гумулен (5,29%).



Виготовлення рослинних екстрактів Джимнеми лісової. Екстракт *Gymnema sylvestre* виробляли з гомогенізованого у порошок листя, який замочували в водному розчині та у метанолі (1:10). Колби залишали і струшували щодня протягом 5 днів, після чого їх фільтрували за допомогою муслінової тканини.

Фільтрат випарювали до пастоподібного стану за допомогою лабораторної парової бані. Були отримані липкі темні напівтверді екстракти. Їх зважували та зберігали в стерильному контейнері в холодильнику при 4°C для подальшого використання [523].

У метанольному екстракті були виявлені стероїди, флавоноїди, іридоїди, кумарини, феноли, дубильні речовини, алкалоїди, сапоніни, терпеноїди. У водних екстрактах Джимнеми спостерігалися лише сапоніни (табл. 7). Наявність усіх цих сполук у рослинах відповідає за різні лікувальні властивості, такі як антиоксидантна, протимікробна, протизапальна та протипухлинна дія тощо.

Таблиця 7. Фітохімічний аналіз водного та метанольного екстракту Джимнеми лісової

№	Фітохімічні сполуки	Водний екстракт	Метанольний екстракт
1	Стероїдні сполуки	–	+
2	Флавоноїди	–	+
3	Кумарини	–	+
4	Феноли	–	+
5	Таніни	–	+
6	Алкалоїди	–	+
7	Сапоніни	+	+
8	Терпеноїди	–	+

У роботі [524] автори досліджували хлороформний, діетиловий та ацетоновий екстракт надземної та підземної частин рослини. Ідентифікація компонентів була проведена за допомогою газової хромато-мас-спектрометрії. Фітохімічний аналіз надземної та підземної частин рослини показав наявність 11 сполук у надземній частині та 24 сполук у підземній частині рослини. За вмістом найбільшими виявилися ейкозан (20,81% – надземна частина, 23,5% – підземна частина), олеїнова кислота (15,71% – підземна частина), стигмастерол (9,31% – надземна частина, 12,66% – підземна частина). У коренях і у надземній частині містилися ейкозан, бензохінолін, стигмастерін.

Приготування рослинних екстрактів Енікостеми прибережної. Екстракт Енікостеми прибережної виготовляли з висушеної на сонці рослини, яку

механічно подрібнювали, замочували в етиловому спирті та відстоювали. Спиртовий шар декантували через сім днів. Цю процедуру продовжували до повного екстрагування рослинного матеріалу етиловим спиртом. Отриманий таким чином етанольний екстракт переганяли і концентрували до отримання липкої маси [525], після чого його екстрагували петролейним ефіром, бутанолом і етилацетатом після перемішування з одним літром води. Ці екстракти концентрували при зниженому тиску.

Отримані фракції розділяли за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи оксид алюмінію, насичений петролейним ефіром. Елюювання проводили за допомогою техніки градієнтного елюювання. У результаті були виділені лютеолін та α -амірину ацетат, структура яких підтверджена даними ІЧ, ЯМР та МС.

Таблиця 8 . Попередній фітохімічний скринінг екстрактів *E. littorale* [525]

№	Тести	Етанольний екстракт	Петролейний екстракт	Етилацетатний екстракт	Бутанольний екстракт
1	Алкалоїди	+	+	+	+
2	Вуглеводи	+	+	+	+
3	Флавоноїди	+	–	+	+
4	Тритерпеноїди	+	+	+	+
5	Білки	–	–	–	–
6	Смоли	–	–	–	–
7	Сапоніни	–	–	–	–
8	Стероїди	+	–	–	+
9	Дубильні речовини	+	–	–	+
10	Крохмаль	–	–	–	–
11	Глікозиди	+	+	+	+

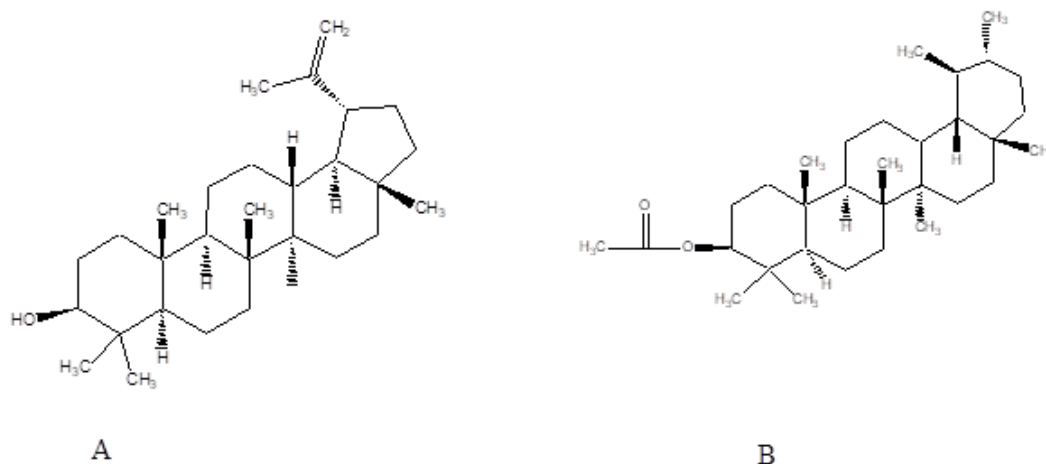


Рис. 6. Структура лутеоліну (А) та α -амірину ацетату (В), виділених з *Enicostemma littorale*

У роботі [526] в якості екстрагенту використовували воду. Тонкий порошок з розміром частинок 40–60 меш замочували в трикратній кількості води на 2 години, а потім кип'ятили 30 хвилин. Три такі екстракції проводили з кожної партії. Залишок видаляли фільтруванням, а водорозчинний фільтрат об'єднували та випарювали. Було встановлено, що вихід сухого екстракту *Enicostemma littorale* становить 28%. З водного екстракту за допомогою колонкової хроматографії було виділено секоїридоїдний глікозид – свертіамарин (рис. 7). Виділення та характеристику свертіамарину з *E. littorale* проводили шляхом реєстрації температури плавлення та УФ-спектрометрії зі стандартним зразком свертіамарину (рис. 7).

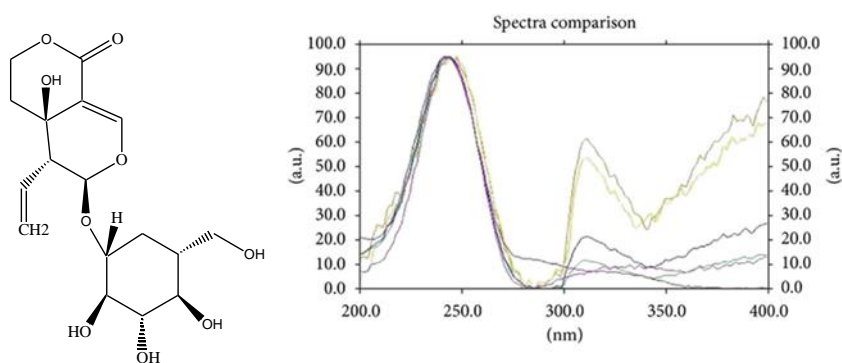


Рис. 7 - Хімічна структура свертіамарину. Накладення ультрафіолетового спектру поглинання свертіамарину, виділеного в лабораторії, та еталонного стандарту (λ max: 240–245 нм).

Висновки. У роботі розглянуто проблему лікування цукрового діабету, класифікацію та механізм дії гіпоглікемічних засобів. Наведено маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку протидіабетичних лікарських засобів. Представлено огляд рослинних гіпоглікемічних препаратів, механізм антидіабетичної активності фітопрепаратів та аналіз лікарської рослинної сировини, яка має антидіабетичну активність.

SECTION 12. PHARMACOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.12.1

12.1 Wild carrot Fruit *Dauci carotae fructus* in the composition of medical products presented on the pharmaceutical market in Ukraine

Due to their low toxicity, ease of digestion, mild action and the possibility of long-term use without side effects, herbal medicines are widely used in the complex treatment of various diseases. This is especially important in the treatment of diseases of the internal organs, especially those diseases that are chronic, for example, in urology and nephrology [527, 528]. The nomenclature of phytopreparations and medicinal plants that make up their composition is considerable, and in this paper we will focus on one of them, namely **wild carrot *Daucus carota***.

Wild carrot *Daucus carota* is biennial herbaceous, stiff-haired plant of the celery family (Apiaceae). The *Daucus* genus includes about 60 species. The name comes from: Latin and Greek *daukos* - various celery plants; *daio* - to burn, to heat and Latin *carota* - transliteration of Greek *karota* - carrot

The stem is erect, faceted-furrowed, branched at the top and can be 25-80 cm tall. The leaves are pinnately dissected twice or thrice, with oblong or linear, incisely toothed lobes. The flowers are regular, small, 5-petalled, white, collected in complex large umbels, at the base of which there is a wrapper formed by pinnately separated leaves; the central flower of the umbel is often sterile, dark red, on a long pedicel. The fruit is a two-seeded achene. Carrots germinate in March-May. Blooms - begins in the first year of life, in June-July. Fruits in July-August. Autumn shoots overwinter and continue to develop next year, forming fruits and seeds. Under unfavourable conditions, the seedlings overwinter twice, and the plant bears fruit once every two years, i.e. it develops as a biennial.

The germination depth is no more than 8-10 cm. The maximum fertility is 12600 cotyledons. Germination temperature: minimum +6...+8, and optimal +22...+28°.



Pic.1. Wild carrot *Daucus carota*

Wild carrot **grows** as a weed in fields and open areas throughout Ukraine, except in the highlands of the Carpathians. It outcompetes perennial grasses and other perennial crops [529-532].

The pharmacological properties of herbal medicines depend on the morphological parts of the plant from which they are made, i.e. on their qualitative and quantitative content of biologically active substances.

For medical purposes, the fruits of the plant (Fructus Dauci carotae) are used, which contain

- organic acids (formic, acetic, butyric);
- essential oil 0,5-2,9%, and in its composition (in %) - α -pinene 2-4,5, myrcene, limonene 0,2-1, camphene, p-cymene 0,1, geraniol 2-60, geranyl acetate 17-81, citronellol 1,5-2, linalool 0, 5, sabinene 0,5-20, thymol, β -pinene 0,5, citral, α -thujene, α -terpinene, γ -terpinene, terpinyl acetate, bornyl acetate, β -caryophyllene 2-4, epoxy hydrocaryophyllene, β -phellandrene, bergamotene 7, β -bisabolene 10-35, azarone, azarone aldehyde (2,4,5-trimethoxybenzaldehyde), carotene 20-55, cinnamaldehyde, β -elemenene, acorenone, unipercamphor, elemicin, daukol 0,5, dauzen, α -guruguenene, α -curcumin, nonene, γ -decalactone, tiglycolic acid, aliphatic hydrocarbon $C_{30}H_{62}$;

- coumarins 0.8%: umbeliferone, esculetin, scopoletin, ostol; steroids; flavonoids: 5-hydroxyflavone, zatinin, luteolin, 7- β -O-glucopyranoside and 7-rutinoside of luteolin, diosmetin, 7-O-glucoside of diosmetin, quercetin, 3-glucoopyranoside of quercetin, chrysin, apigenin, 5-O-glucoside, 4'-O- β -D-glucoside, 7- β -D-glucopyranoside and 7-O- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-mannopyranoside of apigenin, kaempferol, 3-O- β -D-glucoside of kaempferol, quercitrin;

- fatty oil 11-50%, it contains the following acids (in %): palmitic 3.6-6.87, petroselinic 13.66-71.2, oleic 11.6-53.75, linoleic 12.2-14.78, pelargonic 1.35, capric 3.29, undecyl 2.9, lauric 2.5, stearic 0.7-2.94;

-furanochromones (xanthotoxin, peucedanin);

Tannins - 0.2%;

-alkaloids - 1.4%. [529].

Wild carrots are *harvested* when fully ripe (cut umbels are dried and threshed). Dry fruits are stored in tightly closed boxes. Pharmacies do not sell the raw material.

Pharmacological properties and uses. Since ancient times, people have noticed that wild carrot seeds have useful and healing properties. It is used as a diuretic, choleric, salt-soluble, antispasmodic, sedative, anti-inflammatory and antimicrobial agent [532].

- In folk medicine , seed infusion is recommended for inflammatory processes and urinary retention. The use of the infusion is an effective prevention of urolithiasis and kidney stones, preventing surgical intervention as it accelerates urine formation and helps to remove sand and small stones from the kidneys. An infused weak decoction of the seeds is used on the recommendation of a doctor to improve digestion in infants. It relieves colic, relieves gas accumulation in the intestines and helps the child sleep well. In case of kidney stone disease, drink an infusion of the fruit, while following a diet, as in case of nephritis.

- Decoction, infusion and powder from the seeds:

- - improve digestion;

- - are a good laxative, anthelmintic, and carminative.

- They are used for:
 - - flatulence;
 - - inflammation of the gallbladder;
 - - cholelithiasis (powder from the seeds on the tip of a knife is washed down with broth, water, taken 3 times a day before meals).
- Preparation and use:
 - - Decoction of seeds: 1 tbsp. spoon of raw materials for 1 glass of water, boil for 1 minute, leave for 2 hours, strain before use, take from 1 tbsp. spoon to 1 glass (depending on the condition) 3 times a day before meals.
 - Infusion in the presence of sand: Place 1 tbsp of seeds in a glass of boiling water, cover and leave overnight. In the morning, strain the infusion, heat it up. Take 3 times a day, 1 tbsp. spoon. If the dose is followed, treatment lasts about 2 weeks [533].

Contraindications: individual intolerance and allergies.

Carrot seed oil, which is obtained by grinding the dry seeds of the plant, is also used as a medicine, as well as in cosmetics and cooking. The finished product is yellow-brown, viscous and has a specific woody-earthy aroma. The benefits of carrot seed oil are obvious: it has a positive effect on the nervous system (it contains B vitamins); it normalizes the water-salt balance with sodium; vitamin E rejuvenates the body; it helps heal wounds; it boosts immunity; it is an antioxidant; it has anti-inflammatory properties.

In **scientific medicine**, the fruits of this plant are used to make various herbal medicines. The analysis of the range of medicinal products available on the modern pharmaceutical market of Ukraine containing wild carrot *Daucus carota* was carried out based on the data of the State Register of Medicinal Products of Ukraine (as of January 2024) and the qualification system ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) [534], Compendium [535] and other printed and electronic publications, search scientific databases and resources [536]. The work was carried out using statistical, logical and graphical methods. Marketing research and analysis of the

range of herbal products containing wild carrot seeds were conducted for the products that are allowed for use in Ukraine after their state registration in accordance with the current legislation of Ukraine [537].

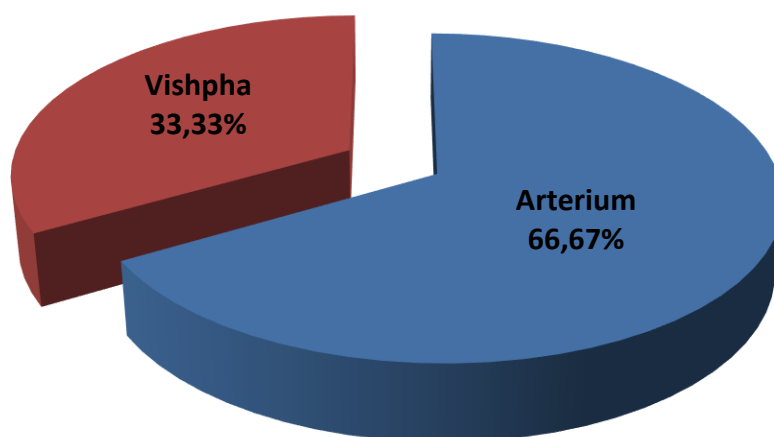
As of January 2024, 3 substances containing wild carrot seeds *Daucus carota* were registered on the pharmaceutical market of Ukraine (Table 1) [534-536].

Table 1: Herbal medicinal products containing wild carrot seeds *Daucus carota* and included in the State Register of Medicinal Products of Ukraine

Name and manufacturer	Pharmaceutical form	Number of forms	The amount of active ingredients in the product	Category
UROLESAN® (Arterium Corporation PJSC "Kyivmedpreparat", Kyiv Kyiv and Galychpharm PJSC, Lviv Lviv)	Oral drops / Syrup / Capsules	3	6/5/5	Diseases of the kidneys and bladder. Treatment of cystitis, pyelonephritis ATC code G04B X
UROCHOLUM (Vishpha LLC "DKP Pharmaceutical Factory", Zhytomyr)	Oral drops / capsules	2	10/11	In case of urolithiasis. Diseases of the kidneys and bladder. Treatment of cystitis, pyelonephritis ATC code G04B X
Cholelesan (Arterium Corporation PJSC "Kyivmedpreparat", Kyiv)	Capsules	1	8	Hepatoprotector. A choleric agent. To restore liver function. ATC code A05A X.

The distribution of registered herbal medicinal products by dosage forms is as follows: capsules - 3, oral drops - 2, syrups - 1. The largest number of dosage forms includes Urolesan (oral drops in 2 types of packaging, syrup and capsules), which makes it possible to prescribe this medicinal product to patients of different age groups. All products are manufactured in Ukraine and all of them are polycomponent (not a single monocomponent), which, given this trend, indicates the expediency of developing new polycomponent products. This is due to the higher efficacy of mixtures compared to single-component products, as several plants enhance each other's action through a synergistic effect.

The first place in the nomenclature of products among all manufacturers of registered herbal medicines containing wild carrot seeds *Daucus carota* belongs to Arterium Corporation (Pic. 2).



Pic. 2. Share of companies manufacturing products containing *Daucus carota*

We have analysed which dosage forms of *Daucus carota* products are currently registered on the Ukrainian market and their range depending on the packaging. The results are presented in Figure 3, which shows that the widest range of herbal medicines made from wild carrot seeds is produced in the form of drops - 50%, followed by capsules - their share is 37.5%. The last place is occupied by syrups - 12.5%, and there are no tablets, solutions for injection, sprays, lozenges and dragees at all.

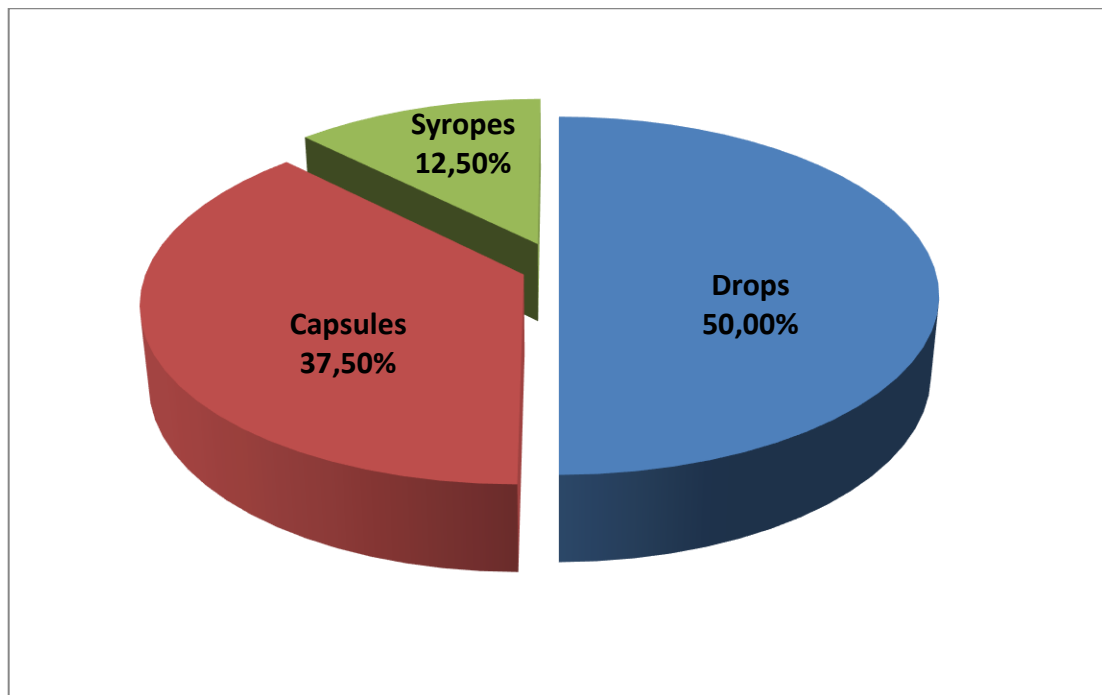


Fig. 3. Breakdown of medicinal products containing *Daucus carota* by product range.

The analysis of data on the production and distribution of natural medicinal and cosmetic products from the seeds of wild carrot *Daucus carota* showed that only one manufacturer uses this raw material in the Ukrainian market. This is Simona-Life (Kyiv), a manufacturer of natural cosmetics based on natural ingredients [538].

This company produces an oil extract from wild carrot of the following composition: wild carrot (seeds), distilled water, vegetable glycerin, alcohol (as a preservative). Application: 2-4 drops per 30 ml of cream base or liquid.

The manufacturer claims that the use of this oil extract in cosmetology is promising due to the following beneficial properties:

- - relieves irritation and inflammation;
- - gives the skin a healthy colour;
- - tones up the skin and hair;
- - prevents the appearance of wrinkles;
- - Significantly slows down the process of skin aging;
- - moisturises and nourishes the skin with useful elements;
- - provides an excellent, even tan;
- - protects the skin from the effects of harmful ultraviolet radiation;

- - promotes skin elasticity;
- - neutralises free radicals.

Use of carrot seed oil extract for the manufacture of the following cosmetic products

- - creams for oily and problem skin;
- - all kinds of suntan and after-sun products;
- - nourishing and healing products. [538].

Thus, the market research and analysis of the range of medicinal products containing wild carrot seeds *Daucus carota*, which are registered in Ukraine, showed that

1. The range of phytopreparations made from wild carrot seeds is quite wide, and most often the dosage forms are produced in the form of drops (50 %).

2. All the products on the market are multicomponent medicinal products manufactured at Ukrainian enterprises, among which the leader is Arterium Corporation.

3. Most often, medicinal products containing wild carrot seeds *Daucus carota* are used to treat kidney and bladder diseases, as well as cystitis and pyelonephritis.

4. The development of new modern original medicinal and cosmetic products based on wild carrot seeds *Daucus carota* is promising and competitive in the domestic pharmaceutical market. In particular, attention should be paid to the least numerous (syrups) or not represented at all forms (tablets, sprays, lozenges and dragees), and especially to the development of new cosmetics based on oil from the seeds of wild carrot *Daucus carota*.

12.2 Корекція флумазенилом фармакологічної дії похідних бензодіазепіну діазепаму та пропоксазепаму

Основною мішенню фармакологічної дії бензодіазепінів (БДЗ) є ГАМК_A рецептори (ГАМК-Р), які представлені сукупністю нервових центрів, волокон і синапсів, що синтезують і виділяють гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК) як медіатор. БДЗ не здатні активувати ГАМК-Р в головному та спинному мозку, однак, взаємодіючи зі своїм місцем зв'язування, викликають конформаційні зміни рецептора, які призводять до підвищення його афінності до ГАМК і такий тип взаємодії є прикладом алостеричної модуляції. БДЗ, які використовуються в медичній практиці, відносяться до повних агоністів і за фармакологічною дією є анксиолітичними, седативними, снодійними, протисудомними, міорелаксуючими та вегетостабілізуючими засобами. Співвідношення цих клініко-фармакологічних патернів у спектрі дії окремого препарату визначає особливості його психотропного ефекту, показання до клінічного застосування та побічну дію.

Сьогодні відомо, що агоністичний вплив лігандів безпосередньо на підтипи БДЗ-Р має клінічні наслідки. Більшість класичних БДЗ мають спорідненість до $\alpha 1\beta\gamma 2$, $\alpha 2\beta\gamma 2$, $\alpha 3\beta\gamma 2$ або $\alpha 5\beta\gamma 2$ субодиниць ГАМК-Р, здійснюючи таким чином відповідні поведінкові ефекти. Оскільки зазначені субодиниці мають однакову структуру $\beta\gamma 2$ в науковій літературі їх визначають як $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ та $\alpha 5$. Отже індивідуальна фармакологічна дія БДЗ в основному визначається субодиницями α , що містяться в цільовому рецепторі, та їх анатомічним розподілом у структурах головного мозку. Генетичні та фармакологічні дослідження за допомогою створених мутантних ліній мишей: $\alpha 1(H101R)$, $\alpha 2(H101R)$, $\alpha 3(H126R)$ і $\alpha 5(H105R)$ та синтезу нових лігандів, селективних до кожного підтипу, допомогли зв'язати певні поведінкові реакції з конкретними підтипами рецепторів ГАМК [539]. Седативний і протисудомний ефекти в основному викликані зв'язуванням БДЗ з підтипом $\alpha 1$, тоді як

анксиолітичний ефект був показаний для модуляції $\alpha 2$ -вмісних і зовсім недавно $\alpha 5$ -вмісних ГАМК-Р. Розслаблення м'язів є результатом зв'язування БДЗ з підтипами рецепторів $\alpha 2$ - і $\alpha 3$ ГАМК-Р, а рухова координація порушується модуляцією підтипів рецепторів $\alpha 1$ або $\alpha 3$ [540, 541]. Крім того, субодиноця $\alpha 5$ бере участь у навчанні та пам'яті [542]. Нарешті, нещодавно виявлено антигіперальгетичну дію БДЗ, яка залежить головним чином від $\alpha 2$ -вмісних ГАМК-Р у спинному мозку [541]. Підтип $\alpha 1$ є найпоширенішим і його можна знайти в усьому мозку, тоді як $\alpha 2$, $\alpha 3$ і $\alpha 5$ є більш специфічними для регіону [543]. До встановлення механізму дії БДЗ і особливо молекулярної організації ГАМК-Р існувала думка про неможливість розділити різні фармакологічні ефекти в одному препараті. Зростаюча обізнаність фармакологічною відповіддю окремих субодиноць α -підтипу ГАМК-Р відродила інтерес медичних хіміків щодо створення селективних препаратів похідних БДЗ. Селективність досягається залежною від підтипу субодиноці афінністю або ефективністю зв'язування. Останнє є результатом повного або часткового агонізму в одному підтипі, але повного або часткового антагонізму, слабшого агонізму (або негативного агонізму) в інших α -підтипах [544]. Серед найбільш вдалих наукових напрямків є створення неседативних анксиолітичних препаратів, націлених на субодиноцю $\alpha 2$ [545, 546, 547]. Сполука L-838,417, похідна БДЗ, має мінімальну ефективність щодо підтипу $\alpha 1$, є частковим агоністом $\alpha 2$, $\alpha 3$ і $\alpha 5$ і діє як анксиолітик без седації в моделі на тваринах. Такі сполуки як імідазеніл, ТРА123 і ТРА023, у яких є низька або відсутня взаємодія із субтипом $\alpha 1$, мають значну анксиолітичну активність без седації, що свідчить про можливість створення селективних лікарських засобів.

З огляду на широке розповсюдження $\alpha 2$ -вмісних ГАМК-Р в спінальному ганглії, які беруть участь у полегшенні болю та сприяють ноцицепції [541] нами було розроблено інноваційний анальгетик пропоксазепам [548, 549]. Фармакодинамічний профіль сполуки відмінний від усіх анальгетиків, оскільки вона одночасно гальмує і гострий, і хронічний біль з компонентами протизапальної та протисудомної дії. Основною мішенню для знеболення

сполуки α_2 та α_3 субодиниці ГАМК-Р [550]. Як показано іншими авторами [551], використання активностей α_3 або α_5 підвищує антигіперальгетичну ефективність лише помірно або зовсім не підвищує. Отже, препарати, селективні до певних підтипів рецепторів, можуть дозволити відокремити бажану антигіпералгезію від небажаних ефектів, але відсутність селективних агентів усе ще перешкоджають систематичному аналізу.

Ще однією можливістю позбавитися від побічної дії БДЗ може бути використання специфічних антагоністів відповідних субодиниць ГАМК-Р. Для більшості БДЗ, на відміну від усіх інших седативно-гіпнотичних препаратів, специфічним рецепторним антагоністом є похідне імідазобензодіазепіну флумазеніл. Препарат добре переноситься як місцево, так і системно. Незважаючи на те, що після застосування флумазенілу можуть виникнути деякі побічні дії як цей препарат забезпечує механізм безпечного та ефективного усунення седативного ефекту, спричиненого БДЗ. Тому флумазеніл намагаються використовувати не тільки як антидот, але й як коректор дії відомих та новаторських БДЗ в амбулаторній практиці, що й обумовлює необхідність експериментальної оцінки можливості корекції компонентів фармакологічного спектру пропоксазепаму флумазенілом.

Експерименти виконано на білих безпорідних мишах масою 18-24 г відповідно до Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради ЄС «Про охорону тварин, які використовуються з науковою метою» [552].

Сполуки пропоксазепам та діазепам синтезовано у ТДВ «ІНТЕРХІМ» і їх чистота та ідентичність доведено низкою фізико-хімічних методів. Засоби вводили внутрішньоочеревинно у вигляді попередньо приготовлених розчинів з фізіологічним розчином (з додаванням Твіну-80), з розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла. Досліджувані зразки вводили в дозах: пропоксазепам 10 мг/кг та еквімолярній – діазепам, як позитивний контроль 6,82 мг/кг. Тварини контрольної групи (негативний контроль, НК) отримували еквівалентний об'єм розчинника. У групах з комбінованим введенням тваринам після введення пропоксазепаму або діазепаму через 5 хвилин вводили флумазеніл у дозі 15

мг/кг. Через пів-години після останнього введення зразків тварин тестували згідно із запланованим дизайном у тестах «відкрите поле», «стрижень, що обертається» («rotarod test»), «горизонтальна поперечина», «піднесений хрестоподібний лабіринт» («ПХЛ») та «гаряча пластина»..

У тесті відкритого поля вивчали вплив сполук на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку, емоційну активність та її вегетативний супровід [553]. Він дозволяє оцінити поведінку тварин у незнайомих стресових умовах, оцінювали локомоторну активність (кількість перетнутих за 3 хв квадратів), орієнтовно-дослідницькі реакції (обстеження отворів і вертикальні стійки), емоційні реакції та їхній вегетативний супровід (кількість актів грумінгу, фекальних болюсів, уринацій). Реєстрували кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, обстежених отворів, актів грумінгу, фекальних болюсів та уринацій [553, 554].

У тесті ПХЛ досліджували тривожність, визначаючи латентний період входу в затемнений рукав, час перебування тварин в освітлених (маркер анксиолітичної дії) і затемнених рукавах (маркер тривожності), кількість переходів протягом 5 хвилин перебування тварини в лабіринті. [553].

Тест «стрижень, що обертається» є критерієм оцінки впливу пропоксазепаму та діазепаму на м'язовий тонус та (переважно) координацію рухів. Показником вважається кількість мишей, що впали зі стрижня за певні проміжки часу – до 0,5, 1, 3 та 5 хвилин [553, 555]

Критерієм оцінки впливу сполук на м'язовий тонус обрано тест «горизонтальна поперечина» (горизонтально орієнтований дерев'яний циліндр діаметром 0,5 см завдовжки 30 см, піднесений на 20 см) [553], де враховувалась кількість мишей, що підтягуються та утримуються на перекладині протягом 0,5 хвилини

Із урахуванням центральних механізмів реалізації фармакологічних ефектів вплив пропоксазепаму та діазепаму на больову реакцію мишей вивчали за умов моделювання соматичного болю у тесті «гаряча пластина» [556]. Мишей почергово вміщували до приладу Hot/Cold Plate (Bioseb, США) з розігрітою до 54°C підлогою. За допомогою вмонтованого секундоміру з точністю до однієї

десятої секунди фіксували латентний час облизування твариною однієї з задніх лапок. Максимальний час експозиції становив 60 с, щоб уникнути опіку.

Отримані дані обробляли статистично [557]. Результати представляли у вигляді середнього арифметичного значення (M) та стандартного відхилення від середнього (m). Для виявлення відмінності між експериментальними групами використовували t-критерій Ст'юдента. В залежності від типу даних при порівнянні відсоткових часток використовували кутове перетворення Фішера (ϕ^*). Статистичну значущість визначали при $p < 0,05$ та $p < 0,01$. Для обчислювання застосовували стандартний пакет програми «STATISTICA 12.0».

Вплив безпосередньо флумазенілу на поведінкові компоненти тварин було вивчено у тесті “відкритого поля” (табл. 1) і показано тенденцією до підвищення суми всіх активностей. Проте не всі показники мають статистично вірогідні відмінності порівняно з групою інтактних тварин (НК). Локомоторна активність зросла на 48,77%, кількість заглядань у отвори збільшилася у 1,95 разу ($p < 0,05$), орієнтовно-дослідницька діяльність підвищилася на 113,86 %, а загальна сума усіх активностей збільшилася у 1,70 раз у порівнянні з негативним контролем. Однак, впливу флумазенілу на емоційні реакції та вегетативний супровід не виявлено.

На тлі введення діазепаму в комбінації з флумазенілом досить чітко проявляється конкурентна взаємодія двох препаратів, що підтверджується статистично вірогідними змінами у показниках активностей відносно групи флумазенілу. Локомоторна активність сягає рівня негативного контролю, та, у порівнянні з аналогічним показником після введення діазепаму, знижується на 22,34 %. Кількість заглядань в отвори зменшилася у 2,92 рази ($p < 0,01$) щодо групи флумазенілу та на 33,09 % відносно аналогічного показника тварин контрольної групи. Одночасно дані щодо орієнтовно-дослідницької діяльності свідчать про статистично вірогідне зниження як у порівнянні до групи інтактних тварин (45,21%, $p < 0,05$) так й до групи діазепаму (74,38, $p < 0,01$). Впливу на емоційні реакції та вегетативний супровід на тлі комбінованого застосування діазепаму з флумазенілом також не було виявлено. Загальна сума всіх

активностей не відрізняється від показника контрольної групи, та на 45,04 % нижче показника групи тварин, які отримували флумазеніл ($p < 0,05$).

На тлі введення комбінації пропоксазепаму та флумазенілу спостерігали виражений депримуєчий ефект, який був статистично вірогідно більш виражений, ніж в інших групах. Так, локомоторна активність статистично вірогідно ($p < 0,01$) знижувалася на 66,35% відносно НК, на 77,38 % щодо показників групи з флумазенілом ($p < 0,05$) та на 70,87 % щодо показників групи з діазепамом ($p < 0,01$). При вивченні впливу на орієнтовно-дослідницьку активність кількість заглядань в отвори статистично вірогідно скоротилася у 6,49 разу відносно контрольної групи ($p < 0,05$), у 12,67 разу у групі з флумазенілом ($p < 0,05$) та у 4,34 разу відносно групи тварин, що на тлі введення флумазенілу отримували діазепам ($p < 0,05$). Показник суми орієнтовно-дослідницької діяльності статистично вірогідно знизився в 6,78 разу відносно групи НК ($p < 0,01$), у 14,5 разу щодо групи контролю флумазенілу (ПК) ($p < 0,01$) та у 3,72 разу відносно комбінації діазепам+флумазеніл. Впливу на емоційні реакції та вегетативний супровід також не було виявлено. Загальна сума всіх активностей статистично вірогідно знижувалася на 73,44 % проти показника НК, $p < 0,01$), на 84,41% відносно ПК, введення флумазенілу, $p < 0,01$) та на 71,64% відносно групи з діазепамом ($p < 0,05$).

Таким чином, було виявлено, що пропоксазепам у комбінації з флумазенілом мав більший пригнічувальний вплив на ЦНС, ніж у групі порівняння, де застосовували комбінацію діазепам+флумазеніл. Можна припустити наявність у пропоксазепаму впливу не лише на сайт БДЗ ГАМК-Р, а й на інші мішені, що потребує подальшого вивчення.

Таблиця 1.

Вплив пропоксазепаму, діазепаму та їх комбінацій з флумазеном на поведінку мишей у тесті «відкрите поле» ($M \pm m$)

Група, кількість тварин	Локомо- торна активність	Орієнтовно-дослідницька діяльність			Емоційні реакції та їх вегетативний супровід				Сума всіх активн о-стей	У % від контро лю
		Стійки	Отвори	Сума	Болю -си	Ури- нації	Гру- мінг	Сума		
	(перетнут о квадратів)									
Контроль (n=7)	26,3±2,9	6,8±1, 2	11,4±1,9	44,5±3,7	1±0	1±0	1,6±0, 3	3,6±0, 3	48,1±3, 7	100±7,7
Флумазен іл (n=6)	39,2±4,9*	6,8±2, 3	22,2±3,8 *	68,2±6,6* *	1±0	1±0	1,5±0, 3	3,5±0, 3	71,7±6, 6*	148,9±1 7,9
Діазепам (n=7)	40,14±6,9 7	5,75± 1,75	12,14±4, 17	58,03±8, 31	1±0	1±0	1±0	3±0	61,03± 8,31	85,15±1 4
Діазепам + флумазени л (n=7)	30,4±6,6	4,7±2, 3	7,6±1,6##	42,7±7,1#	0±0	0±0	1±0* #	1±0** ##	43,7±7, 1#	90,7±16 ,4
Пропокса зепам (n=7)	9±2,64***##	1,5±0, 5*#	2,75±0,6 3***	13,25±2, 76***##	1±0	0±0	0±0** *	1±0* *	14,25± 2,76***##	19,88±4 ,27
Пропокса зепам + Флумазен іл (n=7)	8,9±2,6***##	7±0	1,8±0,5** ##	17,6±2,6* ***	0±0	0±0	0±0*** #	0±0** ##	17,6±2, 6***##	36,7±6, 2

Примітка:

n – кількість тварин у групі;

* – рівень статистичної значущості ($p \leq 0,05$) відмінностей відносно відповідного значення в групі негативного контролю (НК);

** – рівень статистичної значущості ($p \leq 0,01$) відмінностей відносно відповідного значення в групі негативного контролю (НК);

– рівень статистичної значущості ($p \leq 0,05$) відмінностей відносно відповідного значення в групі флумазенилу;

– рівень статистичної значущості ($p \leq 0,01$) відмінностей відносно відповідного значення в групі флумазенілу.

& – рівень статистичної значущості ($p \leq 0,05$) відмінностей відносно відповідного значення в групі референтного контролю (діазепам);

&& – рівень статистичної значущості ($p \leq 0,01$) відмінностей відносно відповідного значення в групі референтного контролю.

Результати дослідження впливу флумазенілу, а також його комбінацій з пропоксазепамом та діазепамом на тонус скелетних м'язів та координацію рухів мишей у тесті «стрижень, що обертається» наведені у таблиці 2.

Таблиця 2.

Вплив флумазенілу та його комбінацій з пропоксазепамом та діазепамом на м'язовий тонус та координацію рухів мишей у тесті «стрижень, що обертається»

Умови досліджу	Кількість тварин, що впали з пристрою, n (%)				індекс	У % від контролю
	до 0,5 хв	до 1 хв	до 3 хв	до 5 хв		
Контроль (n=7)	14,3	14,3	71,4	71,4	14,3	100
Флумазеніл (n=6)	16,7	16,7	66,7	66,7	16,7	100,8
діазепам (n=7)	71	86	100	100	84,2	84,4
Діазепам + Флумазеніл (n=7)	14,3	28,6	100*#	100*#	14,29	140,9
Пропоксазепам (n=7)	43	71	86	100	65,7	74,2
Пропоксазепам + Флумазеніл (n=7)	29*#	43*#&	57	57&	41,6*#	45,7*#

Примітка: позначення відповідно до табл. 1.

Встановлено, що флумазеніл не виявляє впливу на тонус скелетних м'язів та координацію рухів мишей. Крім того, на тлі застосування флумазенілу спостерігається абсолютна редукція міорелаксантного впливу пропоксазепаму, що визначено за відсутністю статистично значущих відмінностей у кількості тварин, які впали зі стрижня за фіксовані проміжки часу, порівняно з контролем.

При цьому міорелаксантий ефект діазепаму флумазеніл усуває не повною мірою – на тлі комбінації встановлено достовірне щодо контролю збільшення відсотка мишей, що впали зі стрижня, до 3 та 5 хвилин спостереження.

За результатами дослідження впливу флумазенілу, а також його комбінацій з пропоксазепамом та діазепамом на тонус скелетних м'язів мишей у тесті «горизонтальна поперечина» (табл. 3), додатково продемонстрована відсутність у флумазенілу власного впливу на м'язовий тонус тварин. Також була встановлена його здатність частково запобігати міорелаксантному впливу пропоксазепаму та діазепаму. Так, сумісне введення фумазенілу з пропоксазепамом або діазепамом значно підвищує кількість тварин, що утримувались на перекладині (з 1-2 тварини з 7 при введенні пропоксазепаму або діазепаму до 4-5 мишей з 7 при комбінованому введенні). Однак ці відмінності все ж вірогідно відрізняються від аналогічного показника групи контролю, що свідчить про неповну редукцію притаманних препаратам міорелаксантий ефектів.

Таблиця 3.

Вплив комбінації з флумазенілом на м'язовий тонус мишей у тесті «горизонтальна поперечина»

Умови дослідю	% тих, що утримались	Міорелаксантий дія (% тих, що впали)
Контроль (n=7)	100	0
Флумазеніл (n=6)	100	0
Діазепам (n=7)	71,4	28,6
Діазепам + Флумазеніл (n=7)	71,43#	28,57#
Пропоксазепам (n=7)	42,86***#	57,14***#
Пропоксазепам + Флумазеніл (n=7)	57,14***#	42,86***#

Таким чином, за результатами тестів «стрижень, що обертається» та «горизонтальна поперечина» можна зробити припущення, що міорелаксантий властивості як пропоксазепаму, так і – більшою мірою – діазепаму, пов'язані не

лише зі стимуляцією бензодіазепінових рецепторів та посиленням гальмівної дії ГАМК, але й, вочевидь, з іншими центральними механізмами.

У тесті «ПХЛ» флумазеніл виявив здатність підвищувати активність тварин і тим самим модулювати ознаки тривожного стану, що підтверджується статистично вірогідним зменшенням латентного часу входу в камеру в 3,5 рази ($p < 0,01$) та вірогідного збільшення кількості переходів у темний відсік на 60% ($p < 0,05$) у порівнянні з тваринами контрольної групи (табл. 4.)

Таблиця 4.

Вплив флумазенілу та його комбінацій з діазепамом та пропоксазепамом на поведінкові реакції тварин в тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт», ($M \pm m$)

Група, кількість тварин	Латентний час переходу в темний відсік, с	Тривалість перебування в світлому відсіку, с	Відвідування світлого відсіку, с	Тривалість перебування в центрі, с	Тривалість перебування в темному відсіку, с	Відвідування темного відсіку, с	Загальна кількість переходів, с
Контроль (n=7)	36,0±6,1	103,9±21,1	6,1±1,2	36,3±7,1	159,9±22,9	6,7±0,6	12,9±1,7
Флумазеніл (n=6)	10,3±3,9**	84,3±15,3	7,0±0,9	30,3±4,3	185,3±15,1	10,7±1,1*	17,7±1,9
Діазепам	21,00±9,71	136,71±33,48	4,00±0,92*	17,85±4,95	148,85±33,17	6,14±1,61*	10,14±2,28*
Діазепам + Флумазеніл (n=7)	74,7±43,3	144,7±35,9	4,3±1,1	18,4±10,4	136,9±32,6	4,3±2,1#	8,6±2,7#
Пропоксазепам (n=7)	180,71±56,63*#	180,85±46,19	2,28±0,60**	72,00±36,81	47,14±30,09**#	1,14±0,70***	3,42±1,08***
Пропоксазепам + Флумазеніл (n=7)	15,4±7,2*	135,3±29,1	3,9±0,9#	11,7±3,1***#	153,0±28,6	5,1±1,1##	9,0±1,9##

За використання діазепаму на тлі введення флумазенілу відмічалася тенденція до збільшення латентного часу входу в камеру в 2 рази відносно контролю. Кількість відвідувань освітлених рукавів у тварин цієї групи виявляла

тенденцію до збільшення щодо груп тварин контролю та флумазенілу – на 31 с та 60 с відповідно. Показник кількості переходів між рукавами практично відповідав значенням у групі пропоксазепаму та був тенденційно меншим за аналогічний показник у групі негативного контролю та достовірно нижче, ніж в групі флумазенілу ($p < 0,05$), що вказує на психомоторне пригнічення. Протитривожна активність діазепаму на тлі застосування антагоніста флумазенілу була виражена слабо. Таким чином, флумазеніл знизив анксиолітичну активність діазепаму, але ознаки пригнічувальної активності зберігалися.

На тлі введення пропоксазепаму сумісно з фумазенілом статистично вірогідно зменшувався латентний час входу в темну камеру в 2,3 рази ($p < 0,05$ проти показників контролю). На зниження тривожної поведінки тварин вказувала тенденція до збільшення відвідувань світлого відсіку проти НК (на 31 с) та флумазенілу (на 51 с). У порівнянні з групою флумазенілу вірогідно зменшувалася загальна кількість переходів між рукавами на 49% ($p < 0,01$), а при порівнянні з НК – на 30%, що вказує на седативну дію речовини, що, ймовірно, реалізується за декількома механізмами (табл. 4).

В тесті «гаряча пластина» при дослідженні впливу на больову реакцію мишей встановлено, що флумазеніл за відсутності власної знеболювальної дії запобігає розвитку виразних анальгетичних властивостей як пропоксазепаму, так і діазепаму (табл. 5). Це верифіковано за відсутністю статистично значущих відмінностей латентного періоду облизування задньої лапки у групах, тварини яких отримували комбінації пропоксазепаму та діазепаму з флумазенілом, з відповідним показником групи контролю.

Отримані результати свідчать про роль ГАМК-Р у реалізації анальгетичної дії пропоксазепаму, а також подібність її механізмів з діазепамом.

Таблиця 5.

Вплив пропоксазепаму та діазепаму в комбінації з флумазенілом на больову реакцію мишей у тесті «гаряча пластина», ($M \pm m$)

Умови досліджу (n-кількість тварин)	Латентний час облизування задньої лапки, с
Контроль (n=7)	16,30±3,06
Флумазеніл (n=6)	19,03±3,29
Діазепам (n=7)	19,03±3,29
Діазепам + Флумазеніл (n=7)	19,20±5,12
Пропоксазепам (n=7)	36,27±6,17*
Пропоксазепам + Флумазеніл (n=7)	18,14±2,60

Таким чином, за сукупністю результатів дослідження на мишах встановлено, що пропоксазепам демонструє наявність седативного, протитривожного, міорелаксантажного та анальгетичного ефектів, що виявлялися або на рівні препарату порівняння діазепаму, або перевищували його.

На тлі застосування антагоністу флумазенілу прояви окремих ефектів пропоксазепаму залишалися, в той час як практично для діазепаму вони усувалися. Під впливом флумазенілу в дозі 15 мг/кг на тлі одноразового внутрішньоочеревинного введення пропоксазепаму у експериментальних тварин в дозі 10 мг/кг визначено, що сполука в порівнянні з референтним препаратом (діазепам у дозі 6,82 мг/кг) через 1 годину після введення була здатна:

1. Вірогідно зменшувати показник суми всіх активностей в тесті «відкрите поле» в 3,53 разу.
2. Вірогідно збільшувати кількість тварин, що впали з пристрою «ротарод» до 3 та 5 хвилини на 43%.
3. В тесті «гаряча пластина» анальгетичний ефект пропоксазепаму не усувався повною мірою після введення флумазенілу.

Отримані результати вказують на ймовірність реалізації центральних ефектів пропоксазепаму не лише за рахунок взаємодії з БДЗ сайтом ГАМК-Р, а й через інші механізми, визначення яких потребує подальших поглиблених фармакологічних досліджень.

SECTION 13. SKIN DISEASES

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.13.1

13.1 Застосування водорозчинних вітамінів групи В у дерматології та косметології

Водорозчинні вітаміни групи В – це низькомолекулярні незамінні органічні сполуки, які необхідні для росту, розвитку та функціонування організму. Епідіоміологічні дані часто підтверджують зв'язок між достатнім споживанням з їжею водорозчинних вітамінів групи В і підтримкою загального стану здоров'я.

За даними ВООЗ, стан здоров'я людини на 50% залежить від способу життя, на 20% від спадковості, на 20% від стану навколишнього середовища і на 10% від медичних послуг [558].

Отже для того, щоб вести здоровий спосіб життя треба дотримуватися виконання певних правил та дій, які запобігають розвитку захворювань, зміцнюють внутрішні системи організму, в цьому людині на допомогу приходять водорозчинні вітаміни.

Водорозчинні вітаміни групи В не мають схожих структур та функцій, але мають спільну фізичну характеристику – це розчинність у воді. На відмінну від жиророзчинних вітамінів, які мають функції клітинних мембран та властивість накопичуватися в організмі, водорозчинні вітаміни навпаки в організмі не зберігаються (крім вітаміна В12), а їх надлишки виводяться з сечею [559].

Водорозчинні вітаміни групи В є основними коферментами або входять до складу коферментів різних ферментних систем. В тканинах водорозчинні вітаміни зв'язані з білками, не мають провітамінів і не викликають гіпервітамінозів. Організм людини постійно потребує надходження водорозчинних вітамінів.

Існує вісім водорозчинних вітамінів групи В: вітамін В1 (тіамін), вітамін В2 (рибофлавін), вітамін В3 (ніацин), вітамін В5 (пантотенова кислота), вітамін

В6 (піридоксин), вітамін В7 (біотин), вітамін В9 (фолієва кислота), вітамін В12 (ціанокобаламін).

Раніше вітамінами вважали вітамін В4 (холін), вітамін В8 (інозитол), вітамін В10 (пара-амінобензойна кислота), вітамін В11 (L-карнітин), але на теперешній час це вітаміноподібні речовини, оскільки можуть синтезуватися самим організмом [560].

Історія спостережень і відкриття вітамінів.

Вітамін В1 (тіамін). Авітаміноз - це захворювання, яке викликається дефіцитом В1. За даними Healthline, існує два види цього захворювання: вологий і сухий авітаміноз. Вологий авітаміноз впливає на серце та систему кровообігу, а сухий авітаміноз пошкоджує нерви та може призвести до втрати м'язової сили або паралічу.

Тіамін вперше був виявлений у 1910 році Уметаро Сузукі в Японії, коли той досліджував, як рисові висівки лікують пацієнтів від авітамінозу. Він назвав її абериновою кислотою. Сузукі не визначив ні його хімічний склад, ні те, що він є аміном. Тіамін вперше був кристалізований Б. Янсенем у 1926 році (він назвав його аневрином, що означає антиневротичний вітамін). Про хімічний склад і синтез тіаміну остаточно повідомив Р. Вільямс у 1935 році. Він також придумав для нього назву тіамін [561].

Вітамін В2 (рибофлавін). У 1879 році англійський хімік на ім'я Олександр Вінтер Бліт виділив із сироватки коров'ячого молока водорозчинний матеріал, який світився жовто-зеленим кольором під дією світла. Він назвав це лактохромом від «lacto» (що означає «молоко») і «chrome» що означає «колір». Д. Т. Сміт, Е. Г. Хендрік відкрили вітамін В2 у 1926 році. Макс Тішлер винайшов методи синтезу необхідного вітаміну В2. Рибофлавін був вперше синтезований в Німеччині та Австрії в 1930-х роках хіміками Г. Меєрвейном і Р. Куном та їх колегами [562].

Вітамін В3 (вітамін РР, ніацин, нікотинова кислота). Пелагра була вперше описана в Іспанії доном Гаспаром Касалем у 1735 році після завезення кукурудзи у Європу з Америки. Пелагру іноді називають хворобою чотирьох D

– дерматиту, діареї, деменції та смерті [563]. Нікотинову кислоту вперше описав хімік Хьюго Вайдель у 1873 році. Вітамін В3 виділив Казимир Функ у 1912 році, коли він намагався знайти ліки від іншої хвороби, відомої як авітаміноз, але він подумав, що це тіамін [564]. У 1915 році американський епідеміолог і співробітник Служби охорони здоров'я США Джозеф Голдбергер провів класичну серію спостережень і експериментальних досліджень на людях у поєднанні з великою серією експериментів на тваринній моделі захворювання (чорний язик у собак). Пізніше Конрад Елвех'ем, біохімік із Вісконсіна, у 1937 році добув із печінки активний інгредієнт, який назвав ніацином «фактором запобігання пелагрі» та «чинником проти чорного язика».

Вітамін В5 (пантотенова кислота). Основну природу пантотенової кислоти відкрив Роджер Дж. Вільямс у 1933 році, показавши, що вона необхідна для росту дріжджів. Вільямс назвав сполуку «пантотеновою кислотою», отримавши назву від грецького слова *pantotheren*, що перекладається як «звідусіль», тому що цей вітамін був присутній майже в кожній їжі, яку він тестував. У 1940 році Роджер Дж. Вільямс визначив хімічну структуру цього вітаміну [565].

Вітамін В6 (піридоксин). У 1934 році угорський лікар Поль Дьорджі виявив речовину, яка могла вилікувати шкірне захворювання шурів (дерматит акродінія). Він назвав цю речовину вітаміном В6. У 1938 році Семюел Лепковський виділив вітамін В6 з рисових висівок. Стентон Харріс і Карл Фолкерс у 1939 році визначили структуру піридоксину, а в 1945 році Есмонд Емерсон Снелл зміг показати дві форми вітаміну В6, піридоксаль і піридоксамін. Вітамін В6 був названий піридоксином, його назва вказувала на структурну гомологію з піридином [566].

Подальші дослідження показали, що піридоксаль, піридоксамін і піридоксин мають майже однакову активність у тварин, тому що організм здатен перетворювати їх у ферментативно активну форму піридоксаль-5-фосфату.

Вітамін В7 (біотин). Відкрив біотин у 1901 році Е. Віддієрс, який встановив речовину для зростання дріжджів і назвав її «біос», що з грецької мови

означає "життя". Подальші дослідження вітаміну В7 продовжив біолог Уіл Говард Бетеман у 1916 році [567]. У 1924 році було визначено три фактори, які необхідні для росту мікроорганізмів. Вони названі біос II, вітамін Н і коензим R. Згодом з'ясувалося, що всі три фактори є одним і тим же водорозчинним сірковмісним вітаміном - біотином. У 1932 році німецько-голландський біохімік Фріц Кегл та його аспірант Бенно Тонніс з Ультрехтського університету виділили вітамін з яєчного жовтка. У 1936 році речовину, виділену з жовтка, назвали біотином. Між 1940 і 1943 роками була встановлена структура і властивості біотину, і перший хімічний синтез був завершений С.А. Харрісом і партнерами компанії Merck в 1943 році [568].

Вітамін В9 (фолієва кислота). Цей вітамін входить до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я, найбільш ефективних і безпечних ліків. Фолієва кислота та її роль у біохімічному функціонуванні людини вперше були визначені дослідницею Люсі Уілліз у 1931 році. Вона виявила, що ця поживна речовина потрібна для запобігання анемії під час вагітності [569].

Свою назву фолієва кислота отримала в 1941 році та походить від латинського слова «folium», що означає лист, тому що була отримана П. Мітчеллом з листя шпинату. Ідентифікована та хімічно синтезована фолієва кислота була між 1943 і 1945 роками групою дослідників під керівництвом Єллапрагада Суббарао [570].

Вітамін В12 (ціанокобаламін). Американський лікар, Джордж Віпл під час експерименту виявив, що поїдання печінки у великій кількості швидко виліковує хворобу, спричинену втратою крові. У 1926 році патолофізіологи Вільям Мерфі і Джордж Річардс Майнот відкрили специфічний фактор, що знаходиться в соку печінки [571].

У 1928 році, вперше, хіміком Едвіном Коном, виведено печінковий екстракт, який був у 100 разів концентрованішим за субпродукт тваринного походження. Це стало першим засобом у боротьбі зі «злоякісною анемією» - пернициозною анемією. У 1948 році Лестер Сміт (Англія), а також Едвард Рікес

та Карл Фолкерс (США) вперше отримали чистий ціанокобаламін у кристалічному яскраво-червоному вигляді.

Молекулярну хімічну структуру ціанокобаламіну встановила англійський хімік та біохімік Дороті Кроуфут-Ходжкін у 1956 році за даними рентгеноструктурного аналізу [572].

Застосування вітамінів в дерматології та косметології.

Вітамін В1 (тіамін) – необхідний мікронутрієнт, що має подвійну дію (коензіматичної та некоензіматичної природи). В організмі внаслідок процесів фосфорилування перетворюється на кокарбоксілазу, яка є коферментом багатьох ферментативних реакцій. Тіамін необхідний для обміну білків, жирів і вуглеводів, синтезу енергії у клітинах, підтримки нормальної функції нервової системи, серця, кровотворення, відіграє важливу роль в імунних та протизапальних процесах.

Існує чотири відомі природні похідні тіамінфосфату — тіамінмонофосфат (ThMP), тіаміндифосфат (ThDP), тіамінтрифосфат (ThTP) і нещодавно відкритий аденінтіамінтрифосфат (AThTP) [573].

В дерматології тіамін рекомендують при дерматозах (екземі, атопічному дерматиті, піодермії, псоріазі, червоному плоскому лишайі) з нейтрофічними змінами та порушеннями обміну речовин; при захворюваннях з фотосенсибілізацією - фотодерматозах: порфіринової хворобі, червоному вовчаку, пелагрі; а також при почесусі, хронічній кропив'янці, шкірному свербіжі, себорей [574].

Також вітамін В1 застосовується в косметології, він уповільнює процеси старіння клітин, регенерує шкіру, стимулює ріст волосся, зменшує набряки, чинить протизапальну дію. Тому тіамін входить до складу вітамінних комплексів для волосся та мезококтейлів для обличчя.

Тіамін випускається у вигляді таблеток та у вигляді розчину для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами. Одночасне застосування ціанокобаламіну, піридоксину ускладнює перетворення тіаміну на

фосфорильовану біологічно активну форму і посилює його алергізуючу дію [575].

Розчин «тіаміну хлориду» не слід змішувати з розчинами, що містять сульфіти, з нікотиною кислотою – відбувається руйнування тіаміну; з бензилпеніциліном чи стрептоміцином – відбувається руйнування антибіотиків; з карбонатами, цитратами, барбітуратами, з Cu^{2+} , йодидами, таніною кислотою – тіамін нестабільний у лужному та нейтральному розчинах. Вітамін С покращує засвоєння тіаміну. Тіамін може послаблювати ефект деполаризуючих міорелаксантів, похідних холіну, адреноміметиків, симпатоміметиків.

Тривале лікування протисудомними препаратами (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), а також сумісне застосування з дигоксином, індометацином, антацидними препаратами може призвести до дефіциту тіаміну.

Застосування кофеїну, препаратів, що містять сірку та естрогени, збільшує потребу в тіаміні, етанол знижує швидкість всмоктування тіаміну.

Перед парентеральним застосуванням розчину тіаміну хлориду обов'язковим є проведення шкірної проби на індивідуальну чутливість до препарату.

Вітамін В2 (рибофлавін). За виражену позитивну дію на шкіру, нігті та волосся рибофлавін часто називають «вітаміном краси».

Вітамін В2 - цінна речовина, що частково продукується в тонкому кишківнику, не може накопичуватися, тому має надходити в організм із зовнішніх джерел.

Рибофлавін мононуклеотид відіграє важливу роль у метаболізмі, допомагає організму переробляти білки, жири та вуглеводи, а також забезпечує його киснем. Завдяки йому вуглеводи з їжі перетворюються на аденозинтрифосфат (АТФ), який виробляє енергію для накопичення у м'язах. Вітамін В2 забезпечує формування глутатіону – антиоксиданта, який боронить організм людини від токсинів, вільних радикалів та іншого «сміття» [576].

Вітамін В2 необхідний для перетворення інших вітамінів на активну форму. Вітамін D, В6, В9 без нього не засвоюються. Через це при нестачі рибофлавіну розвивається вторинний дефіцит цих речовин [577].

Вітамін В2 отримав досить широке застосування у клініці шкірних хвороб. Він рекомендується в комплексі з іншими заходами при лікуванні еритродермії, ексфоліативного дерматиту, себорейної екземи, стрептококових уражень шкіри, фотодерматозах, опіках, виразках гомілки та деяких інших хвороб шкіри.

Існує два типи дефіциту рибофлавіну: первинний, коли його мало в раціоні, і вторинний, коли кишечник не може засвоювати вітамін належним чином, і тому він виводиться дуже швидко.

«Вітамін краси» впливає на стан волосся та шкіри, так як він контролює вироблення шкірного сала, забезпечує киснем волосяні фолікули, стимулює вироблення колагену [578].

Зовнішніми шкірними проявами недостатності рибофлавіну у людини є ураження слизової оболонки губ з вертикальними тріщинами і злущуванням епітелію (хейліт), виразки в кутах рота (ангулярний стоматит), набряк і почервоніння язика, себорейний дерматит, дерматит статевих органів [579].

Вітамін В2 випускається у вигляді порошку, таблеток, драже та розчину для внутрішньом'язового введення. В даний час випускається препарат рибофлавін-мононуклеотид, що є продуктом фосфорилування даного вітаміну. Він є готовою формою коферменту, що утворюється в організмі з рибофлавіну.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами. Тривалий прийом оральних контрацептивів може негативно впливати на абсорбцію рибофлавіну.

Знижують рівень вітаміна В2 антималярійні препарати, хінакрин, речовини, які застосовують при хіміотерапії раку, трициклічні антидепресанти та препарати з групи фенотіазину.

Пробенецид та алкоголь зменшують всмоктування вітаміну В2 з травного тракту.

Вітамін В3. Цей вітамін включає три форми або вітаміни: ніацин (нікотинова кислота), нікотинамід (ніацинамід) і нікотинамід рибозид. Усі три форми вітаміну В3 являють собою різні хімічні сполуки, однак вони є єдиним ланцюгом біохімічного перетворення вітаміну в організмі на нікотинамідаденіндинуклеотид (NAD). NAD необхідний для життя людини, і

люди не можуть виробляти його в організмі без вітаміну В3 або триптофану [580]. Вітамін В3 має дуже широку дію і, отже, дуже широке застосування, особливо в косметології і дерматології [581, 582].

Протизапальна та себостатична роль нікотинаміду відіграє важливу роль у його використанні як місцевої форми проти акне. При атопічному дерматиті спостерігається зниження керамідів, збільшення трансепідермальної втрати води і порушення шкірного бар'єру, тому зволожуючі засоби, що містять нікотинамід, ефективні в лікуванні атопічного дерматиту [583].

Антивіковий ефект нікотинаміду проявляється шляхом вироблення колагену в культурах фібробластів і зменшує підвищений рівень дермальних глікоаміноглікозидів у фотопошкодженій шкірі [584].

Вітамін В3 використовують як освітлювач для шкіри, оскільки він пригнічує перенесення меланосом від меланоцитів до кератиноцитів [585].

Протизапальний, антиканцерогенний і фотозахисний ефекти вітаміну В3 використовуються в дерматології при аутоімунних везикулобульозних захворюваннях, таких як рубцевий пемфігоїд, пемфігоїдний плоский лишай, герпетиформний дерматит та бульозний дерматоз імуноглобуліну А, а також при псоріазі [586, 587, 588].

Вітамін В3 випускається у вигляді пігулок та розчину для внутрішньом'язового, підшкірного, внутрішньовенно струминного або краплинного введення.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами. В косметології вітамін В3 одночасно не слід поєднувати з вітаміном С, їх слід розділити на ранковий і вечірній місцевий догляд. Спільне їх використання нейтралізує дію один одного, і, більш того, вони можуть викликати подразнення шкіри. Також збільшується ризик алергічної реакції при комбінуванні вітамінів В3 та С. В антиейдж-догляді чудово поєднуються один з одним ретинол та вітамін В3.

Вітамін В3 несумісний з вітамінами В1, В12, В6, еуфіліном, саліцилатами, тетрацикліном, симпатоміметиками, гідрокортизоном. Одночасне застосування вітаміна В3 з метилдопою або блокаторами β -адренорецепторів призводить до

значного зниження артеріального тиску, з протидіабетичними засобами – до зменшення цукрознижувального ефекту останніх. Препарат потенціює дію фібринолітичних засобів, спазмолітиків та серцевих глікозидів, токсичну дію алкоголю на печінку. Пероральні протизаплідні засоби та ізоніазид підвищують потребу в нікотиновій кислоті. Нікотинова кислота знижує ефективність та токсичність пробенециду, неоміцину, барбітуратів, протитуберкульозних засобів, сульфаніламідів. При комбінації вітаміні В3 з гіпотензивними засобами можливе посилення їх гіпотензивної дії, з антикоагулянтами та ацетилсаліциловою кислотою можливий розвиток геморагій.

Вітамін В5 «антистресовий вітамін» - амід амінокислоти β-аланіну та пантоєвої кислоти. Вітамін В5 доступний у вигляді D-пантотенової кислоти, а також декспантенолу та пантотенату кальцію [589].

Вітамін В5 бере участь у синтезі коензиму А, який є центральним гравцем у циклі Кребса, що генерує енергію. Також Вітамін В5 має вирішальне значення для метаболізму трьох основних типів макроелементів: білків, жирів і вуглеводів. У білковому метаболізмі він допомагає як синтезу, так і розщепленню амінокислот, які є будівельними блоками білків. Що стосується жирів, вітамін В5 бере участь у виробленні жирних кислот і холестерину. Вони необхідні для підтримки здорових клітинних мембран і виробництва різних гормонів. У випадку вуглеводів цей вітамін допомагає перетворювати їх у глюкозу [590].

У косметології вітамін В5 застосовується як природний зволожувач, допомагає підтримувати еластичність і м'якість шкіри, тим самим запобігає ознакам старіння, стабілізує бар'єрну функцію шкіри [591].

У дерматології застосовуються загоювальні та протизапальні властивості вітаміну В5, які допомагають при рубцях, загоєнні ран і шкірних захворюваннях, таких як кістозні вугри, екзема та розацеа [592, 593].

По догляду за шкірою вітамін В5 входить до складу сироваток, масок для обличчя, зволожуючих, сонцезахисних засобів та засобів після засмаги. Для спеціалізованого лікування застосовуються бальзами, мазі та пов'язки, що містять вітамін В5.

Вітамін В5 застосовують у вигляді капсул (кальцієва сіль пантотенової кислоти), крему, розчину в ампулах для внутрішньовенного або внутрішньом'язово введення.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами. При місцевому застосуванні вітамін В5 добре поєднується з гіалуроновою кислотою та вітаміном В3 для посилення зволоження, покращення текстури та бар'єрної функції, але треба уникати змішування з вітаміном С та с кислотами -ексфоліантами (альфа-гидроксикислотами і бета-гидроксикислотами), з продуктами, що містять спирт або в'язучі речовини, оскільки вони можуть протидіяти зволожуючій дії та викликати подразнення.

Терапевтична ефективність пантотенової кислоти може знижуватися при застосуванні в комбінації з непрямими коагулянтами – похідними кумарину та прямими антикоагулянтами, активаторами плазміногену, антитромбінами та фібринолітиками. Пантотенова кислота може перешкоджати всмоктуванню та ефективності антибіотиків.

Кальція пантотенат підвищує кардіотонічний ефект серцевих глікозидів, зменшує токсичну дію стрептоміцину та інших протитуберкульозних препаратів.

Вітамін В6. Піридоксин є героєм для здоров'я шкіри. Вітамін В6 включає групу з шести споріднених сполук: піридоксаль (PL), піридоксин (PN), піридоксамін (PM) і їхні відповідні 5'-фосфати (PLP, PNP і PMP). Активною формою вітаміну В6 в організмі є ефір фосфорної кислоти піридоксалу, піридоксальфосфат (PALP). PALP становить близько 60% вітаміну В6, що циркулює в організмі, утворює простетичну групу численних ферментів, таких як трансаміназ [594].

В дерматології вітамін В6 запобігає таким захворюванням, як лупа, екзема, псоріаз, завдяки своїм протизапальним властивостям. Вітамін В6 для місцевого застосування допомагає регулювати вироблення шкірного сала, зменшуючи жирність шкіри і запобігаючи появі вугрів. В косметології вітамін В6 застосовується як антиоксидант, піридоксину гідрохлорид очищає вільні радикали, що утворюються внаслідок впливу факторів навколишнього середовища та

зменшує видимі ознаки старіння шляхом вироблення колагену [595]. Також в косметології вітамін В6 використовується як засіб для кондиціонування шкіри, він утворює захисну плівку на поверхні шкіри та робить шкіру гладкою та м'якою. Запобігає втраті вологи шкірою та зволожує її. Він також допомагає підтримувати баланс іонів натрію та калію. Кондиціонери мають важливе значення для сенсорного сприйняття шампунів, кондиціонерів, засобів для очищення шкіри, кремів і лосьйонів. Вони покращують текстуру волосся, кондиціонують його та роблять його здоровішим [596].

Але є і негативні факти о вітаміні В6, повідомляється, що місцеве застосування вітаміну В6 посилює фототоксичність шкіри під впливом УФ-опромінення. Токсичні властивості опромінених сполук вітаміну В6 також впливають на фібробласти людини. Таким чином, існує занепокоєння, що надмірна доза або зловживання вітаміном В6 може спричинити негативний вплив на здоров'я шкіри за певних умов, таких як потужне сонячне світло [597].

Препарат піридоксин застосовують у вигляді таблеток та розчину в ампулах для внутрішньом'язового, внутрішньовенного або підшкірного введення.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами. При комбінованому застосуванні з піридоксином посилюється дія діуретиків, знижується ефект снодійних та седативних, протипаркінсонічних засобів.

Послаблюється ефект та зменшується кількість піридоксина при комбінованому застосуванні з гормональними контрацептивами, циклосерином, пеніциламіном, ізоніазидом, гідралазином сульфатом, етіонамідом, імунодепресантами, кортикостероїдами.

При комбінованому застосуванні з піридоксином усуваються побічні ефекти трициклічних антидепресантів (сухість у роті, затримка сечі) та офтальмологічні ускладнення, що виникають при тривалому застосуванні препаратів левоміцетину резорбтивної дії (синтоміцину, хлорамфеніколу).

При комбінованому застосуванні піридоксина з глютаміновою кислотою, аспаркамом підвищується стійкість до гіпоксії; з серцевими глікозидами підвищується синтез скорочувальних білків у міокарді.

Вітамін В7, більш відомий як біотин або вітамін Н, часто званий у народі "вітамін краси", життєво важливий вітамін для метаболізму та функціонування організму. Цей вітамін важливий компонент ряду ферментів, відповідальних за кілька важливих метаболічних шляхів в організмі людини, включаючи метаболізм жирів і вуглеводів, а також амінокислот, які беруть участь у синтезі білка [598].

Біотин діє як важливий кофермент для п'яти карбоксилаз: піруваткарбоксилази, 3-метилкротоніл-КоА-карбоксилази, пропіоніл-КоА-карбоксилази та коферменту для 1 і 2 ацетил-КоА-карбоксилаз. Ці карбоксилази беруть участь у кількох хімічних процесах у клітині, включаючи глюконеогенез, метаболізм амінокислот і синтез жирних кислот [599].

П'ять біотинзалежних карбоксилаз існують як неактивні апоформи.

Піруваткарбоксилаза (PC) - каталізує важливий етап у глюконеогенезі, циклі TCA (tricarboxylic acid cycle) та ліпогенезі.

Пропіоніл-КоА-карбоксилаза (PCC) - важлива в метаболізмі амінокислот і жирних кислот з непарним ланцюгом.

3-Метилкротоніл-КоА-карбоксилаза (MCC) - здійснює катаболізм лейцину.

Ацетил-КоА-карбоксилаза 1 (ACC 1) - перетворює ацетил-КоА в малоніл-КоА, що є важливим кроком у синтезі ліпідів.

Ацетил-КоА-карбоксилаза 2 (ACC 2) - виконує регуляторну функцію в окисленні жирних кислот.

Дефіцит біотину зустрічається рідко, деякі групи людей можуть бути більш сприйнятливі до нього, наприклад пацієнти, які страждають на хворобу Крона. Симптоми дефіциту біотину включають порушення росту нігтів або їх структури (ламкість), випадання волосся, передчасну сивину, підвищену жирність або, навпаки, сухість волосся, дерматит, сухість шкіри, лущення шкіри, проблеми зі шкірою, включаючи висипання, появу тріщин у куточках рота, сухість очей і втрату апетиту [600].

Біотин допомагає нормалізувати функціонування щитовидної залози. Біотин стимулює утворення колагену та допомагає прискорити процес регенерації

пошкоджень шкіри та стимулює вироблення власного колагену, допомагає відновити природний гідроліпідний бар'єр, який захищає шкіру від шкідливих зовнішніх впливів, сприяє зволоженню шкіри та запобіганню сухості та лущенню. Часто застосовується біотин у спорті, тому що грає величезну роль у метаболізмі амінокислот, а також у процесах, що забезпечують м'язи енергією [601, 602].

Рідкий біотин та льодяники відрізняються кращою біодоступністю. При цьому можна знайти препарати з різними уподобаннями, що особливо сподобається дітям. Капсульована та таблетована форми більш підійдуть дорослим. Також біотин застосовується у вигляді розчину в ампулах для внутрішньовенного та внутрішньом'язового застосування.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами.

Протисудомні препарати знижують концентрацію біотину у плазмі крові за рахунок збільшеного виведення його з сечею.

Біотин не призначають разом з вальпроєвою кислотою, яка знижує активність біотинідази, разом з пантатеновою кислотою, яка конкурує з біотином. Також білок сирого яйця містить протеїн авідин, який взаємодіє з біотином, тому слід уникати їх одночасного прийому.

Вітамін В9, фолат, фолієва кислота, фолацин – це все один елемент, який відіграє незамінну роль у клітинній метаболічній діяльності.

Фолати (або натуральна фолієва кислота) є формою вітаміну В9, які у природному вигляді містяться у продуктах харчування [603]. Фолієва кислота також називається птероїлмоноглютамінова кислота - штучно синтезована речовина, яка використовується як добавка, вона присутня у вітамінних комплексах. Фолацин також є синтетичною формою фолату і використовується виключно у фармакології. Незалежно від форми, вітамін В9 – це головний вітамін росту! Синтетична фолієва кислота засвоюється краще, ніж та, що надходить з харчових джерел — 85% проти 50% відповідно [604].

Фолієва кислота відіграє важливу роль в обміні серину, гліцину, гістидину, біосинтезі молекул ДНК і РНК, бере участь у білковому обміні. Вона відіграє ключову роль у розщепленні гомоцистеїну, амінокислоти, яка може мати

шкідливий вплив на організм, якщо вона присутня у великих кількостях. Фолієва кислота також необхідна для виробництва здорових червоних кров'яних тілець і має вирішальне значення в періоди швидкого росту, наприклад під час вагітності та внутрішньоутробного розвитку [605].

У дерматологічній практиці призначення фолатів широко поширене і виправдане. Вітамін B9 має антиоксидантну дію, сприяє прискореному синтезу амінокислот, необхідних для формування колагенових волокон, нормального меланогенезу, а також надає протизапальну та ранозагоювальну дію [606]. Призначення фолієвої кислоти супроводжується позитивним клінічним ефектом при псоріазі, сонячній кропив'янці, свербіжі, пізній шкірній порфірії, розацеа, хейлітах, гіперкератозах, герпетиформному дерматиті, піодермії, акне, променевих ураженнях шкіри, а також при тривалому застосуванні цитостатиків, антибіотиків, сульфаніламідів.

У косметології використовують такі властивості фолієвої кислоти, як антиоксидантна активність, стимуляція проліферації фібробластів, вироблення колагену та синтезу меланіну, що в свою чергу опосередковано сприяє здоров'ю шкіри та захисту від фотопошкоджень, регулює втрату води зсередини шкіри, утримує вологу, підвищує пружність шкіри.

Фолієва кислота застосовується у вигляді пероральних капсул або таблеток, порошку, що забезпечує гнучкість дозування та легкість. Також фолієва кислота входить до складу зволожуючих засобів, кремів, сироваток, які наносяться безпосередньо на шкіру, як частина процедури догляду за шкірою.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами.

Засвоєння фолієвої кислоти зменшується при одночасному застосуванні з анальгетиками, протисудомними препаратами, протималарійними препаратами, антацидами, хлорамфеніколом, неоміцином, поліміксинами, антибіотиками, сульфаніламидами, цитостатиками.

Дефіцит фолієвої кислоти можуть спричинити такі лікарські засоби як протитуберкульозні препарати, антагоністи фолієвої кислоти, такі як піриметамін, тріамтерен, тріметоприм, а також закис азоту та літій.

Фолієву кислоту не застосовують разом із мінеральними кислотами, лужними речовинами, оскільки відбувається її інактивація.

Пероральні протизаплідні засоби, етанол, сульфасалазин, циклосерин, глутетимід та метотрексат можуть впливати на метаболізм фолату.

Фолієва кислота може зменшувати всмоктування цинку у кишечнику.

Ацетилсаліцилова кислота може збільшувати елімінацію фолієвої кислоти.

Вітамін В12. Альтернативна назва: кобаламін, ціанокобаламін. Сполуки з активністю вітаміну В12 називаються кобаламінами, оскільки вітамін В12 містить мінерал кобальт.

До кобаламінів відносяться:

- власне ціанокобаламін - найбільш стійка сполука, що синтезується або утворюється при штучному виділенні з живих організмів, у природних умовах не зустрічається;
- гідроксокобаламін - природна активна форма вітаміну В12 присутня в організмах тварин, оборотно перетворюється на кислому середовищі в аквакобаламін;
- аквакобаламін продукується мікроорганізмами, оборотно перетворюється в лужному середовищі на гідроксокобаламін;
- нітрокобаламін (або вітамін В12с) у якому CN – замінена на ONO – групу;
- коферментні форми вітаміну В12: метилкобаламін та аденозилкобаламін;
- диаквакобінамід [607].

Ціанокобаламін і його активніша, з більш високою біодоступністю коферментна форма - метилкобаламін, використовують як діючу речовину в комплексах вітамінів та харчових добавках В12 для оздоровлення. Аденозилкобаламін додають у харчові добавки спортивного харчування та засоби для схуднення, як стимулятор розщеплення жирів та амінокислот. Гідроксокобаламін застосовують з метою лікування отруєння ціанідами, оскільки гідроксильна група заміщується ціанідом, утворюючи нетоксичний

ціанокобаламін, який виводиться із сечею [608].

Кілька дерматологічних станів, включаючи вітіліго, афтозний стоматит, атопічний дерматит і акне, пов'язані з надлишком або дефіцитом кобаламіну. Шкірні ускладнення терапії кобаламіном включають акне, розацеа та алергічні реакції або анафілаксію при ін'єкціях вітаміну В12 [609, 610].

Вітамін В12 відіграє вирішальну роль у здоров'ї шкіри та активно застосовується в косметології. Косметологічні дефекти дефіциту вітаміна В12 включають гіперпігментацію, зміни волосся і нігтів. Одна з основних функцій В12 в організмі людини полягає в тому, щоб сприяти виробництву АТФ, клітинної енергії, яка стимулює регенерацію клітин. Вітамін В12 необхідний для виробництва еритроцитів, які збільшують циркуляцію крові та кисню, що сприяє живленню шкіри, дозволяє шкірі швидко загоюватися від травм і висипань, зберігаючи шкіру без дефектів, також допомагає сухій шкірі, що лущиться, відчувати живлення [611]. Вітамін В12 метаболізує жири, білки та вуглеводи, що прискорює метаболізм та сприяє втраті ваги в поєднанні зі здоровою дієтою та регулярними фізичними вправами [612].

Застосовують вітамін В12 у вигляді капсул, пігулок, розчинів для внутрішньом'язових, підшкірних або внутрішньовенних ін'єкцій. На додаток до пероральних дієтичних добавок, вітамін В12 доступний у сублінгвальних препаратах у вигляді таблеток або льодяників. Також вітамін В12 доступний у вигляді назального гелю-спрею, що відпускається за рецептом. Ця формула виявляється ефективною для підвищення рівня вітаміну В12 у крові як дорослих, так і дітей.

В косметології вітамін В12 застосовують в ампулах для обличчя у чистому вигляді, додають в готові косметичні засоби і використовують в якості інгредієнта для масок.

Ваймодія з іншими лікарськими препаратами.

Кобаламін краще приймати окремо від інших вітамінів, Омега-3 та амінокислот. Їх потрібно пити щонайменше через 1 год після кобаламіну. Виняток становить вітамін В9 [613]. Пити В12 та В9 потрібно у першій половині дня, після

невеликої кількості нежирної їжі. Крім цього, і таблетки, і рідкі форми вітамінів рекомендують потримати в роті близько 15 секунд, а потім уже ковтати, запиваючи невеликою кількістю води. Не рекомендується сумісне введення препарату в одному шприці з вітамінами B1 і B6, тому що іон кобальту сприяє руйнуванню інших вітамінів. Слід також враховувати, що вітамін B12, може посилити алергічні реакції, спричинені вітаміном B1 [614]. Фармацевтично несумісний з аскорбіновою кислотою, солями важких металів, вітаміном B2.

Застосування інгібіторів шлункової кислоти, метформіна, аміноглікозидів, саліцилатів, протиепілептичних препаратів, колхіцина, препаратів калію, канаміцина, неоміцина, поліміксинів, тетрациклінів, пероральних контрацептивів знижує абсорбцію препарату, впливає на його всмоктування, перешкоджає засвоєнню або знижує концентрацію. Ціанокобаламін не можна застосовувати з препаратами, які підвищують згортання крові.

Водорозчинні вітаміни групи B відіграють фундаментальну роль у здоров'ї та гармонійній роботі людського організму. Вони широко застосовуються в різних галузях медицини, особливо в дерматології та косметології.

Шкіра людини має багато функцій, але її фундаментальна роль полягає в забезпеченні захисного бар'єру між зовнішнім середовищем і тканинами людини, забезпечуючи захист від механічних і хімічних загроз, патогенів, ультрафіолетового випромінювання і навіть зневоднення. Перебуваючи в постійному контакті із зовнішнім середовищем, шкіра піддається більшому впливу, ніж інші наші органи. В боротьбі з цим впливом шкірі допомагають водорозчинні вітаміни групи B, виробляючи енергію та колаген, беручі участь в побудові білків і клітин.

SECTION 14. SOCIAL PSYCHOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.14.1

14.1 Психологічні аспекти моделювання розвитку професійної надійності підприємців

Зміни, що відбуваються у сучасній Україні, актуалізували зацікавленість суспільства особистісними детермінованими сторонами життя громадян. У зону цієї зацікавленості потрапив підприємець, як головний фахівець розбудови української економіки, яка прямує до європейських стандартів. Логічно, що у сфері аналізу економічної та культурної складової трансформаційних перетворень в Україні особливої значущості набувають дослідження підприємців та їх психологічна надійність [615].

Ринкова економіка вимагає від підприємців не лише особливих концептів світосприйняття, але і й нового типу мислення, яке виходить за межі застарілих стандартів. В умовах зростаючої ролі особистих дій фахівця спрацьовує аксіома, що саме підприємець, як менеджер і роботодавець, соціально відповідальний не тільки за себе, але і, зокрема, за фінансову успішність та міць держави. У наслідок цього підприємливість, як ключова наскрізна компетентність, є обов'язковою ознакою психологічної здатності людей до соціально-економічної активності.

Сучасний стан України, яка перебуває в умовах широкомасштабного воєнної ситуації, гостро потребує професіоналів, які активно б здійснювали свій внесок у розвиток економіки, котра працювала б на оборону країни та її перемогу. Провідну роль у цьому аспекті відіграють фахівці підприємницької діяльності, які можуть упроваджувати у практику сучасної економіки нові наукові дослідження через свій професіоналізм та особистісну надійність. У значних наукових напрацюваннях учених звернуто увагу на те, що аспектом пильного розгляду сьогодні є психологічні особливості структури особистісної надійності та професіоналізму підприємців і їхня роль у продуктивній професійній діяльності на благо України [616].

При вивченні проблеми професіоналізму підприємця, як системного утворення, ми виходимо з наступних передумов: професіонал - це людина у цілому, і як індивід, і як особистість, і як індивідуальність. Тому феномен професіоналізму необхідно розглядати в усіх аспектах: індивіда, особистості, суб'єктності та індивідуальності. Розглядаючи проблему професіоналізму в аспекті професійної надійності суб'єктів підприємницької діяльності, необхідно звернути увагу на те, що на розвиток професійної надійності підприємців впливають об'єктивні і суб'єктивні чинники (табл. 1).

При розгляді категорії «надійність» в особистісній площині, її опис здійснюється за допомогою таких понять, як: морально-психологічна, моральна, морально-правова, морально-етична надійність. Ці поняття відображають змістовно-особистісний рівень надійності будь-якої діяльності та соціального буття. Значним чинником розвитку особистісної надійності є надання значущості цієї якості у політичній, економічній, релігійній системах суспільства, що формують певний набір норм, цінностей, ідеалів. Таким чином, така нормативна система підприємницької діяльності буде створювати еталонний образ етносу, що регулює життєдіяльність кожного із суб'єктів певної історичної культури [617].

Проведений теоретичний аналіз та результати експериментальної програми підтверджують вагомість особистісної надійності в етнонаціональній та соціокультурній свідомості особистості [618]. Етнічна картина світу має високий регулятивний та формувальний потенціал щодо особистісної надійності, адже вона пропонує обов'язкові еталони та норми, зразки поведінки, доміанти певної історичної культури та етносу. Змістовними властивостями, що складають основу ментального образу надійної особистості, є певні віково-статеві, нейродинамічні властивості, конституційні та фізіономічні особливості, риси характеру, особливості когнітивної сфери, ціннісні орієнтації людини.

Об'єктивні чинники				
Соціально-професійне середовище	Умови становлення професіоналізм у та творчості у фаховій діяльності	Соціально-психологічний клімат у взаємодії з партнерами	Соціально-правове поле професійної діяльності	Психофізіологічні і особливості професійної діяльності
Професійна надійність підприємців				
<i>Професійні:</i> Знання Досвід Компетентність Придатність Професійна спрямованість Задоволеність Ефективність Ідентичність Якість	<i>Індивідуальні особистісні якості:</i> Загальні, спеціальні та організаційні здібності Творчий і внутрішній потенціал особистості	<i>Емоційно-вольова самореалізація:</i> Самоконтроль Самодетермінація Самоаналіз Самостійність Впевненість Самопочуття Особистісна стійкість Особистісна надійність	<i>Професійна надійність:</i> Совість Ділова честь Етичні відносини Висока мораль Духовні цінності Психологічна готовність до співпраці	<i>Професійна та особистісна вмотивованість:</i> Інтереси Професійна ефективність Професійна задоволеність Комунікативні навички Регулятивні уміння та здібності
Суб'єктивні чинники				

Особистісна надійність є фундаментальною, атрибутивною ознакою особистості, яка характеризує її здатність до прогнозованої відповідальної поведінки, пов'язаної з реалізацією соціальних взаємин відповідно до групових норм і цінностей [617].

На думку І.О. Котик особистісна надійність формується і проявляється у процесі спільної діяльності, у результаті співвіднесення власного образу зовнішнього і внутрішнього світу з актуальними й історичними соціально-культурними нормами. Вона вважає, що особистісна надійність – це властивість, яка характеризує здатність людини до прогнозованої поведінки, пов'язаної з реалізацією соціальних взаємин відповідно до суспільних норм та ідеалів, а також із власним відповідальним вибором. Надійна особистість здатна бути автономним носієм загальнолюдського досвіду та історично вироблених людством і відображених у культурі форм поведінки й діяльності. Одна із сторін надійності – прихильність до обраних ідеалів і мети, а тому надійність можлива,

якщо є екзистенційна визначеність. Відданість людини сенсу власного життя, за власним покликанням, вважається найвищим рівнем особистісної надійності. Це значення відображає актуальну теорію особистості, ціннісне ставлення людини до світу, соціуму, інших людей і до самої себе. Наявність особистого значення вважається гарантією надійності людини, так як у цьому випадку ставлення людини до суспільної реальності набуває особистого значення – значущості [617].

В особистісній надійності проявляється ставлення спеціаліста до змісту цілей і результатів професійної діяльності, індивідуальна своєрідність особливостей їх досягнення, а також значущість основних критеріїв надійності (безпомилковості, своєчасності та ін.) [619].

Подальше розширення традиційного поняття «надійності» обґрунтовано використанням особистісного підходу. Не лише професіоналізм, але й моральні властивості особистості впливають на захищеність і безпомилковість її роботи. Ці властивості та надійність професійної діяльності вважаються тісно пов'язаними поняттями. У зв'язку з цим, похідною професійної надійності має бути моральна, особистісна надійність, що, на думку дослідника Г.О. Балла, полягає у «рівновазі між сталістю і мінливістю», у поєднанні та залежності від ситуації [620, с. 461–474].

За Г.О. Баллом, особистісна надійність – це цілісна якість людини, яка визначає готовність до достовірного виконання тих чи інших соціальних функцій. Кількісно особистісну надійність можливо розцінити ймовірністю, з якої вдається передбачити поведінку особи щодо реалізації відносин, сформованих у неї з іншими членами соціального буття (індивідами, групами, різними спільнотами, організаціями), а ще з загальновизнаними нормами і еталонами, які регулюють (або зобов'язані регулювати) її поведінку [620, с. 461].

Слід звернути увагу на те, що особистісну надійність треба розглядати як відповідність поведінки пропонованим або встановленим нормам; обґрунтовує трактування особистісної надійності фахівця як інтегрального психологічного утворення регуляції поведінки, яке базується на симптомокомплексі

психофізичного благополуччя і знаходить вияв у динаміці професійно критичних показників його нормативності та вразливості. Особистісна надійність забезпечується цілісною системою оціночно-регулятивної оптимізації особистісно-професійної поведінки з метою її відповідності установленим та соціально підтримуваним професійно-конвенційним нормам і вимогам.

У цих аспектах надійність особистості, як психологічна властивість, дозволяє відтворювати у свідомості зміст моральних норм, розуміти суспільне значення та необхідність їх дотримання, враховувати ці норми при визначенні способу свого буття. А також регулювати свої потреби, поточні та перспективні цілі з урахуванням інтересів інших людей, усвідомлювати свою відповідальність перед моральними цінностями та ідеалами, постійно протистояти нормам вузькогрупової та егоїстичної моралі [621].

Так, на думку М.О. Кононця, компетентна етика підприємця виступає зовнішнім моральним регулятором його професійної роботи, що визначає ставлення до власного професійного розвитку і регламентує поведінку у відносинах із співробітниками фірми, партнерами, з урядовими і соціальними інститутами [622].

У структурі моральних нормативів регулювання поведінки підприємців переважає соціальна відповідальність. Морально-відповідальна поведінка підприємців все більш передбачає узгодженість загальносуспільних потреб з виробничими, комерційними, споживацькими і соціальними інтересами, врахування обов'язковості забезпечення «соціального блага» у соціумі, атмосфери ділового партнерства і співробітництва, реалізуючи тим самими ідею «миротворчості» як гарантії виходу з кризового стану українського суспільства [623].

Проблема забезпечення надійності підприємців зобов'язана вирішуватися шляхом дослідження тих особистих структур, що забезпечують міцність і відповідний ступінь особистісно-функціонально-діяльнісних характеристик підприємців на різних рівнях соціокультурного буття. Особистісна надійність суб'єктів підприємницької професійної діяльності включає: морально-правові,

просоціальні, гуманістично-орієнтовані цінності, які відповідають етиці обраної ними професійної роботи і розуміння суспільної значущості та особистої відповідальності за підсумки підприємницької діяльності; сформовані підприємницькі компетентності у сферах: «трансформації у дії» (взяття на себе ініціативи, планування і управління, робота з неоднозначністю, невизначеністю і ризиками, співпраця з іншими особами, вивчення кризь досвід); «ресурси» (самосвідомість і самоефективність, мотивація і напористість, мобілізація ресурсів, економічна і фінансова грамотність, мобілізація інших осіб); «ідеї та можливості» (креативність, оцінювання думок, етичне та аргументоване мислення, виявлення ймовірностей, прогнозування); розвинуті на вищому рівні спільні можливості до підприємницької діяльності: «потреба у досягненнях (подальшому розвитку)», «потреба у незалежності / автономії», «схильність до творчості (творчі можливості / нахили)», «уміння йти на розумний (зважений) ризик», «цілеспрямованість та рішучість» [621].

Суб'єкти підприємництва, як головні атрибути ринкової економіки, стають невід'ємною ознакою психологічної готовності громадян до відповідної діяльності. Це обумовлює спрямованість останніх на оволодіння підприємництвом, що потребує особливої психологічної підтримки і нерідко корекції прийнятих рішень щодо особистісних детермінант професійної підготовки. Щоб мати всебічне уявлення про підприємця, підприємницьку діяльність слід враховувати психологічні складові, без яких даний феномен не буде мати цілісної завершеності. Тому слід визначити, що стрижневі елементи підприємця поліфонічні, а саме: прагнення до комерційного успіху й отримання прибутку; діяльність в умовах ризику; наявність комерційної ідеї; комбінування ресурсами й переміщення капіталу у зону максимальної прибутковості; певний набір особистісних якостей; свобода у виборі напрямів та методів діяльності [621]. У той же час, по-перше, підприємницька діяльність не має нормативних інструкцій, жорстких регламентацій, і, звичайно, це призводить до значних психологічних навантажень при прийнятті певних рішень і пошуку оптимальних шляхів розвитку свого бізнесу. По-друге, підприємець часто виконує

поліфункціональні дії одночасно – і власника підприємства, і менеджера бізнесовими процесами. Тому підприємець знаходиться у межовій зоні, де накладаються одна на одну дії різної спрямованості. Усе це здійснює на підприємця не тільки додаткове психологічне навантаження, але й психологічний тиск [624].

Маючи соціальну спрямованість, підприємець сьогодні виконує різновекторний вплив на соціальне середовище, в якому він знаходиться та проявляє свою сутність і талант як організатора й керівника. Психологічний вплив супроводжує формування ринкової економіки, а перехід важелів управління економікою від держави до приватних осіб потребує особистої ініціативи для розвитку господарства країни [621]. Соціально-психологічний вплив концентрується не тільки у напрямку формування нової соціальної парадигми підприємців та бізнесменів, які забезпечують не лише розквіт суспільства, але й кардинально змінюють ставлення суспільства до бізнесу. Психологічний вплив на суб'єкта підприємницької діяльності чітко реалізується у формуванні його свідомості, а також усвідомлення себе як активної та економічно і політично значимої сили, яка здатна впливати на різні сторони життя суспільства [624]. Дійовими шляхами цього процесу є самореалізація й самоактуалізація підприємця через власний психологічний потенціал, який впливає на розвиток бізнесу, політики, інноваційні технології та благодійність [625].

Отже, особистісна надійність – це психологічне явище, яке має глибокий зміст, структурованість, соціальну спрямованість, що забезпечується і визначається суспільством.

Відомо, що джерелом усякого руху є єдність і боротьба протилежностей. Породжуючи протиріччя, як у самому предметі, речі, так і в їх взаєминах із зовнішнім середовищем, вони розв'язують їх і спонукають предмет чи річ до руху. Проте не кожен рух слід уважати розвитком і не кожне розв'язання протиріч може стати джерелом цього розвитку. Наукова практика свідчить, що рушійною силою розвитку, його джерелом стають лише ті протиріччя, які

об'єктивно й безпосередньо пов'язані із сутністю самого предмета, речі чи процесу. Протиріччя, що є первісними моментами у бутті цих речей, такий розвиток не зумовлюють. Тільки протиріччя сутності породжують розвиток якості [626].

У контексті особистої надійності суб'єкта підприємницької діяльності означене положення дозволяє припустити, що джерелом розвитку цих властивостей вважається заперечення між можливостями, уподобаннями, цінностями особистості, які вона втілює у життя в обраній діяльності, й зовнішніми, соціальними життєвими обставинами, які визначають вимоги до даної діяльності та місце її втілення. Це логічно, тому що кожна сутність виявляє себе лише крізь своє існування або ж спосіб буття. Особистісна надійність підприємця оцінюється тільки у тій мірі, коли враховуються умови, при яких здійснюється підприємницька діяльність.

На відміну від сутності, що породжена протиріччями всередині самої речі, її існування обумовлене протиріччями серед різноманітних речей. Існування особистісної надійності суб'єкта підприємницької діяльності як буття речі, її якісне визначення, яке було взяте з боку власного зовнішнього опосередкування або детермінації, котра передбачає, що вона обґрунтована суспільною значущістю, потребує затребуваність у суспільстві. Без даної затребуваності якість надійності особистості втрачає значення власного існування, що призводить до її руйнування. Пояснюється це тим, що будь-яка конфігурація переміщення матерії вважається одночасно сутністю й існуванням. Внаслідок цього вона підпорядкована двом типам протиріч - внутрішнім і зовнішнім. Якщо річ співвіднесена не лише сама з собою, але і з усілякими іншими речами, то вона неминуче потрапляє під їх вплив, опосередковується між ними, що власне і призводить до протиріччя самого прецеденту та до їх існування [626].

Сутність особистісної надійності суб'єкта підприємницької діяльності не виявляється без потреби свого існування, одного не може бути без іншого. При цьому вони органічно пов'язані з якостями особистості, їх визначеністю й цілісністю. Вони представляють різні аспекти механізму породження надійності

як якості особистості, що ідеально представлені у плані внутрішньої й зовнішньої взаємодії [626].

Повнота науково-теоретичного осмислення феномена особистісної надійності не може бути обмежена означеними категоріями. Вони утворюють початкові орієнтири, що задають онтологічну картину досліджуваного об'єкта й загальні гносеологічні принципи його вивчення. Означені категорії, з одного боку, дозволяють з'ясувати ті прогалини у змісті науково-педагогічного знання, наповнення яких сприятиме розробці загальної теорії надійності та концепцій її становлення. З іншого боку, вони створюють необхідне підґрунтя для аналізу особистісної надійності суб'єкта підприємницької діяльності на рівні його безпосереднього буття [626, с. 126-136].

Сутність особистісної надійності підприємців, як системного явища, може бути розкрита під час полісистемного аналізу, який передбачає розгляд явища з різних боків, у рамках різних систем, на різних рівнях. Можна виділити наступні рівні аналізу особистісної надійності підприємців.

Перший, провідний рівень - теоретико-методологічний аналіз особистісної надійності підприємців як психологічної категорії: вивчення історії розвитку ідей надійності; характеристика підприємницької праці з позиції надійності; визначення галузі наукового знання про особистісну надійність підприємців; розробка структури й понятійного апарату концепції особистісної надійності підприємців. Звернемо увагу на те, що особистісна надійність виступає динамічною системою, яка розвивається у процесі діяльності підприємців. Складність і різноманіття зв'язків особистості у фаховій діяльності робить систему особистісно-діяльнісних взаємин підприємців досить динамічною, що проявляється у розвитку компонентів психологічної структури особистісної надійності. Теоретичний аналіз проблеми розвитку особистісної надійності підприємців і підвищення їх професіоналізму дозволило обґрунтувати психологічну структуру особистісної надійності фахівців підприємницької діяльності і визначити основні теоретико-методологічні підходи (системності, гуманістичності, діяльності, інтегральної суб'єктності,

детермінізму, компетентності) та принципи (індивідуальності, спільності, співдружності, організації, вибору, балансу цінностей, професійного розвитку), що зумовили добір методів та заходів вивчення компонентів і змісту цієї структури (мал.1).

Змістовна модель особистісної надійності підприємців інтегрує концепти професіоналізму (підприємливість як наскрізна компетентність, професійна роль та функції, загальні здібності до підприємницької діяльності), суб'єктності (рівні світогляду, соціально-економічна активність), особистісної культури (психологічна, комунікативна, інноваційна, правова, організаційна та корпоративна), психофізіологічні, професійні та особистісні якості.

Другий рівень - феноменологічний аналіз особистісної надійності суб'єкта підприємницької діяльності як психологічного явища, яке пізнається шляхом опису підприємницької діяльності: нормування особистісної надійності підприємця; диференціація перешкод у професійній праці підприємця; класифікація порушень особистісної надійності підприємницької діяльності; типологія особистісної надійності підприємців.

Результатом вивчення особистісної надійності суб'єкта підприємницької діяльності на перших двох рівнях є її функціональний аналіз з точки зору внутрішньої організації й механізмів функціонування (визначення критеріїв і показників оцінки особистісної надійності підприємницької діяльності).



Мал. 1. Змістовна модель розвитку особистісної надійності підприємців.

Третій рівень передбачає генетичний аналіз особистісної надійності підприємців з позиції категорії розвитку: опис змісту, етапів, закономірностей системогенезу особистісної надійності підприємця; розроблення моделі та програми розвитку особистісної надійності суб'єктів підприємницької діяльності.

Результатом вивчення особистісної надійності підприємців на третьому рівні виступила розробка моделі розвитку мотиваційного, когнітивного, поведінкового, ціннісно-смыслового, емоційно-вольового компонентів, які впливають на розвиток їх особистісної надійності, що відображає: принципи розвитку особистісної надійності фахівця; змістові компоненти особистісної надійності; професійні функції (ролі); програму розвитку особистісної надійності; форми, методи та засоби розвитку особистісної надійності; моніторинг психологічної ефективності програми з розвитку особистісної надійності; рівні та критерії сформованості особистісної надійності підприємців (показники змістовних компонентів особистісної надійності: ціннісно-смысловий; мотиваційний; поведінковий; емоційно-вольовий; когнітивний). Кожен з перерахованих рівнів аналізу особистісної надійності підприємців має свою специфіку, у той же час вони у тій чи іншій мірі перетинаються між собою, не вичерпуючи один одного. Це дозволяє виявити всю багатоплановість і багатовимірність особистісної надійності підприємців як реального психологічного явища.

Виходячи із цих аспектів, особистісна надійність суб'єктів підприємницької діяльності – це напрям наукового психологічного знання, що дає цілісне уявлення про структуру, функції, детермінанти, закономірності та суттєві зв'язки особистісної надійності підприємця.

Надійність підприємців розглядається як інтегральна якість особистості, що може впливати на професійну активність фахівця незалежно від складних умов праці. Надійність підприємця проявляється у професійній діяльності й формує стійкий стан об'єктивної та суб'єктивної здатності до співпраці та підвищення її ефективності. У структурі психологічної надійності виділяються наступні компоненти: мотиваційні, когнітивні, емоційно-вольові, поведінкові, які впливають на розвиток та реалізацію професійної надійності підприємців. Особистісна надійність лежить в основі формування здібностей ефективно виконувати професійну діяльність у складних умовах трудового процесу.

На думку З.Р. Кісіля [627], накопичені сучасною теорією і практикою психологічної науки теоретичні й емпіричні дослідження можуть слугувати відправним пунктом для використання інтегрального підходу до розробки професіоналізму фахівців підприємницької діяльності. Важливе значення він надає проблемі самоконтролю, самореалізації й надійності підприємців у професійній діяльності.

У системі професійної діяльності особистості висвітлюються проблеми самовизначення, самовідношення та їх адаптаційних можливостей, тому необхідно вивчати проблеми ризику і стилю професійної діяльності фахівців та їх професійне довголіття.

Успішне виконання професійної діяльності підприємцями пов'язане з внутрішнім і зовнішнім професійним потенціалом особистості, який допомагає підприємцям реалізувати себе у складних, нестандартних умовах та екстремальних ситуаціях. Накопичений внутрішній потенціал підприємець використовує для отримання успішного результату у професійній діяльності. Сучасні теоретичні розробки дають можливість виявити головні напрями дослідження проблеми надійності суб'єктів підприємницької діяльності.

Значним внеском є роботи науковців, які зосереджують увагу на розробці концептуальних підходів до вивчення психології надійності та професіоналізму підприємців. Як зазначає З.Р. Кісіль [627], теоретичну основу психологічних підходів дослідження фахівців у професійній діяльності складають наступні проблеми: - *проблема діяльності, як цілеспрямованої відкритої системи і людини, як суб'єкта діяльності, що реалізує й розвиває свій професійний потенціал;* - *проблема інформаційних і концептуальних підходів;* - *трансформаційна теорія навчання та особливості впливу екстремальних умов;* - *забезпечення професійної надійності людини;* - *вимоги до властивостей людини-професіонала, професійного відбору, тренажерної підготовки і спеціальної реабілітації людей після напруженої й небезпечної професійної діяльності;* - *збереження здоров'я і професійного довголіття;* - *проекування діяльності.* На думку цього автора, виділені проблеми вивчення психології

надійності підприємців у професійній діяльності дозволяють через арсенал визначених положень, категорій, методик та методів отримати спектр результатів досліджень. Він висловлює думку, що провідними методологічними принципами дослідження надійності можуть бути: *техніко-економічна, природничо-наукова, культурно-історична парадигми*, що дозволяють поєднувати гуманістичні цінності з якісно-професійними моделями фахової діяльності особистості. У цих дослідженнях системноутворюючим принципом є професійна спрямованість і особистісна надійність, які є основою формування професійної успішності та розвивають особистий потенціал підприємців.

Цілісне розкриття феномена психологічної надійності підприємців науковці здійснюють з урахуванням як позитивних, так і негативних якостей, що впливають на особистість професіонала. Важливе значення у підвищенні працездатності підприємців має мотивація на успіх у виконанні професійної діяльності. На розвиток надійності підприємця активно впливає його «Я-концепція», що розглядається як система уявлень фахівця про себе, своє ставлення до успіху та невдач у професійній діяльності. Розвиток «Я-концепції» професіонала пов'язаний з формуванням соціально-психологічного самопочуття підприємця, як емоційно-ціннісного ставлення до себе, до діяльності, і це є інтегральною характеристикою збалансованості й гармонійності внутрішнього світу особистості підприємця [617].

Дослідник М.А. Ажажа [628] аналізує основні положення вивчення шляхів корекції особистісних якостей менеджера-професіонала і презентує їх у наступних теоріях: 1) *теорія рис* – обґрунтовує особистісні якості, які необхідні фахівцю для успішної професійної діяльності; 2) *факторний підхід* – передбачає аналіз окремих чинників, які впливають на розвиток професійної надійності різних досліджуваних груп; 3) *ситуаційна теорія* – стверджує, що лідерство є продуктом ситуації групового життя, в яких виокремлюють осіб, що мають перевагу над іншими і керують ними у професійній діяльності. Це формує у лідера стійкий стан, котрий забезпечує об'єктивну і суб'єктивну здатність до співпраці й ефективної діяльності; 4) *парціальна концепція* – передбачає

дослідження й корекцію особистісних способів та методів орієнтації підприємців у соціальному середовищі, спрямовану на зміну поведінки та самооцінки; 5) *системний підхід* – полягає у вивченні досліджуваного феномена як цілісної системи, в якій сукупність окремих компонентів у взаємодії дає змогу виявити нові якості особистості, що забезпечують ефективне функціонування всієї системи; 6) *поведінковий підхід* – означає, що підприємець володіє формами поведінки, необхідними у соціумі та для групи, якою він керує.

Таким чином, сучасні дослідження особистісної надійності підприємців з позиції різних теорій, концепцій та підходів доповнюють систему знань про її психологічні особливості, що дозволяє впливати на її розвиток у підприємця з метою його ефективної професійної діяльності. Наукові пошуки незалежної України, в умовах демократизації суспільства, потребують урахувати зміни в особистості щодо складних військових умов буття та професійної діяльності. Сучасний підприємець повинен не тільки адаптуватися до нової складної суспільної реальності в Україні, але й бути, зокрема, активним, ініціативним та ефективним у своїй професійній діяльності. Теоретичний та практичний досвід науки слугує основою для розробки інтегрального підходу до вивчення особистісної надійності та її розвитку у підприємців [622].

О.В. Кобець, В.І. Лантух [629], вивчаючи професійну діяльність фахівців, зосередив увагу на принципі професіоналізму, який, на його думку, передбачає комплексне вивчення професіонала, його властивостей, професійного стану у фаховій діяльності. Розглядаючи проблему професіоналізму фахівців, він стверджує, що його стан, як професіонала, характеризується внутрішньо й зовнішньо. Характеристика професіоналізму, як системи, описується автором на основі функціонального, морфологічного та емоційного підходів. Професіоналізм, як об'єкт вивчення, викликає інтерес до того, яке місце він посідає серед інших психологічних явищ суб'єкта фахової діяльності. Враховуючи ці підходи, професіоналізм фахівця треба вивчати, починаючи з опису його функцій і критеріїв. Розглядаючи професійні функції фахівців, варто звернути увагу на те, що ці функції вивчаються з урахуванням обов'язків, що

виконує фахівець у професійній діяльності, а також кола тих завдань, які необхідно йому вирішувати. Розроблені автором критерії професіоналізму дозволяють мати уявлення про сутність виконання узагальнених і конкретних функцій об'єкта, що вивчається з процесуального напрямку. Функції професіоналізму спрямовані на якісне перетворення суб'єкта діяльності й орієнтовані на ефективне виконання професійних завдань: - створення таких професійних умов, за яких продуктивність і якість праці будуть знаходитись не нижче нормативного рівня; - збереження нормативно схваленого способу конкретного професійного напрямку на основі індивідуальних якостей; - розвиток надійності професіоналів та спільноти, що є частиною професійного співтовариства, учасником якого є фахівець.

У загальному випадку виконання професійних функцій підприємцем супроводжується отриманням не тільки нормативних результатів підприємницької діяльності, але й певних витрат, які можуть бути як матеріально-економічними, так і соціально-психологічними. Такі підходи потребують вивчення умов розвитку психологічної надійності підприємців для підвищення їхнього професіоналізму та ефективності праці [630].

Інтенсивність психологічного аналізу феномена «надійність» у конкретній галузі соціального буття надає можливості внести своєчасні корективи та покращити етико-емоційний стан у суспільстві. Такі дослідження дають поглиблений аналіз суті та значущості надійності як феномена взаємодії та довіри у суспільстві [631]. Дослідження надійності сприяє систематизації знання про розуміння надійності та її значущості у національному й культурному просторі України. На основі огляду різних теоретичних досліджень та методологічних практик утвердилась думка про те, що надійність є ключовою категорією для конструювання моделей суспільного життя, що потребує її присутності у людських взаєминах як на благо особистості, так і на благо розвитку українського суспільства [632].

Соціально-особистісна надійність є провідним, системотворчим чинником, що окреслює цілі, характер, емоційно-психологічну спрямованість

майбутнього фахівця на процес і результати навчально-професійної діяльності, зумовлює рівень функціонування всієї системи професійної надійності загалом. У соціально-особистісній надійності унаочнено провідні потреби, мотиви, ціннісні установки та спрямованість майбутніх фахівців на професійну діяльність.

У структурі соціально-особистісної надійності відображено такі загальнолюдські якості, як гуманізм, відповідальність, емпатія, почуття обов'язку, прагнення прийти на допомогу, колективізм, товарицькість тощо [615].

Аналіз рефлексії надійності підприємців у соціокультурному дискурсі України показав інтерес науковців до цієї проблеми і спробу ввести її у національний науковий дискурс. Науковий аналіз надійності дає змогу залучати цей феномен до раціонального дискурсу ціннісних трансформацій українського суспільства. Особистісна надійність стала предметом наукової дискусії, що дозволило корелювати її з такими практиками як економіка, соціологія, державне управління, психологія у наступному сенсі: - причини її кризи; - потреби її обґрунтування у відповідному українському соціумі; - прогнозування механізмів підвищення рівня надійності суб'єктів економічної діяльності у суспільстві [633].

До переліку найбільш значущих проблем підприємців потрапили такі, як: - *неефективність психолого-економічної взаємодії*; - *неефективність організаційно-управлінських засобів*; - *ціннісно-інституційна деградація важливих сегментів фінансового ринку*; - *причини глобальної економічної кризи*; - *зміна логіки функціонування взаємин у боротьбі з корупцією*.

Потреба у вирішенні актуальних питань надійності суб'єктів підприємницької діяльності стає умовою оздоровлення економіки і її здатності консолідувати суспільство у розв'язанні проблем його розвитку. В економічній підприємницькій діяльності надійність розглядається як компонент ціннісної основи раціонального вибору діяльності, прийняття рішень в умовах суперечливої інформації, оптимізації результатів господарювання. Надійність у

підприємницькій діяльності зменшує трансактивні витрати за умов налагодження взаємин контрольно-перевірочної діяльності партнерів і самоконтролю.

Таким чином, особистісна надійність формує відчуття взаємної довіри, що створює ситуацію ефективних взаємин у підприємницькій діяльності [634]. Подолання соціально-економічних негараздів в українському суспільстві не може відбутися без високорозвиненої надійності фахівців господарської діяльності. Відродження надійності у підприємців є запорукою поглиблення демократизації співпраці як норми буття, що позитивно впливає на рівень ділової активності, успішної професійної діяльності, підвищення емоційного самопочуття, покращуючи виробництво і його обсяг. Особливий акцент у сучасних дослідженнях надійності робиться на тому, що вона сприяє соціальній інтеграції та підтримує інновації в економічному розвитку країни. У той же час механізмом збереження надійності вважається відкритий, толерантний, чесний діалог у комунікативній системі суб'єктів підприємницької діяльності. На думку дослідників, надійність фахівців відіграє провідну роль у мінімізації рівня корупції у суспільстві і створює умови для прозорості, відкритості, чесної конкурентоспроможності у розбудові економіки [622].

Проведене дослідження дозволило виділити наступні принципи:

1. *Принцип професійного розвитку особистості.* Він потребує вирішення зовнішніх і внутрішніх протиріч суб'єктів підприємницької діяльності. Ці протиріччя можуть виникати між інтересами і спрямованістю фахівців та їх професійними можливостями. Професійне становлення фахівця потребує збагачення його внутрішніх ресурсів, що пов'язано з перетворенням особистісних якостей, його індивідуального потенціалу. У фаховій діяльності підприємців відбуваються різні моделі професійної свідомості, що допомагає вирішувати складні професійні завдання. На цій підставі розвиток професійної надійності спонукає до підвищення ефективності праці.

2. *Принцип організації.* Показує, що особистість організує свій досвід і свої якості, які мають індивідуальні відмінності та утворюють систему, відмінну

від інших суб'єктів діяльності, а також функціонують у цій системі, долаючи життєві труднощі. Особистісна надійність розширює індивідуальні можливості підприємців в організації професійної діяльності.

3. *Принцип вибору.* Свідчить, що особистість розвивається у напрямі корисному для себе або для соціуму. Для особистості використання одних якостей може бути пріоритетними над іншими, що дає змогу ефективно розвивати свій бізнес. Оскільки професійні стосунки у підприємницькій діяльності не є постійними, то це обумовлює організаційні зміни з формуванням нової системи взаємодії.

4. *Принцип індивідуальності.* Вказує, що кожна людина створює коло своєї професійної діяльності на основі унікальної системи особистісних якостей, що відкриває можливості для активної діяльності у підприємницькій сфері. Проявляючи надійність, кожний підприємець підвищує індивідуальний авторитет серед своїх колег-фахівців.

5. *Принцип спільності.* Підкреслює, що підприємці мають широке коло взаємодії, але спілкуються більше з тими, до яких є професійний або особистісний інтерес та які мають надійний досвід або одну культуру взаємодії.

6. *Принцип співдружності.* Наголошує, що для продуктивної взаємодії у підприємницькій діяльності необхідно, щоб партнери правильно інтерпретували взаємні дії, забезпечуючи позитивний результат. Успішна соціальна взаємодія дає бажаний ефект, коли партнери мають взаємне розуміння та погляди на життя, соціальні прогнози й підтримуються іншими.

7. *Принцип конкуренції.* Презентує те, що у професійній діяльності у підприємців є бажання знайти краще соціальне середовище для збільшення прибутку або кращого вирішення фахових питань. Зіткнення різних поглядів суб'єктів і груп у мікро- і макросередовищі посилює конкуренцію й потребує від підприємців уміння не тільки вистояти, а й підвищити свою конкурентоздатність. На міжособистісному, міжгруповому й мікросоціальному рівнях можуть відбуватися як негативні, так і позитивні наслідки конкуренції.

Найбільш успішні й конкурентостійкі ті фахівці, які мають високорозвинену професійну надійність.

8. *Принцип балансу цінностей.* Означає визнання у суб'єктів різних підходів, гіпотез, протилежних стратегій, особистісних та суспільних цінностей, які пропонуються партнерами або різними групами взаємодії. Такий стан може як розвивати, так і негативно впливати на розвиток підприємницької діяльності, знижувати успіхи та змінювати цінності міжособистісної та соціальної взаємодії. Високорозвинена професійна надійність допомагає підприємцям збалансовувати цінності взаємодії у професійній діяльності.

9. *Принцип пульсації.* Показує, що особистісна система суб'єктів підприємницької діяльності має не тільки постійний розвиток цієї системи, але й періодичних ціннісних її змін. Це обумовлює проявлення особистістю різних своїх станів як глибинних, так і поверхневих, і створює умови приписування певних рис партнерам по взаємодії, підтримку звичних смислових стратегій, зняття суперечностей. Усе це вимагає активно розвивати особистість підприємця й підвищувати його надійність.

10. *Принцип діапазону.* Звертає увагу на те, що підприємці, які мають набір об'єктивних та суб'єктивних якостей, плідно працюють і взаємодіють з такими партнерами, які найбільш надійні. Це дозволяє суб'єкту підприємницької діяльності успішно працювати, розширювати діапазон взаємодії й мати підтримку партнерів.

11. *Інформаційний принцип.* Дозволяє виявити динаміку розвитку підприємства, вибрати найбільш надійних та успішних підприємців, як партнерів, і мати інформацію про загальний стан розвитку підприємницької діяльності у регіоні та суспільстві. Прогнозування надійності, виконання професійних завдань вимагає виділяти основні принципи її побудови. Такий підхід прогнозування надійності для успішної діяльності фахівців дозволяє передбачити тенденції її розвитку й хід процесів у професійній діяльності.

Аналіз існуючих підходів, щодо складання прогнозів, дозволив виділити наступні їхні види: 1) *основні типи:* - *нормативні* (визначення напрямів і

термінів досягнення); - *пошукові* (можливих станів, явищ у майбутньому); 2) *періоди попередження*: - *оперативні*; - *короткострокові*; - *середньострокові*; - *довгострокові*; - *не довгострокові*. Прогнозування успішної професійної діяльності підприємців є найбільш актуальними за довгостроковими прогнозами. Дослідники виділяють наступні *параметри прогнозу*: - *термін попередження* або глибина прогнозу; - *період прогнозу*, що будує ретроспекцію; - *прогнозний горизонт* – це період встановлення точності прогнозу; - *точність прогнозу* – визначається оцінкою довільного інтервалу прогнозу; - *вірогідність прогнозу* – це прогноз у заданому інтервалі; - *надійність прогнозу* – стійкість, статичність прогнозованого явища [635].

При розробці прогнозу надійності професійної діяльності підприємців необхідно отримати інформацію про особливості психологічного складу фахівців через бесіди, спостереження, експертні оцінки. Отримана оцінка часто має описовий характер про особистість, її кваліфікацію, її поведінку. Високий рівень сформованості інтелектуальної діяльності фахівця складається із стійкості таких психологічних характеристик, як повнота та точність інформації, готовність до її оперативного використання. Незважаючи на значну кількість спеціальної інформації, відмічається ускладнення процедури прогнозування професійної надійності особистості, що вимагає всебічного об'єктивного вивчення професійно важливих якостей підприємців.

У ролі важливого компонента професійної надійності виступає емоційно-вольова стійкість, як здатність виконувати професійні завдання в умовах емоційного впливу, шляхом співставлення результатів діяльності. Принципово важливим є положення використання психічних моделей емоційних ситуацій, в основі яких покладені специфічні емоційні чинники, характерні для діяльності підприємців. Важливість прогностики у діяльності підприємців є очевидною, бо складання прогнозів надійності допомагає покращити професійну діяльність фахівців [633].

Таким чином, надійність суб'єктів підприємницької діяльності активізує розвиток як професіоналізму, так і особистісних якостей підприємців.

Відповідно до цього підприємець одночасно є суб'єктом у підприємницькому середовищі і в колективній взаємодії. Як член підприємницького колективу він виступає проектувальником, конструктором, організатором і безпосереднім учасником у взаємодії, а також носієм певної особистісної позиції, що припускає необхідність прояву фахівцем професійної надійності. Як суб'єкт підприємницької діяльності, підприємець повинен володіти відповідними етичними нормами, способами й засобами реалізації професійної надійності. На підставі зазначеного інтерес до структури професійної надійності суб'єктів підприємницької діяльності цілком виправданий та своєчасний.

На етапі трансформаційних процесів сучасного суспільства, актуалізується подальше становлення транскордонного співробітництва з Європейським суспільством і втягування України у світові виробничі ланцюги, що буде підґрунтям до її входження в інтеграційні мега-блоки (зокрема, ЄС), які передбачають виробничу кооперацію і співробітництво в усіх секторах економіки і сферах функціонування людини. Україна зобов'язана виконати структурні реформи, які створять усі умови для рівноважного становлення і комплексного підйому економіки. Ключовим моментом цих структурних реформ є технологічні модернізації інфраструктури і промислового комплексу, де реіндустріалізація здійснюється з допомогою інтенсивної державної інноваторської політичної діяльності, крізь створення державної мережі інноваційних ноу-хау, а саме технопарків, бізнес-інкубаторів, стартап-центрів, центрів технологічного трансферу. Для цього треба створити власну модель технологічного розвитку. Це має відбуватися з упровадженням широкомасштабного запозичення нових технологій, котрі здатні прискорити розвиток сектора послуг, гарантувати скорочення транзакційних втрат, збільшити всезагальну ефективність і дієво долати корупцію у суспільстві.

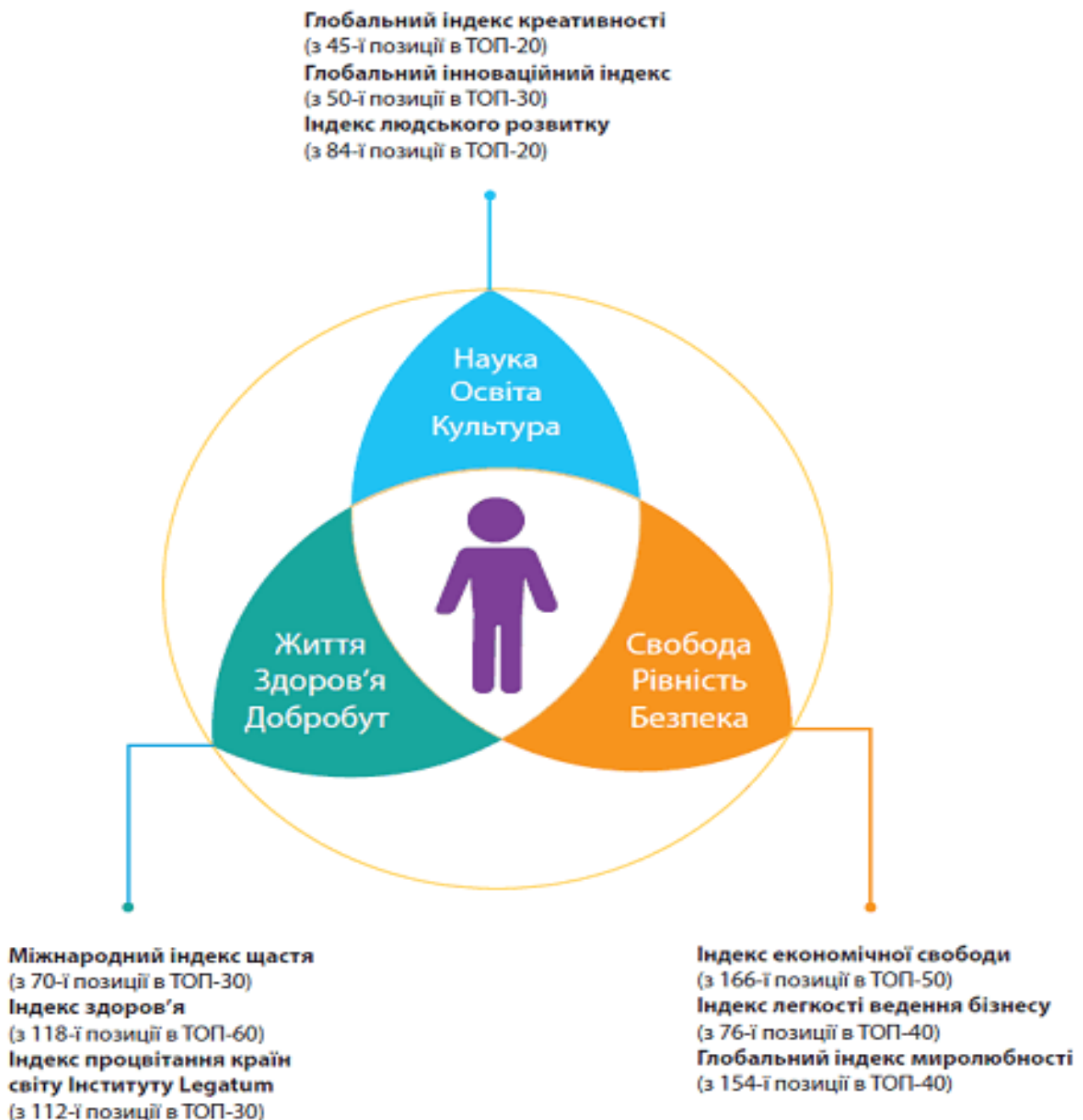
У центрі уваги державної політики має бути людина: забезпечення належних умов (життя, здоров'я, добробуту); розвитку (науки, освіти, культури); гарантування прав і свобод (свобода, рівність, безпека). Використовуючи інструментарій сучасної практики рейтингового оцінювання країн світу,

сформовано систему індексів, які дають змогу здійснити моніторинг прогресу та кількісне оцінювання головних компонентів людиноцентричної моделі розвитку національної економіки (мал..2) [621].

У сучасних умовах держави конкурують одна з одною для залучення креативних людей з інноваційними можливостями підприємця, що з посиленням глобалізації виділяє ймовірність задовольнити більш якісні економічні потреби. Це відображається в Індексі глобальної конкурентоспроможності, в якому інтегральні характеристики отримали наведені вище індекси і показників [636].

Безперечно, особистісні та професійні компетентності, що сприяють всебічній самореалізації підприємця, в умовах глобалізаційних інформаційно-інноваційних тенденцій, формуються загальною і професійною економічною освітою. В умовах усе більш явного прояву хвильового розвитку економіки, особливо при подальшому розвитку підприємництва, як її парадигми, першочергового значення набуває проблема формування особистості сучасного підприємця, виховання у нього якостей ділової людини. Тому актуальним є вирішення проблеми якісної підготовки майбутніх фахівців з підприємницької діяльності, що обумовлює переосмислення та методологічне обґрунтування процесу бізнес-освіти [637, с. 142-143].

Особливо активною та ефективною економічна соціалізація має бути для тих суспільних суб'єктів, які цілеспрямовано орієнтуються на самореалізацію у рамках певних форм підприємницької активності. Одним з фундаментальних структурних елементів такої соціалізації є система освіти, від якісних та кількісних показників якої багато у чому залежить міжнародна конкурентоспроможність економіки України, її внутрішня стабільність, здатність до інноваційного розвитку [637, с.143].



Мал. 2. Система індексів для моніторингу прогресу та оцінки у суспільстві.

Становлення інноваційної економіки України, заснованої на знаннях, вимагає формування відповідного рівня соціально-економічної, громадянської, моральної культури сучасного підприємця та його особистісної надійності [637, с. 154].

У зв'язку з цим розвиток особистісної надійності суб'єктів підприємницької діяльності може досягатися різнорівневими заходами, одним з

яких є її забезпечення у процесі професійної підготовки через підвищення якості підприємницької освіти та діяльності, через організацію психологічного супроводу.

Практика свідчить, що значних результатів щодо зміни різних аспектів психологічної структури особистості можна домогтися при цілеспрямованому використанні відомих психологічних технологій (Л.М. Карамушка, [632], М.О. Кононець [622], О.В. Креденцер [638]). При цьому форми використання зазначених технологій можуть бути дуже різними: психологічна допомога, психологічна підтримка, психологічний вплив, психологічний супровід та інші.

Необхідним завданням організаційних та фінансових фахівців з психології вважається пропозиція психічної підтримки підприємцям, що враховує оволодіння ними належних психотехнологій. Пріоритетними напрямками психічної підтримки підприємців вважаються: а) психічна допомога у розв'язанні професійних завдань (створення стилю компанії, проведення тренінгу продажів для підготовки персоналу, підготовка до роботи з «важкими» покупцями тощо); б) психічна допомога роботи персоналу (відбір і оцінка роботи персоналу, складання відповідного соціально-психологічного клімату у колективі тощо); в) передача персональних психолого-управлінських консультацій для підприємців (визначення манери підприємницької роботи, його плюсів і обмежень; розробка програми професійного й особистого вдосконалення; оволодіння способами запобігання і подолання стресу тощо) [638, с. 308-314].

З приводу питання про джерела психічного розвитку людини, у тому числі її надійності, психологами висловлюються різні точки зору: розвиток визначається спадковістю; це результат конвергенції; поєднання внутрішніх задатків із зовнішніми умовами; процес розвитку ототожнюється з процесом навчання (біхевіоризм); джерелом розвитку є соціальний (родовий) досвід, зафіксований не механізмами спадковості, а засобами культури (мова, норми, цінності тощо).

Розвиток психіки людини підкоряється не біологічним законам, а відбувається відповідно до соціальних законів. Роль спадкових чинників при цьому не заперечується, але їм додається функція умов розвитку. Джерелами розвитку особистісної надійності виступають різного роду протиріччя: між потребами особистості й зовнішніми обставинами; між здібностями й формами діяльності; між потребами й можливостями (засобами, способами) їх задоволення; між досягнутим рівнем розвитку знань, навиків, системою мотивів, типами їх зв'язку з довкіллям.

Розглянемо умови розвитку особистісної надійності, реалізація якої дає найбільший ефект його прогресу. Під «умовою» розуміється те, від чого залежить щось інше (обумовлюване); істотний компонент комплексу об'єктів, за наявності якого неодмінно витікає існування даного явища. Під умовами розвитку особистісної надійності ми розуміємо сукупність усіх тих явищ, від яких залежить виникнення, існування, функціонування й розвиток даного феномена. Обумовлене - це те, що визначається умовами, перетвореними на чинники. На процес розвитку особистісної надійності впливають багато чинників: соціально-економічні, політичні, правові, культурні, ті, що належать до різних рівнів (мікро-, мезо-, макро-). Причини й умови, які сприяють зниженню особистісної надійності, також існують на всіх рівнях суспільства й виявляються у недоліках політичних, соціально-економічних, етичних, культурних чинників життя суспільства, регіону, місця проживання, сфери спілкування [635, с. 148].

Для того, щоб психологічний супровід розвитку особистісної надійності суб'єктів підприємницької діяльності був ефективним, його організація повинна спиратися на певні принципи й мати чітко розроблену модель. Обґрунтування методу моделювання наведено у працях І.В. Лантуха [621]. Дослідник стверджує, що моделювання - це вивчення яких-небудь явищ, процесів або систем об'єктів шляхом побудови й вивчення їх моделей.

Метод моделювання у психології - це засіб вивчення психічної реальності за допомогою сконструйованих схем предмета або явища. Модель визначають як

ідеальну або матеріально реалізовану систему, яка відображаючи або відтворюючи об'єкт дослідження, здатна заміщати його так, що її вивчення дає нову інформацію про об'єкт. Психологічне моделювання є невід'ємною формою всіх видів психологічної роботи: дослідження, діагностика, консультування, корекція.

Моделювання, як процес, може проводитися в декілька етапів: формування когнітивної моделі об'єкта на основі «картини світу»: особливостей сприйняття, установок, цінностей, інтересів; побудова змістової моделі, що відображає упорядковану інформацію про поведінку об'єкта, його зв'язки із зовнішнім світом, закономірності функціонування, які не вдається виявити при інших способах аналізу; апробація моделі на практиці й постановка завдання щодо подальшого супроводу й дослідження ефекту, проведення експериментів, пошук необхідної інформації та розробка можливих альтернатив і рішень [639, с. 167].

Розроблена модель розвитку особистісної надійності підприємця, що відображає: принципи розвитку особистісної надійності фахівця; змістові компоненти особистісної надійності; професійні функції (ролі); програму розвитку особистісної надійності; форми, методи та засоби розвитку особистісної надійності; моніторинг психологічної ефективності програми з розвитку особистісної надійності; рівні та критерії сформованості особистісної надійності суб'єктів підприємницької діяльності (мал.. 3).

Для системного підходу характерний цілісний розгляд особистісної надійності підприємців, установлення взаємодії складових частин або основних компонентів, при чому властивості цілого не зводяться до властивостей частин. Розвиток особистісної надійності детермінований зовнішніми об'єктивними умовами і внутрішніми особистісними чинниками, індивідуальними, психофізіологічними, віковими особливостями, соціально-культурним рівнем особистості.



Мал. 3. Функціональна модель розвитку особистісної надійності суб'єктів підприємницької діяльності

Модель розвитку особистісної надійності підприємців включає наступні блоки: цільовий, змістово-функціональний, організаційний, результативний, які тісно взаємозв'язані й упорядковані відносно один одного.

Модель розвитку особистісної надійності суб'єктів підприємницької діяльності була сконструйована на основі розглянутих теоретичних положень, в якій ключові показники надійності виявляються в особистісному розвитку, соціальній взаємодії, професійній діяльності і реалізуються через професійні ролі й види діяльності [640].

При побудові моделі були задіяні наступні наукові принципи:

- інтегральної суб'єктності, згідно з якою дієздатність людини до самоактуалізації має місце бути у висхідній телеологічній можливості у континуумі:

1) умовного суб'єкта (біологічного індивіду, психосоматичного організму), наділеного можливістю рефлекторної опції (суб'єктна дієздатність «передчуваю») на відповідні обставини життя і націленого на головне значення, а саме «вітальність» (здоров'я);

2) моносуб'єкта (власне суб'єкта символічно персональної діяльності), який обумовлює конкретно предметний зміст (пізнання, спілкування, праця) згідно виробленим громадським загальноновизнаним стигмам, нормам та культурним еталонам і переважаючим прагматичним цінностям. Адаптивна, нормо-відповідальна енергійність моносуб'єкта гарантується можливістю «треба» - морально-психологічною саморегуляцією з підтримкою усвідомленого прямого обов'язку;

3) полісуб'єкта чи особистості як суб'єкта суспільно розподіленої діяльності, керованої імперативом моральної свідомості – сумлінням або інстанцією «мушу» («варто») і спрямованої на цінність добра для інших;

4) метасуб'єкта як індивідуальності, що репрезентує себе в актах творчої діяльності й унікальних внесках у культуру. Суб'єктна здатність цього рівня втілюється цілепокладанням «буду» («смію») і забезпечує досягнення

індивідуального інноваційного ефекту, оцінюваного за естетичними канонами прекрасного;

5) абсолютного суб'єкта – людини, як носія універсальної духовності з притаманною їй супердиспозицією якості «благо», як результату розуміння смислу існування конкретного у світовому порядку [616];

- екологічності, згідно з яким будь-які психічні процеси повинні формуватися й досліджуватися у природних (екологічних) умовах [621]);

- діяльності, згідно з яким природною умовою розвитку (самоактуалізації) психічних функцій і здібностей людини є навчання через спільну діяльність і спілкування [621];

- гуманістичності, згідно з яким організація взаємодії з іншими людьми, з самим собою й зі світом природи повинні будуватися згідно з принципами гуманістичної психології: визнання унікальності й самоцінності кожної людини [641];

- акмеологічності, який виражається у підвищенні інтересу до себе та інших, сприйнятті себе та інших людей як суб'єктів самоактуалізації їх природного потенціалу до розвитку (і, відповідно, підвищення потреби досягнень), підвищенні довіри до навколишнього світу, а також у принципах проживання, усвідомлення, рефлексії, згідно з якими кожна особа повинна мати можливість проявити власну активність і знайти свій чуттєвий і особистісний досвід переживання і проживання нових психічних станів, а також можливість до його усвідомлення й вербалізації в будь-яких вільних формах [621].

У моделі основними характеристиками надійності є: ціннісно-сміслові, поведінкові, мотиваційні, емоційно-вольові, когнітивні компоненти.

Також, виокремлено професійні ролі підприємців з урахуванням концепції розподілення ролей підприємця в управлінні І. Адізеса, що представлені у вигляді матриці (РАЕІ) [642]. Вона складається з чотирьох ролей, які в той чи інший момент приміряє на себе кожен бізнесмен: «підприємець» розвиває бізнес і генерує ідеї; «виробник результатів» створює основу, на якій ці ідеї реалізуються; «адміністратор» налагоджує гармонійне функціонування всіх

внутрішніх процесів у компанії; «інтегратор» відповідає за стабільність бізнесу, створюючи систему цінностей, яка мотивує персонал на співпрацю, забезпечує процес командоутворення (team building), він адаптує ідеї керівництва та забезпечує найкраще їх розуміння командою, оперує ресурсами організації. Ми доповнили назви ролей з урахуванням відповідності їх змістовним компонентам особистісної надійності та видам діяльності підприємців, у результаті чого було виокремлено наступні ролі: «новатор-підприємець»; «господарник-виробник результатів»; «керівник-адміністратор»; «лідер-інтегратор».

Ми дотримуємося думки, що підприємницька практика є особливим видом професійної зайнятості. Адже дана діяльність має власний предмет праці, висуває певні психологічні вимоги до суб'єкта діяльності (підприємця), сукупності його компетенцій, має спеціальну професійну освіту тощо. Виходячи з тлумачення підприємництва як самостійної, систематичної, новаторської на власний ризик діяльності з виробництва продукції, виконання робіт, надання послуг, яка здійснюється фізичними та юридичними особами у встановленому законодавством порядку з метою самореалізації, отримання прибутку та задоволення потреб суспільства, його сутність розкривається у реалізації основних його функцій, серед яких: продукування нових ідей (інноваційна); упровадження нових форм та методів організації виробництва (управлінська); ефективне використання різних ресурсів з метою отримання прибутку й соціального ефекту (ресурсна, соціальна); економічна, ризикова функція [643, с. 142-147].

Так, перебуваючи у ролі «новатора-підприємця», суб'єкт підприємницької діяльності здійснює інноваційну функцію, яка передбачає здійснення інновацій (нововведень), освоєння нової продукції, нових технологій та нових форм організації виробництва і праці, пошук нових ринків збуту, нових засобів задоволення потреб споживача, перехід від традиційних до нових форм господарювання, які не мають аналогів у господарській діяльності.

З позиції ролі «господарник-виробник результатів» підприємцем забезпечується економічна, ризикова функція (функція ризику), яка полягає у

необхідності прийняття рішень, котрі спрямовані на досягнення успіху, але не гарантують його через невизначеність та мінливість економічної ситуації. Підприємець ризикує не лише власним майном, своєю підприємницькою власністю, вкладеними коштами, а і своєю працею, своїм часом, діловою репутацією.

Роль «керівника-адміністратора» передбачає здійснення підприємцем управлінської функції; прийняття управлінських рішень на всіх стадіях виробничої та збутової діяльності, здійснення організації, планування та контроль виробництва.

Так, перебуваючи у ролі «лідера-інтегратора», підприємець виконує соціальну, ресурсну функцію, яка полягає у тому, що підприємець бере на себе ініціативу поєднання фінансових, виробничих, матеріальних, сировинних, людських, інформаційних, інтелектуальних та інших ресурсів у процесі виробництва товару чи надання послуг, організовує виробництво, розподіляє засоби виробництва і трудову діяльність.

Компоненти моделі виділені по структурі, згідно теорії діяльності. Тому основні блоки відображають зміст процесу діяльності, мету, засоби, методи, результат, при цьому у них розкривається специфіка процесу розвитку особистісної надійності підприємців. Дані положення враховані у моделі видів та змісту професійної діяльності підприємців (табл. 2).

Як бачимо, змістовна модель поліфункціональна. Вона включає у себе наступні компоненти: ціннісно-сміслові, поведінкові, мотиваційні, емоційно-вольові, когнітивні та професійні. Вони складають діалектичне ціле, взаємообумовлюючи та взаємодоповнюючи один одне. Це дає можливість цілісного уявлення розвитку особистісної надійності підприємців, вказуючи на те, що це явище складне та багатопланове.

Модель видів та змісту професійної діяльності підприємців

	Види та зміст професійної діяльності			
	Інноваційна (творча)	Економічна	Організаторська	Комунікативно- соціальна
Ціннісно- сміслові	Генерування та реалізація нових комерційних ідей, здійснення техніко-економічних, наукових розробок, проектів, що пов'язані з господарським ризиком	Принциповість, моральність у прийнятті професійних рішень, використання етичних методів конкуренції	Відповідальність за рішення, що приймаються, здатність створювати цінність, спираючись на свій попередній досвід і взаємодію з іншими	Гуманне ставлення до людей, суспільства, цінування співпраці з іншими
Поведінкові	Можливість виходу за межі сформованих установок і поведінкових стереотипів, додання бар'єрів, пов'язаних із неоднозначністю, невизначеністю та ризиками	Реалізація правових норм у фінансово-економічній діяльності та вибір демократичної стратегії поведінки	Організаторські здібності, уміння аналізувати і приймати рішення	Досвід володіння навиками взаємодії з людьми, уміння працювати в колективі
Мотиваційні	Мотиваційна готовність до інноваційної поведінки, професійні установки, інтереси, прагнення займатися інноваційною та творчою діяльністю	Відповідальність за правомірність і обґрунтованість діяльності	Готовність будувати свою роботу на основі поточного й перспективного планування	Формування стимулюючого механізму ефективного використання трудових, інформаційних, інтелектуальних ресурсів

Продовження таблиці 2

Емоційно-вольові	Ініціативність, схильність до розумного ризику, сміливість і незалежність у судженнях, оптимізм, високий рівень самооцінки	Самоконтроль, самокорекція відповідно до морально-етичних норм, професійної етики, ідеалів професійної діяльності, здійснення самооцінки економічної поведінки	Твердість і наполегливість при виконанні прийнятих рішень	Самовладання, толерантність у спілкуванні й поведінці, емоційна зрілість
Когнітивні	Моделювання варіантів розвитку подальших подій і способів їх вирішення; швидке прийняття рішень з урахуванням ймовірнісного прогнозу розвитку подій, креативність, керування зміною, інновацією та зростанням	Систематичність економічних, правових знань, сформованість економічного типу мислення, фінансова та економічна грамотність	Володіння знаннями щодо методів ухвалення управлінських рішень	Володіння знаннями з психолого-педагогічних особливостей спілкування та комунікації в підприємницькій управлінській діяльності
Професійна роль (функції)	«новатор-підприємець» (інноваційна)	«господарник-виробник результатів» (економічна, ризикова)	«керівник-адміністратор» (управлінська)	«лідер-інтегратор» (соціальна, ресурсна)

Щодо організаційної моделі розвитку особистісної надійності підприємців, то вона спирається на методи досягнення результатів, принципи підвищення надійності та змістові аспекти надійності. Кожному компоненту особистісної надійності (ціннісно-смысловому, поведінковому, мотиваційному, емоційно-вольовому, когнітивному та професійному) притаманні свої методи, принципи та змістовні аспекти.

Дана модель націлена на розвиток особистісної надійності підприємців, використовуючи методи діагностики (табл. 3).

Організаційна модель розвитку особистісної надійності підприємців

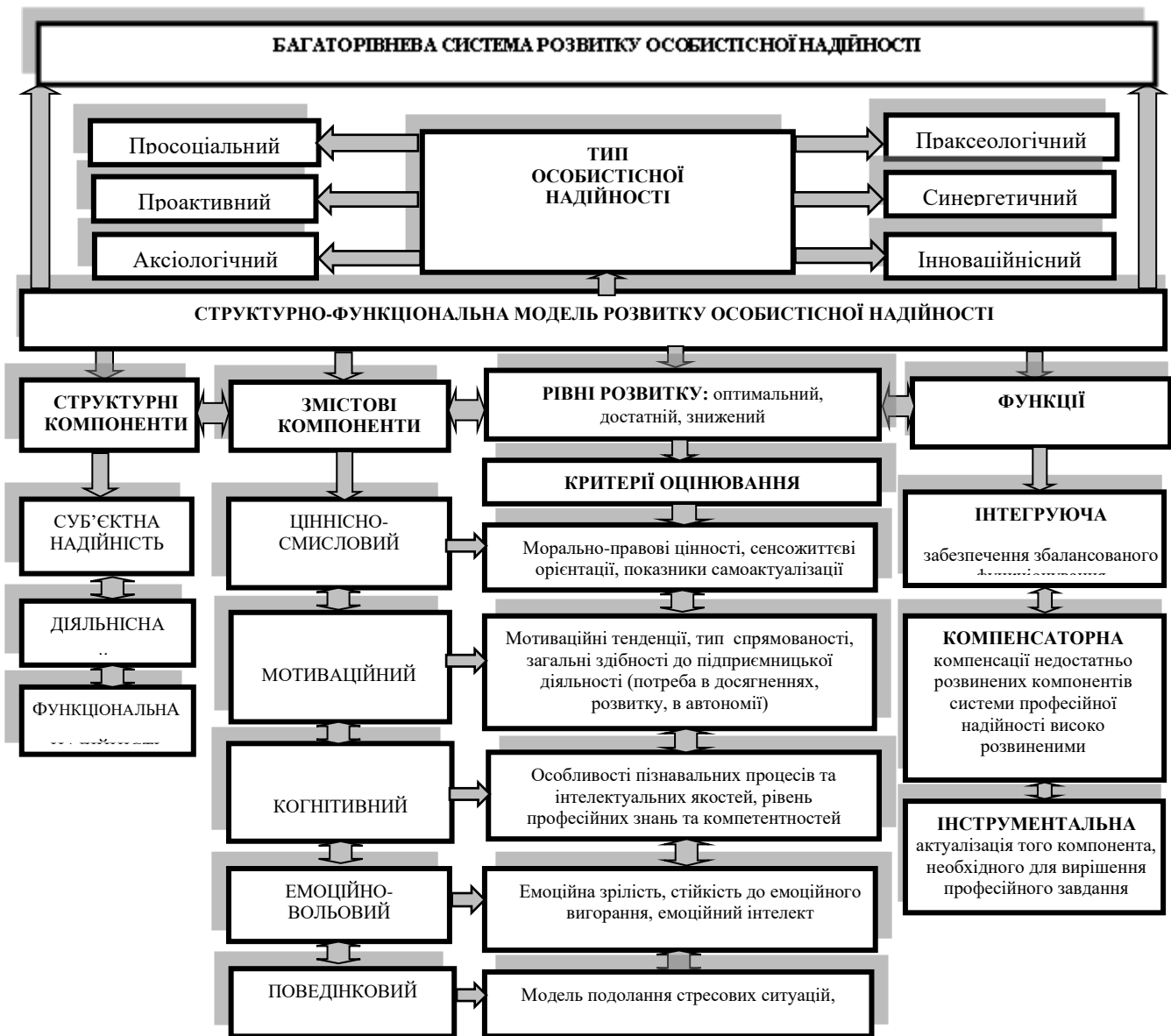
№ п/п	Характеристики надійності	Методи досягнення результатів	Принципи підвищення надійності	Змістові аспекти надійності
1	Ціннісно-сміслові	Поєднання індивідуальних методів і методів розвитку особистості в колективі	Єдність методів формування особистісної надійності й технології підготовки фахівця	Усвідомлення соціальної значущості й особистої відповідальності за результати діяльності
2	Поведінкові	Методи ухвалення рішень у підприємницькій діяльності	Ухвалення оптимальних рішень при виконанні функціональних обов'язків	Здатність реалізувати свої знання, уміння, досвід для успішної діяльності
3	Мотиваційні	Методи формування мотивації на досягнення успішної діяльності	Цілеспрямоване формування результатів професійної діяльності при самореалізації	Усвідомлення необхідності постійного вдосконалення підприємницької діяльності
4	Емоційно-вольові	Методи саморегуляції й активізації, доведення результатів до функціонально-універсального вигляду	Регуляція процесів формування емоційно-вольових актів у процесі професійної підготовки	Прагнення й готовність реалізувати свій потенціал, постійне самовдосконалення
5	Когнітивні	Методи надання результатів в образно-наочному й логічному вигляді	Володіння технікою доведення результатів діяльності до завершеності	Наявність знань, умінь, досвіду для успішної й ефективної діяльності

До результативної моделі включено моніторинг психологічної ефективності програми з розвитку особистісної надійності. Вона є своєрідним відстеженням, скануванням процесу вдосконалення й аналізом відповідності результатів меті моделі та потребам практичної діяльності за допомогою використання дослідницьких діагностичних методів спостереження, анкетування, тестування, інтерв'ю, експертної оцінки тощо, які дозволяють

відстежити динаміку якісних змін за рівнями сформованості особистісної надійності: оптимальний; достатній; знижений.

Рівні визначаються за допомогою критеріїв сформованості показників змістових компонентів особистісної надійності: ціннісно-смысловий; мотиваційний; поведінковий; емоційно-вольовий; когнітивний (мал. 4) та їх міри узагальненості й конкретизації на різних рівнях світогляду, розвитку підприємливості та типу надійності: праксеологічний; аксіологічний; просоціальний; проактивний; синергетичний; інноваційнісний.

Системність надійності підприємців визначає можливість відображення її як багаторівневої системи, що складається з трьох структурних компонентів, виділених відповідно до трьох рівнів її вивчення – суб'єктна, діяльнісна та функціональна надійність.



Мал. 4. Багаторівнева модель системи розвитку компонентів особистісної надійності підприємців.

Таким чином, становлення особистісної надійності, як продовження онтологічної характеристики світогляду, філософії і моралі сучасного підприємця, вважається важливою умовою формування відповідальності як світоглядно-ціннісного фундаменту прояву сучасного суб'єкта підприємницької діяльності у соціокультурному просторі суспільства. Отже, спрямованість громадян на оволодіння підприємливістю потребує психологічного супроводу та допомоги у коригуванні суб'єктивних детермінант їх професійної підготовки та розвитку.

SECTION 15. THEORETICAL MEDICINE

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.15.1

15.1 The productivity influence of the waste incinerator plant on indicators of the population general disease

Every year in Ukraine, only about 2% of municipal solid waste (MSW) is disposed of in incineration plants [644-648], the rest is buried in landfills and landfills [649, 650] or subject to composting [651]. Due to the increase in the price of organic fuel, especially natural gas [652-657], the problem of using MSW as an energy fuel is becoming more urgent in Ukraine. In the developed countries of the EU, the prevalence of waste incineration reaches significant values: in Denmark 54.3%, in the Netherlands 36.6% [658]. Only during the period of time during 1995-2014, the prevalence of MSW incineration in the EU countries increased almost twice [659]. At the same time, it is expedient to dispose of MSW at existing communal thermal power plants with a generating capacity of 12 MW. They can work on energy fuel (mixtures of MSW dehydrated to 20% relative humidity and hard coal with a mass fraction of 16%) with an estimated lower calorific value of 10.99 MJ/kg [660]. At the same time, thermal methods of MSW disposal have currently received an ambiguous assessment in world practice, since the technological process of any waste incineration plant is definitely accompanied by complex environmental pollution [18-21], in particular atmospheric pollution. Flue gases of waste incineration plants are a complex multicomponent mixture, in which 27 components have been identified and quantified [665], which can lead to diseases of the respiratory system, human blood circulation, etc. [666].

Regression models that describe the prevalence of such methods of MSW management as burial and incineration are published in the article [667]. In work [668], regression dependencies were determined that describe the dynamics of the prevalence of MSW incineration methods in Ukraine and allowed to predict that in Ukraine in 2031, among the methods of MSW incineration, the prevalence of incineration for the purpose of obtaining energy under appropriate conditions may amount to 99.66%, and

without energy recovery – 0.34%. The lower heat of combustion of MSW is 6.285...8.38 MJ/kg, and when the moisture content of solid waste is reduced from 43% to 20%, the lower heat of combustion of MSW is 9.14 MJ/kg, the estimated lower heat of combustion of a mixture of coal and solid waste is 10.99 MJ/kg [660]. In work [669], with the help of the proposed moisture meter [670], controlled by the program [671], a study of the processes of solid waste dehydration by a screw press was carried out using the planning of a second-order experiment [672] with the help of the program [673], which made it possible to determine adequate quadratic regression models indicators of dehydration from the main parameters of influence. In work [674], the regression logarithmic dependence of the calorific value of MSW on their moisture content was determined, and it was also established that dehydration of MSW before burning will significantly increase their calorific value to the level required for burning MSW in existing thermal power plants, which, in turn, will reduce consumption fossil fuels. The paper [675] proposed a hydraulic drive scheme for dewatering and compacting solid waste in a garbage truck during their loading, which made it possible to increase the efficiency of the process [676]. In the article [677], an experimental study of the processes of compaction of pre-compacted and dehydrated solid waste was carried out using the planning of the experiment, which made it possible to determine adequate regression models of the compression characteristics of solid waste in the garbage truck, taking into account their relative humidity. According to the Student's criterion, it was determined that, among the investigated influencing factors, the pressing pressure of solid waste is most affected by their relative deformation, and the least by the relative humidity of pre-compacted and dehydrated solid waste; the density of final compacted and dehydrated solid waste is most affected by the density of pre-compacted and dehydrated solid waste, and the least is the relative humidity of pre-compacted and dehydrated solid waste; the relative humidity of final compacted and dehydrated MSW is most affected by the pressing pressure of MSW, and the least – by the relative humidity of pre-compacted and dehydrated MSW.

The study of the combustion properties of MSW in a stationary layer [678] made it possible to establish the following dependence of the burning speed on the particle

size: a decrease in the average particle size from 30 to 10 mm leads to an increase in the flame propagation speed from 0.6 cm/min to 0.8 cm/ min, which, in turn, significantly increases the rate of solid waste burning and, therefore, controls the maximum throughput of waste when complete combustion is achieved. This made it possible to formulate requirements for the moisture content of solid waste during loading into a garbage truck [679].

The article [680] investigated the dependence of the prevalence of MSW incineration with energy utilization in developed countries on such influencing factors as the country's population density, the value of the gross domestic product per capita, the index of human potential development, and the average geographical latitude of the country. The materials of the work [681] provide statistical data on the prevalence of MSW incineration methods in Ukraine in the period 2012-2019.

The article [682] examines the dynamics of the specific amount of MSW incinerated in EU countries. It has been established that the specific amount of MSW incinerated in the EU countries increases annually according to the indicator dependence.

In the article [683], it was found that the number of waste incineration plants in different countries is most affected by GDP per capita, and the least by the average geographical latitude, and the human potential development index affects it only indirectly through the effects of the interaction of factors. An adequate regression dependence of the number of waste incineration plants in different countries was also obtained in the form of a quadratic regression in logarithmic coordinates with the effects of 1st order interactions, which can be used during the development of a strategy, a complex of machines and equipment for solid waste management.

The work [684] revealed a tendency to decrease the incidence of cerebral strokes, both in the adult population as a whole and in the population of working age, and in article [685] the regression dependence of the incidence of cerebral stroke in the working-age population on the productivity of the waste incineration plant was determined. The work [686] is devoted to the determination of the 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. The obtained dependencies were used to determine the safe distance of landfill sites from settlements based on the prevalence of respiratory diseases and diseases of the circulatory system.

In the materials of the work [687], in particular, indicators of the general morbidity of the population in 2012-2018 for various diseases in the Darnytskyi administrative district of Kyiv, on the territory of which the waste incineration plant "Energia" is located, are given.

In the table 1 shows the indicators of the general morbidity of the population in the years 2012-2018 for various diseases in the Darnytskyi administrative district of Kyiv, on the territory of which the waste incineration plant "Energia" is located, determined by the authors of the works [684, 687], depending on the productivity of the waste incineration plant.

Table 1

Indicators of general morbidity of the population for various diseases depending on the productivity of the waste incineration plant [684, 687]

Year		2012	2013	2015	2016	2017	2018
MSW burned, thousand tons [681]		228.5	150.5	256.4	259.3	245.6	206.5
Prevalence of total morbidity per 10 thousand population	respiratory diseases	5526.6	–	5744	5931.5	5827.4	5682.8
	allergic rhinitis	–	41.3	47.5	47.4	–	43.9
Prevalence per 100 thousand population	cerebral strokes	–	–	116.2	125.4	88.5	58.1
	transient ischemic attacks	–	–	90.2	91.6	91.7	62.8

Regressions were performed on the basis of linearizing transformations, which allow to reduce the non-linear dependence to a linear one. The coefficients of the regression 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 [688], and is detail described in the works [689, 690].

The "RegAnalyz" program allows you to perform a 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. 2, where cells with the maximum value of the correlation coefficient R are marked in gray.

Table 2

The results of the regression analysis of the dependence of the prevalence of diseases on the productivity of the waste incineration plant

No.	Type of regression	Correlation coefficient R			
		$\Pi_{nod} = f(m_{chl.tib})$	$\Pi_{ui} = f(m_{chl.tib})$	$\Pi_{mia} = f(m_{chl.tib})$	$\Pi_{ap} = f(m_{chl.tib})$
1	$y = a + bx$	0.64472	0.95557	0.96480	0.99428
2	$y = 1 / (a + bx)$	0.63904	0.99449	0.96673	0.99719
3	$y = a + b / x$	0.61231	0.94270	0.97451	0.97169
4	$y = x / (a + bx)$	0.86327	0.97461	0.86379	0.99722
5	$y = ab^x$	0.64194	0.98000	0.96585	0.99587
6	$y = ae^{bx}$	0.64194	0.98000	0.96585	0.99587
7	$y = a \cdot 10^{bx}$	0.64194	0.98000	0.96585	0.99587
8	$y = 1 / (a + be^{-x})$	0.20751	0.93963	0.99944	0.84788
9	$y = ax^b$	0.62606	0.97562	0.97097	0.98794
10	$y = a + b \cdot \lg x$	0.62895	0.94918	0.96997	0.98518
11	$y = a + b \cdot \ln x$	0.62895	0.94918	0.96997	0.98518
12	$y = a / (b + x)$	0.63904	0.99449	0.96673	0.99719
13	$y = ax / (b + x)$	0.60617	0.98940	0.97625	0.97920
14	$y = ae^{b/x}$	0.60931	0.97103	0.97546	0.97556
15	$y = a \cdot 10^{b/x}$	0.60931	0.97103	0.97546	0.97556
16	$y = a + bx^n$	0.95166	0.99992	0.95897	0.99896

So, according to the results of the regression analysis based on the data in the table 1, the following regression dependencies were finally accepted as the most adequate [685, 691-693]:

$$P_{RD} = 5608 + 1.69 \cdot 10^{-34} m_{inc.MSW}^{15} \text{ [cases per 10,000 people],} \quad (1)$$

$$P_{CS} = 54.85 + 1.054 \cdot 10^{-31} m_{inc.MSW}^{13.6} \text{ [cases per 100,000 people];} \quad (2)$$

$$P_{TIA} = \frac{1}{0.01097 + 2.381 \cdot 10^{87} e^{-m_{inc.MSW}}} \text{ [cases per 100,000 people];} \quad (3)$$

$$P_{AR} = 39.14 + 7.778 \cdot 10^{-6} m_{inc.MSW}^{2.5} \text{ [cases per 10,000 people],} \quad (4)$$

where P_{RD} , P_{AR} – the prevalence of general morbidity of population for respiratory

diseases and allergic rhinitis, respectively, cases per 10,000 people;

P_{CS} , P_{TIA} – the prevalence of cerebral strokes and transient ischemic attacks, respectively, cases. per 100,000 people;

$m_{inc.MSW}$ – annual mass of incinerated MSW, thousand tons.

Figure 1 shows the actual and theoretical graphical dependences of the prevalence of the general morbidity of the population for various diseases on the productivity of the waste incineration plant.

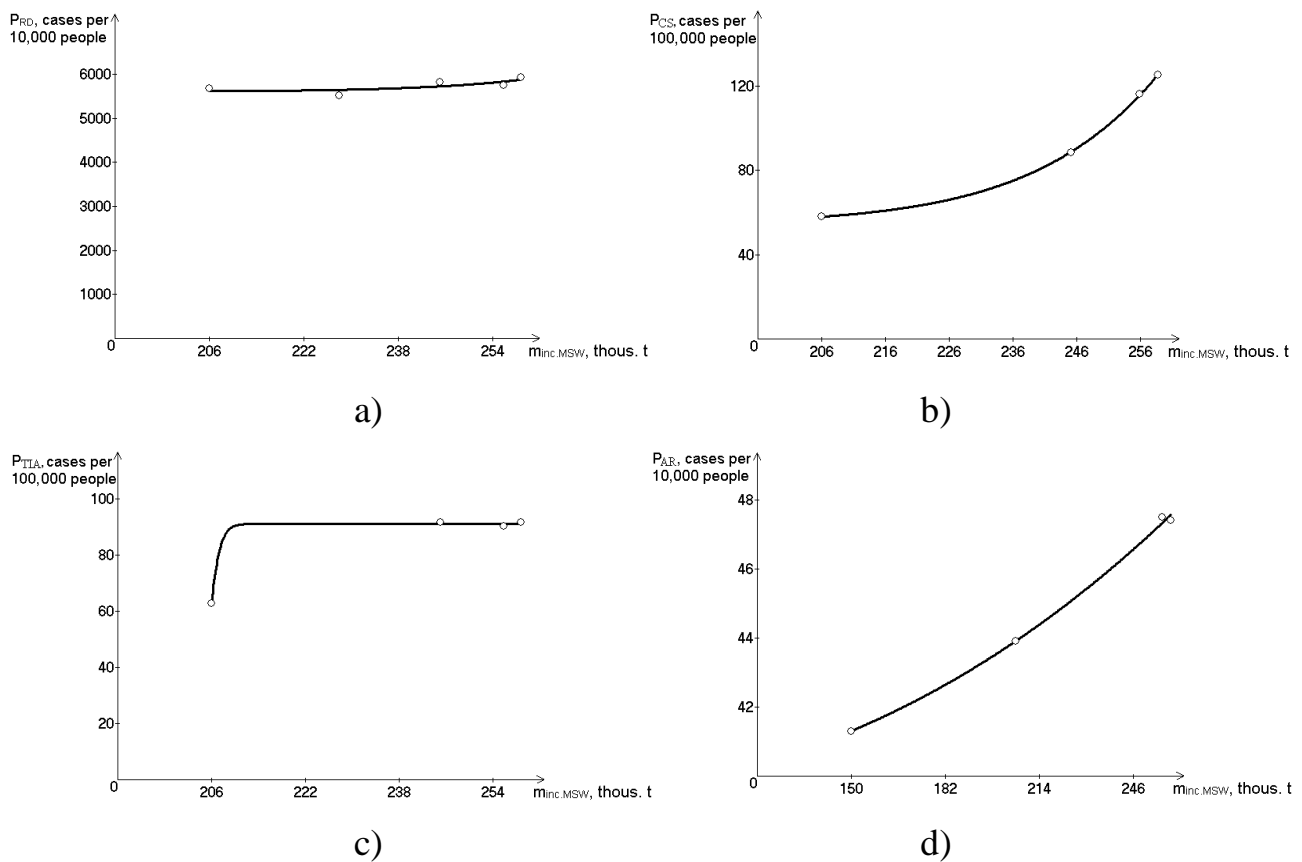


Figure 1. Dependencies of the prevalence of general morbidity in the population on the productivity of the waste incineration plant: actual \circ , theoretical — a) respiratory diseases, b) cerebral stroke, c) transient ischemic attacks, d) allergic rhinitis

A comparison of actual and theoretical data showed that the theoretical prevalence of the general population incidence of various diseases, calculated using the obtained regression equations (1-4), differ insignificantly from the data given in the works [684, 687], which confirms the previously determined sufficient accuracy of the

obtained dependencies

So, the regression dependences of population general morbidity prevalence on the productivity of the waste incineration plant for the following diseases: respiratory diseases, cerebral stroke, transient ischemic attacks, allergic rhinitis, which can be used to predict indicators of such morbidity, have been determined.

15.2 Вплив комбінацій поживних субстратів, що включають дезінтеграти *Staphylococcus spp.* з *Escherichia coli*, на фактори патогенності збудників

Відомо відмінний вплив поживних субстратів, які містять біологічно активні речовини (БАР) бактерій, на ріст різних мікроорганізмів [694, 695]. При низьких концентраціях спостерігається стимулювання росту, а при збільшенні концентрації діючого чинника, зокрема дезінтегратів бактерій, відбувається пригнічення росту збудників [696, 697]. Встановлено, що добова експозиція *S. aureus*, *P. aeruginosa* в ультразвукових дезінтергатах *S. epidermidis* не впливає на окремі ознаки досліджуваного штаму стафілококу: колонії правильної форми, з рівними краями, випуклі, звичайного розміру. Також з'ясовано відсутність впливу ультразвукових дезінтергатів *P. aeruginosa* та комбінації поживних субстратів із ультразвукових дезінтегратів *S. epidermidis* і *S. aureus* на заявлені ознаки мікробних клітин *P. aeruginosa*. Наряду із відсутністю впливу цих ультразвукових дезінтергатів на розмір, форму колоній збудників, відмічається зміни пігментів певних мікроорганізмів при їх вирощуванні в поживних субстратах, що містять БАР бактерій. Здатність ультразвукових дезінтегратів *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* впливати на пігменти збудників інфекційних захворювань відрізняється щодо ефекту, зокрема відбувається їх посилення або пригнічення [698].

Можливість дезінтегратів бактерій інгібувати фактори патогенності мікроорганізмів має терапевтичне значення [699-701]. Так, лецитиназа *S. aureus* руйнує лецитин клітинних мембран лейкоцитів та інших клітин і призводить до лейкопенії, піовердин і піоціанін *P. aeruginosa* сприяють щодо прямого гемолізу еритроцитів [702, 703]. Відмінності стосовно факторів впливу дезінтегратів, БАР мікроорганізмів, а саме: стимулювання або інгібування пігментоутворення збудників залежать від штаму-продуценту, концентрації діючого чинника, часу впливу, тощо [698]. Однак, обом ефектам можна знайти практичне застосування. Їх можна використати за двома різними напрямками: пригнічення факторів патогенності збудників бактеріальних інфекцій – для розробки кандидат-

препаратів на основі біологічно активних речовин мікрофлори, а їх стимулювання – для виготовлення поживних середовищ із застосуванням, в якості факторів росту, БАР мікроорганізмів з метою культивування високо вибагливих бактерій.

Дана публікація присвячена напряму досліджень, який передбачає посилення продукування факторів патогенності бактерій. Оскільки раніше нами була встановлена можливість окремих дезінтегратів бактерій впливати на фактори патогенності мікроорганізмів, наступним етапом щодо впливу різних поживних субстратів, які містять біологічно активні речовини бактерій, на окремі ознаки та фактори патогенності мікроорганізмів, стало вивчення впливу комбінацій ультразвукових дезінтегратів на обрані ознаки та фактори патогенності збудників хвороб.

Мета роботи: на основі використання біологічно активних речовин мікроорганізмів розробити високопродуктивні живильні середовища для культивування високо вибагливих бактерій.

Для вивчення впливу БАР на окремі ознаки та фактори патогенності умовно-патогенних мікроорганізмів отримували ультразвукові дезінтеграти. Для цього мікробні суспензії добових культур *S. epidermidis*, *S. aureus* і *E. coli*, які мали оптичну щільність 10,0 одиниць за шкалою McFarland (прилад Densi-La-Meter), обробляли ультразвуковими хвилями (робоча частота 130 кГц, час впливу 5 годин), прогрівали при температурі (80 ± 1 °C) впродовж 50 – 60 хвилин. Для отримання експериментальних поживних субстратів до поживного агару вносили комбінації ультразвукових дезінтегратів: *S. aureus* з *E. coli* або *S. epidermidis* з *E. coli* у співвідношенні 1:1. В якості контролю застосовували виробничий поживний агар. Дослідні та контрольні зразки культивували в аеробних умовах при температурі (37 ± 1) °C.

Вивчення впливу поживних субстратів, які містять біологічно активні речовини бактерій, проводили якісним методом щодо росту, пігментоутворення, гемолітичної та лецитовітелазної активностей обраних представників (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *P. aeruginosa*).

За результатами проведених досліджень стосовно дослідження впливу комбінацій поживних субстратів, які містять дезінтеграти *S. aureus* і *E. coli*, на окремі ознаки та фактори патогенності *S. haemolyticus* встановлено відсутність активності дослідних зразків щодо досліджуваного мікроорганізму (Таблиця 1). Застосування зазначеної комбінації не впливало на ростові властивості, пігмент та гемоліз ізоляту незалежно від терміну впливу, а саме впродовж 1–, 5– та 21 доби.

Таблиця 1.

Вплив комбінації поживних субстратів (ультразвукових дезінтегратів) *S. aureus* і *E. coli* на окремі ознаки та фактори патогенності *S. haemolyticus*

Тест-культури	Наявність	Час експозиції, доба	Поживні субстрати	
			ПА	БАР
<i>S. haemolyticus</i>	росту	1	+	+
		5	+	+
		21	+	+
	пігменту	1	+++	+++
		5	+++	+++
		21	+++	+++
	гемолізу	1	+++	+++
		5	+++	+++
		21	+++	+++

Примітки: + – відсутність впливу поживних субстратів на дані ознаки

Результати спільного впливу дослідних ультразвукових дезінтегратів *S. aureus* і *E. coli* на гемолітичну і лецитовітелазну активності, пігменти та ростові властивості обраного представника *S. aureus* частково відрізнялися від попередніх даних щодо штаму *S. haemolyticus* (Таблиця 2). При культивуванні *S. aureus* за участі комбінації поживних субстратів *S. aureus* і *E. coli*, не відмічалось змін ростових властивостей коагулазопозитивного штаму стафілококу при всіх

термінах спостереження. Вирослі колонії *S. aureus* були правильної форми, гладкі, з рівними краями, звичайні за розміром.

Таблиця 2.

Вплив комбінації поживних субстратів (ультразвукових дезінтегратів) *S. aureus* і *E. coli* на окремі ознаки та фактори патогенності *S. aureus*

Тест-культури	Наявність	Час експозиції, доба	Поживні субстрати	
			ПА	БАР
<i>S. aureus</i>	росту	1	+	+
		5	+	+
		21	+	+
	пігменту	1	+++	+++
		5	+++	+++
		21	+++	+++
	гемолізу	1	+++	++++++
		5	+++	++++++
		21	+++	++++++
	лецитоветилазн ої реакції	1	+++	+++
		5	+++	+++
		21	+++	+++

Примітки: + – відсутність впливу поживних субстратів на дані ознаки;
++++++ – наявність та ступінь впливу поживних субстратів на дані ознаки,
зокрема їх посилення

Аналогічні результати отримано відносно характерного пігменту штаму *S. aureus*: однодобова, п'ятидобова та двадцятидодобова експозиція в дезінтегратах *S. aureus* і *E. coli* не впливала на дану ознаку стафілококу (Таблиця 2).

Не відбувалося змін лецитовітелазної активності *S. aureus* під впливом комбінації із ультразвукових дезінтегратів *S. aureus* і *E. coli* (Таблиця 2). Відсутність впливу щоло лецитинази коагулазопозитивного штаму стафілококу спостерігалось після однодобової, п'ятидобової і двадцятидодобової

експозиції життєздатних мікроорганізмів в експериментальних поживних субстратах *S. aureus* з *E. coli*.

Відмінність щодо штаму *S. haemolyticus* спостерігалася при вивченні спільного впливу ультразвукових дезінтегратів *S. aureus* і *E. coli* на гемолітичну активність *S. aureus*. Так, однодобова витримка супроводжувалася посиленням гемолітичної активності коагулазопозитивного штаму стафілококу в комбінації ультразвукових дезінтегратів *S. aureus* і *E. coli* (Таблиця 2). При збільшенні до п'ятидобового терміну посилення гемолітичної активності *S. aureus* зберігалася на рівні з однодобовою експозицією відносно досліджуваних субстратів *S. aureus* з *E. coli* та перебільшувала дану активність порівняно з аналогічними показниками стафілококу після його культивування у поживному агарі. Підвищення терміну спостереження до 21 доби супроводжувалося посиленням гемолізу коагулазопозитивного стафілококу, що відповідало даним 1– та 5 добової витримки. Одже, однодобової експозиції в комбінації ультразвукових дезінтегратів *S. aureus* з *E. coli* було достатньо для посилення гемолітичної активності *S. aureus*.

Відмінні результати стосовно попередніх отримані при вирощуванні мікробних клітин *P. aeruginosa* в суміші поживних субстратів *S. aureus* і *E. coli* (Таблиця 3). Наслідки впливу експериментального середовища на пігмент (піоціанін) окремого представника *P. aeruginosa* залежали від терміну інкубування (1 – , 5 – та 21 доби) псевдомонад (Таблиця 3). Однодобове вирощування в пробах дезінтегратів *S. aureus* з *E. coli* призводило до посилення піоціаніну збудників порівняно з мікроорганізмами, котрі культивували на поживному агарі.

Таблиця 3.

Вплив комбінації поживних субстратів (ультразвукового дезінтеграту)
S. aureus і *E. coli* на окремі ознаки та фактори патогенності *P. aeruginosa*

Тест-культури	Наявність	Час експозиції, доба	Поживні субстрати	
			ПА	БАР
<i>P. aeruginosa</i>	росту	1	+	+
		5	+	+
		21	+	+
	пігменту (піоціаніну)	1	+++	++++
		5	+++	++++
		21	+++	+++

Примітки: + – відсутність впливу поживних субстратів на дані ознаки;
++++ – наявність та ступінь впливу поживних субстратів на дані ознаки, зокрема
їх посилення

Вплив впродовж п'яти діб поживних субстратів *S. aureus* і *E. coli* на зазначений фактор патогенності *P. aeruginosa* сприяв підвищенню піоціаніну дослідного ізоляту (Таблиця 3). При зазначеній експозиції посилення пігменту псевдомонад відповідало однодобовому терміну спостереження, а саме перебільшувало показники щодо виробничого агару.

Відсутність відмінностей між експериментальним поживним середовищем із дезінтегратів *S. aureus* з *E. coli* та поживним агаром спостерігалася після 21 добового інкубування. Так, збільшення терміну інкубації (21 доба) не чинило дії на піоціанін, чим співпадало з даними виробничого середовища та відрізнялося від показників комбінації ультразвукових дезінтегратів при меншому часі впливу (1 – та 5 – доби), при якому відмічалася посилення пігменту псевдомонад (Таблиця 3). Можна припустити, що інкубація псевдомонад на поживному агарі з додаванням дезінтегратів, яка призводила до посилення пігменту після добового та п'ятидобового впливу та відсутність ефекту при

двадцятиоднодобовій експозиції, свідчить про наявність факторів впливу в обмеженій кількості.

Наступна серія експериментів передбачала вивчення впливу інших поживних субстратів, зокрема ультразвукових дезінтегратів *S. epidermidis* і *E. coli*, на окремі ознаки та фактори патогенності мікроорганізмів. В результаті культивування *S. haemolyticus* у вищезазначеному експериментальному середовищі змін ростових властивостей збудника не відмічалось (Таблиця 4).

Таблиця 4.

Вплив комбінації поживних субстратів (ультразвукових дезінтегратів) *S. epidermidis* і *E. coli* на окремі ознаки та фактори патогенності *S. haemolyticus*

ест-культури	Наявність	Час експозиції, доба	Поживні субстрати	
			ПА	БАР
<i>S. haemolyticus</i>	росту	1	+	+
		5	+	+
		21	+	+
	пігменту	1	+++	+++
		5	+++	+++
		21	+++	+++
	гемолізу	1	+++	++++++
		5	+++	++++++
		21	+++	++++++

Примітки: + – відсутність впливу поживних субстратів на дані ознаки;
++++++ – наявність та ступінь впливу поживних субстратів на дані ознаки, зокрема їх посилення

Комбінація ультразвукових дезінтегратів *S. epidermidis* з *E. coli* не впливала на форму і розмір колоній *S. haemolyticus* на протязі дослідження, а саме після добового, дводобового та двадцятиоднодобового терміну інкубування. Колонії штаму *S. haemolyticus*, після вирощування у поживних

субстратах, які містять БАР мікроорганізму і після культивування у поживному агарі, були правильної форми, з рівними краями, випуклі, звичайного розміру. Також відмічалася відсутність впливу дослідного комбінованого середовища речовин на пігмент стафілококу незалежно від терміну культивування (1 –, 5 – та 21 доби) збудника (Таблиця 4).

Проте, спостерігалось наявність впливу поживних субстратів *S. epidermidis* з *E. coli* на гемолітичну активність стафілококу (Таблиця 4). Так, посилення гемолізу *S. haemolyticus* відбувалося після добової, дводобової та двадцятидодобової експозиції у порівнянні з показниками бактерій, культивованих у виробничому агарі. Ступінь впливу поживних субстратів на дану ознаку не залежав від часу інкубації.

Ці результати щодо наявності впливу поживних субстратів *S. epidermidis* і *E. coli* стосовно *S. haemolyticus* (посилення гемолізу) відрізняються від аналогічних показників після впливу ультразвукових дезінтегратів *S. aureus* з *E. coli* відносно *S. haemolyticus* (відсутність впливу на ріст, пігмент, гемоліз). Проте вони співпадають з такими самими даними стосовно *S. aureus*: під дією комбінації із поживних субстратів *S. aureus* з *E. coli* відбувалося посилення гемолізу коагулазопозитивного стафілококу.

Результати експериментального дослідження стосовно впливу поживних субстратів, які містять біологічно активні речовини *S. epidermidis* і *E. coli*, на ріст *S. aureus*, не відрізнялися від даних виробничого поживного агару (Таблиця 5). Добова експозиція *S. aureus* в комбінації ультразвукових дезінтергатів *S. epidermidis* і *E. coli* не впливала на окремі ознаки збудника: колонії правильної форми, з рівними краями, випуклі, звичайного розміру.

Збільшення часу експозиції щодо витримки у зазначеному поживному субстраті, до п'яти та двадцяти однієї діб, також не оказувало вплив на ростові властивості, форму, розмір *S. aureus*: ці параметри були аналогічні зазначеним показникам після культивування стафілококу у поживному агарі (Таблиця 5).

Таблиця 5.

Вплив комбінації поживних субстратів (ультразвукових дезінтегратів)
S. epidermidis і *E. coli* на окремі ознаки та фактори патогенності *S. aureus*

Тест-культури	Наявність	Час експозиції, доба	Поживні субстрати	
			ПА	БАР
<i>S. aureus</i>	росту	1	+	+
		5	+	+
		21	+	+
	пігменту	1	+++	+++
		5	+++	+++
		21	+++	+++
	гемолізу	1	+++	+++
		5	+++	+++
		21	+++	+++
	лецитоветилазної реакції	1	+++	++++
		5	+++	++++
		21	+++	++++

Примітки: + – відсутність впливу поживних субстратів на дані ознаки;
++++ – наявність та ступінь впливу поживних субстратів на дані ознаки, зокрема
їх посилення

Застосування суміші із ультразвукових дезінтегратів *S. epidermidis* і *E. coli* також не впливало на характерний пігмент *S. aureus* незалежно від терміну дослідження (1 –, 5 – та 21 доби) (Таблиця 5). Відсутність впливу цього поживного субстрату на гемолітичну активність коагулазопозитивного стафілококу спостерігалось після добового, п'ятидобового та двадцятидодобового культивування збудника.

Незважаючи на відсутність впливу на вищеназвані ознаки *S. aureus*, спостерігалися зміни лецитоветилазної реакції даного мікроорганізму при його вирощуванні у комбінації ультразвукових дезінтергатів *S. epidermidis* і *E. coli* (Таблиця 5). Так, після добової експозиції у вищеназваному поживному

субстраті відмічалось посилення лецитиназної активності стафілококу у порівнянні з бактеріями, культивованими на виробничому агарі. Аналогічні результати, а саме посилення лецитинази *S. aureus*, отримано при вирощуванні даного штаму стафілококу у експериментальному поживному субстраті *S. epidermidis* з *E. coli* впродовж п'яти діб. Також посилення лецитоветилазної реакції коагулазопозитивного штаму стафілококу відмічалось при вирощуванні мікробних клітин *S. aureus* в зазначеній комбінації дезінтегратів впродовж 21 добового терміну випробування у порівнянні з мікроорганізмами, культивованими на поживному агарі.

Підвищення здатності *S. aureus* продукувати лецитиназу, що руйнує лецитин клітинних мембран лейкоцитів та інших клітин і призводить до лейкопенії, при вирощуванні у експериментальному субстраті *S. epidermidis* з *E. coli* стане в нагоді при розробці поживних середовищ.

Результати впливу комбінації ультразвукових дезінтегратів *S. epidermidis* і *E. coli* на ростові властивості представника *P. aeruginosa* не залежали від часу експозиції (Таблиця 6). Так, після добової, п'ятидбової та двадцятиоднодобового вирощування на вищеназваному поживному субстраті змін росту псевдомонад не спостерігалось: колонії були правильної форми, з рівними краями, випуклі, звичайного розміру і відповідали аналогічним показникам мікроорганізмам, культованим у поживному агарі.

Вплив впродовж однієї доби поживних субстратів *S. epidermidis* з *E. coli* сприяв посиленню продукування пігменту *P. aeruginosa* ніж після культивування псевдомонад на поживному агарі (Таблиця 6). Підвищення продукування піоціаніну також відбувалось після п'ятидбового вирощування мікроорганізмів на середовищі із додаванням комбінації ультразвукових дезінтегратів *S. epidermidis* з *E. coli* у порівнянні з показниками виробничого середовища.

Підвищення здатності *P. aeruginosa* продукувати пігменти, які є факторами вірулентності і факторами інвазії, зокрема піоціанін пошкоджує епітеліальні тканини, при їхньому вирощуванні у експериментальному субстраті із

дезінтегратів *S. epidermidis* з *E. coli* можна використати при створенні поживних середовищ для культивування псевдо монад.

Таблиця 6.

Вплив комбінації поживних субстратів (ультразвукового дезінтеграту) *S. epidermidis* і *E. coli* на окремі ознаки та фактори патогенності *P. aeruginosa*

Тест-культури	Наявність	Час експозиції, доба	Поживні субстрати	
			ПА	БАР
<i>P. aeruginosa</i>	росту	1	+	+
		5	+	+
		21	+	+
	пігменту (піоціаніну)	1	+++	++++
		5	+++	++++
		21	+++	+++

Примітки: + – відсутність впливу поживних субстратів на дані ознаки;
++++ – наявність та ступінь впливу поживних субстратів на дані ознаки, зокрема їх посилення

Роблячи висновок можна зазначити: при конструюванні поживних середовищ в якості компоненту, що підвищує фактори патогенності псевдомонад, можна застосовувати субстрат із дезінтегратів *S. epidermidis* з *E. coli*. Також, враховуючи надані результати стосовно можливостей дезінтегратів бактерій чинити вплив на фактори патогенності збудників, зазначену комбінацію БАР можна використовувати в наукових дослідженнях, промислового виробництва, лабораторних центрах стосовно мікробіологічних досліджень.

REFERENCES

1. Maslovskiy, V. I. (2022). Evaluation of quality of life indicators in NSTEMI patients depending on plasma level ST2, nature of coronary arteries lesion and other clinical characteristics. *Medical and Clinical Chemistry*, (4), 5–9. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12673>
2. Maslovskiy, V. I. (2022). Gender-age features and possibilities of predicting the quality of life in patients with myocardial infarction without elevation of ST-segment. *Bulletin of Medical and Biological Research*, (1), 118–121. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12744>
3. V.I. Maslovskiy, V.P. Ivanov., I.A. Mezhiievskaya. Relationship between quality of life indicators and clinical and instrumental indicators in NSTEMI patients. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, Volume 11, Issue Supplement_1, May 2022, zuac041.058, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac041.058>
4. Maslovskiy, V., & Mezhiievskaya, I. (2021). Features of the coronary arteries anatomical lesions in NSTEMI patients depending on the association with the initial clinical characteristics. *Georgian Medical News*, (320), 85-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34897050/>
5. Maslovskiy, V. Y. (2021). Features of the structural state of the myocardium in patients with myocardial infarction without ST segment elevation depending on the nature of the anatomical lesion of the coronary arteries. *Reports of Vinnitsya National Medical University*, 25(4), 589-592. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-13)
6. Maslovskiy, V. I. (2021). Gender features of structural-geometric remodeling of the left ventricle in patients with myocardial infarction without elevation of ST segment. *Art of Medicine*, №4(20), 51-55. <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.51>
7. Maslovskiy, V. I. (2021). Peculiarities of heart rhythm disorders in patients with myocardial infarction without elevation of ST segment depending on the degree of coronary artery lesions. *Bulletin of Medical and Biological Research*, (4), 83–87. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12667>
8. Maslovskiy, V. I. (2021). Evaluation of quality of life indicators in NSTEMI patients depending on plasma level ST2, nature of coronary arteries lesion and other clinical characteristics. *Medical and Clinical Chemistry*, (4), 5–9. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12673>
9. Maslovskiy, V. Y. (2021). Features of cardiac arrhythmias in the early and delayed period of NSTEMI depending on plasma levels of ST2 and troponin I. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (4), 29–33. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12702>

10. Maslovskiy, V. Y. (2022). Peculiarities of heart rhythm disorders and ventricular repolarization status in patients with myocardial infarction without ST segment elevation depending on the indicators of structural remodeling of the left ventricle. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (1), 28–31. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12664>
11. Maslovskiy, V. I., & Mezhiievskaya, I. A. (2022). The level of growth stimulating factor expressed by gene 2 and Troponin I in the blood plasma of NSTEMI patients depending on different clinical characteristics. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 75(1 pt 2), 289–292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35182137/>
12. Maslovskiy, V. I. (2022). Features of the structural and functional condition of the myocardium depending on ST2 and Troponin I plasma levels in NSTEMI patients. *Medical and Clinical Chemistry*, (1), 20–25. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.12678>
13. Maslovskiy, V. I. (2022). Analysis of the occurrence of various cardiovascular events in patients with myocardial infarction without ST segment elevation during 6th and 12th months. *Art of medicine*, 21(1), 68-72. <https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.68>
14. Maslovskiy, V., & Mezhiievskaya, I. (2022). Features of anatomical lesions of coronary arteries depending on the levels of ST2 and troponin I in blood plasma in patients with NSTEMI. *Georgian Medical News*, (328), 118-121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36318854/>
15. Maslovskiy VI, Mezhiievskaya IA. Assessment of types of myocardial diastolic dysfunction depending on the degree of coronary artery lesion in patients with NSTEMI. *Wiad Lek.* 2022;75(9 pt 2):2204-2208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36378695/>
16. R. Samkharadze, Kiknadze M., Cholikidze M., Gachechiladze L. PRODUCTION MODEL FOR DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH NEUROLOGICAL COMPLAINTS. The 11th International Scientific and Practical Conference “Problems of the Development of Science and the View of Society” (March 21 – 24, 2023) Graz, Austria. International Science Group. 2023. 435 p. ISBN – 979-8-88896-521-4. DOI – 10.46299/ISG.2023.1.11. 382-388 p.
17. R. Samkharadze, Kiknadze M., Cholikidze M., Gachechiladze L. THE DEVELOPMENT OF EXPERT SYSTEM FOR DISEASE DIAGNOSIS IN CLINICAL NEUROLOGY. The 14th International Scientific and Practical Conference “Development, education, culture: integration trends in the modern world” (April 11 – 14, 2023) Oslo, Norway. International Science Group. 2023. 585 p. ISBN – 979-8-88955-325-0. DOI – 10.46299/ISG.2023.1.14. 491-494 p.
18. Borgohain, R., Sanyal, S.: Rule-Based Expert System for Diagnosis of Neuromuscular Disorders. Arxiv preprint arXiv:1207.2104 pp. 1-5 (2012).

19. Huang G, Qin J, Deng X, Luo G, Yu D, Zhang M, Zhou S, Wang L. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(8):e14525.
20. Hiroki N, Kazuki S, Takamichi T, Kento K, Masatsune F, Yoichi I, Chisa M, Taishiro C, Akira Y, Hirofumi T. Mediation of Arterial Stiffness for Hyperuricemia-Related Decline of Cardiac Systolic Function in Healthy Men. *Circulation Reports*. 2021;3:227-233.
21. Kumrić M, Borovac JA, Kurir TT, Božić J. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Life*. 2021;1:53-58.
22. Tedeschi A, Agostoni P, Pezzuto B, Corra U, Scrutinio D, La Gioia R, Raimondo R, Passantino A, Piepoli MF. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part 2: Chronic kidney disease, elevated serum uric acid. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(2 suppl):35-45.
23. Sanikidze Q, Mamacashvili I, Petriashvili S. Prevalence of hyperuricemia in patients with chronic heart failure. *Georgian Med News*. 2021 Feb;(311):85-88. PMID: 33814397.
24. Ning L, Hu X, Qianqian S, Xiaojuan Y, Wentong C, Hongquan W, Jie J, Youzhi X, Wenjie L. The Role of Oxidative Stress in Hyperuricemia and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;1(15):e1470380.
25. Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:160.
26. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther*. 2015;32:31-41.
27. Elsayed NM, Nakashima JM, Postlethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung. *Arch Biochem Biophys* 1993;302:228-232.
28. Porter KB, O'Brien WF, Benoit R. Comparison of cord purine metabolites to maternal and neonatal variables of hypoxia. *Obstet Gynecol* 1992;79:394-397.
29. Woolliscroft JO, Colfer H, Fox IH. Hyperuricaemia in acute illness: a poor prognostic sign. *Am J Med* 1982;72:58-62.
30. Hassoun PM, Shedd AL, Lanzillo JJ, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Inhibition of pulmonary artery smooth muscle cell growth by hypoxanthine, xanthine and uric acid. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;6:617-624.
31. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:126-130.

32. Niskamen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, Salonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1546 – 1551.
33. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PloS Med* 2005;2:e76.
34. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I. Serum uric acid level and subclinical left ventricular dysfunction: a community-based cohort study. *ESC Heart Failure*. 2020;7:1031-1038.
35. Barteková M, Adameová A, Görbe A, Ferenczyová K, Pecháňová O, Antigone L, Dhalla NS, Ferdinandy P, Giricz Z. Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;169:446-477.
36. Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:839–845.
37. Jarasch E, Grund C, Bruder G, Heid HW, Keenan TW, Franke WW. Localization of xanthine oxidase in mammary gland epithelium and capillary endothelium. *Cell* 1981;25:67–82.
38. Nees S, Gerbes AL, Gerlach E, Staubesand J. Isolation, identification, and continuous culture of coronary endothelial cells from guinea-pig hearts. *Eur J Cell Biol* 1981;24:287–297.
39. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, Stevenson JC, Coats AJ. Serum uric acid as an impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:858–865.
40. Parish RC, Evans JD. Inflammation in chronic heart failure. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1002–1016.
41. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1426–1430.
42. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998;19:1814–1822.
43. Sluiter W, Pietersma A, Lamers JM, Koster JF. Leukocyte adhesion molecules on the vascular endothelium: their role in the pathogenesis of cardiovascular disease and the mechanisms underlying their expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(Suppl. 4):S37–S44.

44. Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, Kox WJ, Stevenson JC, Coats AJ. Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. *Heart* 1997;78:39–43.
45. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Davos CH, Coats AJ, Anker SD. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J* 2001;141:792–799.
46. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963–1969.
47. Anker SD, Coats AJ. Metabolic, functional, and haemodynamic staging for CHF? *Lancet* 1996;348:1530–1531.
48. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991–1997.
49. Yamamoto H, Nagatomo Y, Mahara K, Yoshikawa T. In-hospital serum uric acid change predicts adverse outcome in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;10:10-16.
50. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo` C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006;58:87–114.
51. Ellestad MH. Xanthine oxidase inhibitors the unappreciated treatment for heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2007;7:291–294.
52. Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, Wiencke A, Muller M, Fuchs M, Hilfiker-Kleiner D, Hornig B, Drexler H, Landmesser U. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction. A new action for an old drug? *Circulation* 2004;110:2175-2179.
53. Mellin V, Isabelle M, Oudot A, Vergely-Vandriessse C, Monteil C, Di Meglio B, Henry JP, Dautreux B, Rochette L, Thuillez C, Mulder P. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1544–1550.
54. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, Marba`n E, Hare JM. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2407–2411.

55. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:221–226.
56. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35:746–751.
57. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Schuler G, Coats AJ, Anker SD, Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebocontrolled studies. *Circulation* 2002;105:2619–2624.
58. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508–2516.
59. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, McNaughton D, Broomhall J, MacDonald TM. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002;87:229–234.
60. Borghi C, Tykarski A, Widecka K. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018;25:545–564.
61. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, et al. Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2016;78(4):465-73.
62. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, et al. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2015;64(8):926-33.
63. Agorastos A., Mansueto A.C., Hager T, et al. Heart rate variability as a translational dynamic biomarker of altered autonomic function in health and psychiatric disease. *Biomedicines.* 2023;11(6):1591.
64. Sinha RP (ed.). *Circadian rhythms and their importance.* New York: Nova Science Publishers; 2022. 355 p.
65. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
66. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(2):111-26.
67. Dorflinger LM, Masheb RM. PTSD is associated with emotional eating among veterans seeking treatment for overweight/obesity. *Eat Behav.* 2018;31:8-11.

68. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55-64.
69. O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, et al. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease: state of the science, knowledge gaps, and research opportunities. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1207-16.
70. Song H, Fang F, Arnberg FK, Mataix-Cols D, et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study *BMJ.* 2019;365:11255.
71. Ebrahimi R, Lynch KE, Beckham JC, et al. Association of posttraumatic stress disorder and incident ischemic heart disease in women veterans. *JAMA Cardiol.* 2021;6(6):642-51.
72. Roy SS, Foraker RE, Girton RA, et al. Posttraumatic stress disorder and incident heart failure among a community-based sample of US veterans. *Am J Public Health.* 2015;105(4):757-63.
73. Tian Y, Ullah H, Gu J, Li K. Immune-metabolic mechanisms of post-traumatic stress disorder and atherosclerosis. *Front Physiol.* 2023;14:1123692.
74. Wilson MA, Liberzon I, Lindsey ML, et al. Common pathways and communication between the brain and heart: connecting post-traumatic stress disorder and heart failure. *Stress.* 2019;22(5):530-47.
75. Bartoli F, Crocarno C, Alamia A, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of obesity: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(10):e1253-61.
76. Bartoli F, Crocarno C, Carrà G. Metabolic dysfunctions in people with post-traumatic stress disorder. *J Psychopathol.* 2020;26(1):85-91.
77. Aaseth J, Roer GE, Lien L, et al. Is there a relationship between PTSD and complicated obesity? A review of the literature. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:108834.
78. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, et al. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and Beyond. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):254-70.
79. Luckhoff HK, du Plessis S, Leigh van den H, et al. Independent effects of posttraumatic stress disorder diagnosis and metabolic syndrome status on prefrontal cortical thickness and subcortical gray matter volumes. *Dialogues Clin Neurosci.* 2023;25(1):64-74.
80. Wolf EJ, Sadeh N, Leritz EC, et al. Post-traumatic stress disorder as a catalyst for the association between metabolic syndrome and reduced cortical thickness. *Biol Psychiatry* 2016;80:363-71.

81. Green E. Effects of posttraumatic stress disorder and metabolic syndrome on cognitive aging in veterans. *Gerontologist*. 2016;56(1):72-81.
82. van den Berk-Clark C, Secret S, Walls J, et al. Association between posttraumatic stress disorder and lack of exercise, poor diet, obesity, and co-occurring smoking: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychol*. 2018;37(5):407-16.
83. Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, et al. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:57-64.
84. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ*. 2018;361:k1951.
85. Wang Z, Caughron B, Young MRI. Posttraumatic stress disorder: An immunological disorder? *Front Psychiatry*. 2017;8:222.
86. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(4):143-53.
87. Kibler JL, Ma M, Tursich M, et al. Cardiovascular risks in relation to posttraumatic stress severity among young trauma-exposed women. *J Affect Disord*. 2018;241:147-53.
88. Lindqvist D, Dhabhar FS, Mellon SH, et al. Increased pro-inflammatory milieu in combat related PTSD – A new cohort replication study. *Brain Behav Immun*. 2017;59:260-4.
89. Maguire DG, Ruddock MW, Milanak ME, et al. Sleep, a governor of morbidity in PTSD: A systematic review of biological markers in PTSD-related sleep disturbances. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:545-62.
90. Van Drunen R, Eckel-Mahan K. Circadian rhythms of the hypothalamus: from function to physiology. *Clocks Sleep*. 2021;3(1):189-226.
91. Nicolaidis NC, Charmandari E. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes. *Hormones (Athens)*. 2017;16(2):124-38.
92. Somvanshi PR, Mellon SH, Flory JD, et al.; PTSD Systems Biology Consortium. Mechanistic inferences on metabolic dysfunction in posttraumatic stress disorder from an integrated model and multiomic analysis: role of glucocorticoid receptor sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;317(5):E879-98.
93. Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. *Nucl Receptor Res*. 2018;5:101373.
94. Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;89:361-79.

95. Rodriguez-Saldana J, editor. The diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues. Second edition. Basel: Springer; 2023. 1189 p.
96. Bookwalter DB, Roenfeldt KA, LeardMann CA, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):23.
97. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S4-9.
98. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):1002-12.
99. Mellon SH, Bersani FS, Lindqvist D, et al. Metabolomic analysis of male combat veterans with post traumatic stress disorder. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213839.
100. Preston G, Kirdar F, Kozicz T. The role of suboptimal mitochondrial function in vulnerability to post-traumatic stress disorder. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(4):585-96.
101. Doan SN, Patel SK, Xie B, et al. Disrupting the mood and obesity cycle: the potential role of metformin. *Obesities*. 2023;3(1):59-75.
102. Farr OM, Ko BJ, Joung KE, et al. Posttraumatic stress disorder, alone or additively with early life adversity, is associated with obesity and cardiometabolic risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):479-88.
103. McEwen BS, Karatsoreos IN. Sleep deprivation and circadian disruption: stress, allostasis, and allostatic Load. *Sleep Med Clin*. 2015;10(1):1-10.
104. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):338-51.
105. Martelli D, Brooks VL. Leptin increases: physiological roles in the control of sympathetic nerve activity, energy balance, and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2684.
106. Kettner NM, Mayo SA, Hua J, et al. Circadian dysfunction induces leptin resistance in mice. *Cell Metab*. 2015;22(3):448-59.
107. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, et al. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. *Endokrynologia*. 2023;28(4):377-392.
108. Civelek E, Ozturk Civelek D, Akyel YK, et al. Circadian dysfunction in adipose tissue: chronotherapy in metabolic diseases. *Biology (Basel)*. 2023;12(8):1077.
109. Besharse JC, McMahon DG. The retina and other light-sensitive ocular clocks. *J Biol Rhythms*. 2016;31(3):223-43.

110. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2015;38(3):529-37.
111. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27.
112. Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine. *N Engl J Med*. 2021;384(6):550-61.
113. Ge F, Yuan M, Li Y, et al. Posttraumatic stress disorder and alterations in resting heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Investig*. 2020;17(1):9-20.
114. Cheng ZJ, Wang R, Chen QH. Autonomic regulation of the cardiovascular system: diseases, treatments, and novel approaches. *Neurosci Bull*. 2019;35(1):1-3.
115. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
116. Murison R. The neurobiology of stress. In: al'Absi M, Flaten MA (eds.). *The neuroscience of pain, stress, and emotion: psychological and clinical implications*. Chapter 2. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2016. p. 29-49.
117. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Front Psychol*. 2017;8:213.
118. Schneider M, Schwerdtfeger A. Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2020;50(12):1937-48.
119. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med*. 2015;4(1):46-61.
120. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:135.
121. Jarczok MN, Buckley T, Balint EM. Commentary on «Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies». *Biol Res Nurs*. 2020;22(3):418-20.
122. Woodward SH. Autonomic regulation during sleep in PTSD. *Neurobiol Stress*. 2022;21:100483.
123. Waseem R, Hussein MIH, Salih TSM, et al. Pharmacology of the autonomic nervous system. In: Hernández-Aguilar M.E., Aranda-Abreu G.E. (eds.). *Topics in autonomic nervous system*. Chapter 2. London: IntechOpen; 2023. p.22-40.

124. Minassian A, Maihofer AX, Baker DG, et al. Association of predeployment heart rate variability with risk of postdeployment posttraumatic stress disorder in active-duty marines. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10):979-86.
125. Dennis PA, Dedert EA, Van Voorhees EE, et al. Examining the crux of autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder: whether chronic or situational distress underlies elevated heart rate and attenuated heart rate variability. *Psychosom Med*. 2016;78(7):805-9.
126. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, et al. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul*. 2022;56(4):284-94.
127. Ernst G. Heart-rate variability-more than heart beats? *Front Public Health*. 2017;5:240.
128. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev*. 2022;18(4):e250821195830.
129. Ho YWB, Bressington D, Tsang MY, et al. Can heart rate variability be a bio-index of hope? A pilot study. *Front Psychiatry*. 2023;14:1119925.
130. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *J Physiol Anthropol*. 2016;35(1):22.
131. Campbell AA, Wisco BE, Silvia PJ, et al. Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Biol Psychol*. 2019;144:125-35.
132. Zeng J, Meng J, Wang C, et al. High vagally mediated resting-state heart rate variability is associated with superior working memory function. *Front Neurosci*. 2023;17:1119405.
133. Kobayashi I, Lavela J, Mellman TA. Nocturnal autonomic balance and sleep in PTSD and resilience. *J Trauma Stress*. 2014;27(6):712-6.
134. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, et al. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus*. 2022;6:11.
135. Inslicht SS, Rao MN, Richards A, et al. Sleep and hypothalamic pituitary adrenal axis responses to metyrapone in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;88:136-43.
136. Burg MM, Soufer R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(10):94.
137. Muscatell KA, Dedovic K, Slavich GM, et al. Greater amygdala activity and dorsomedial prefrontal-amygdala coupling are associated with enhanced inflammatory responses to stress. *Brain Behav Immun*. 2015;43:46-53.

138. Sakaki M, Yoo HJ, Nga L, et al. Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *Neuroimage*. 2016;139:44-52.
139. Soder HE, Wardle MC, Schmitz JM, et al. Baseline resting heart rate variability predicts post-traumatic stress disorder treatment outcomes in adults with co-occurring substance use disorders and post-traumatic stress. *Psychophysiology*. 2019;56(8):e13377.
140. Williams DP, Cash C, Rankin C, et al. Resting heart rate variability predicts self-reported difficulties in emotion regulation: a focus on different facets of emotion regulation. *Front Psychol*. 2015;6:261.
141. Solinsky R, Vivodtzev I, Hamner JW, et al. The effect of heart rate variability on blood pressure is augmented in spinal cord injury and is unaltered by exercise training. *Clin Auton Res*. 2021;31(2):293-301.
142. Buker DB, Oyarce CC, Plaza RS. Effects of spinal cord injury in heart rate variability after acute and chronic exercise: A systematic review. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2018;24(2):167-76.
143. Maqsood R, Khattab A, Bennett AN, et al. Association between non-acute traumatic injury (TI) and heart rate variability (HRV) in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(1):e0280718.
144. Bennett AN, Dyball DM, Boos CJ, et al.; ADVANCE study. Study protocol for a prospective, longitudinal cohort study investigating the medical and psychosocial outcomes of UK combat casualties from the Afghanistan war: the ADVANCE Study. *BMJ Open*. 2020;10(10):e037850.
145. Rombold-Bruehl F, Otte C, Renneberg B, Schmied A, et al. Lower heart rate variability at baseline is associated with more consecutive intrusive memories in an experimental distressing film paradigm. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(8):662-7.
146. Serhiyenko V, Holzmann K, Holota S, et al. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust, and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2022;69(2):1-12.
147. Сергета, І. В., Бардов, В. Г. Оцінка стану здоров'я дітей, підлітків та молоді і сучасні технології його збереження та зміцнення (2003) Вісник Вінницького державного медичного університету. 7 (2/2). 799-800.
148. Сергета, І. В., Браткова, О. Ю., Серебреннікова, О. А. (2012) 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*. 28 (1). 306-326.

149. Сергета, І. В., Серебреннікова, О. А., Стоян, Н. В., Дреженкова, І. Л., Макарова, О. І. (2022) Психогігієнічні принципи використання здоров'язберігаючих технологій у сучасних закладах вищої освіти. Довкілля та здоров'я. 2022. 2 (103). 32-41.
150. Мороз, В. М., Макаров, С. Ю., Серебреннікова, О. А., Сергета, І. В. (2020) Навчальний стрес та психофізіологічні критерії оцінки адаптаційних можливостей організму студентів закладів вищої медичної освіти. Вінниця : ТОВ "ТВОРИ".
151. Мороз, В. М., Серебреннікова, О. А., Сергета, І. В., Стоян, Н. В. (2021) Психофізіологічні та психогігієнічні основи ефективного використання здоров'язберігаючих технологій у закладах вищої освіти. Вінниця: ТОВ "ТВОРИ".
152. Сергета, І. В., Бардов, В. Г., Дреженкова, І. Л., Панчук, О. Ю. (2020) Гігієнічні нормативи рухової активності студентів закладів вищої медичної освіти та шляхи її оптимізації. Вінниця : ТОВ "ТВОРИ".
153. Сергета, І. В., Панчук, О. Ю., Яворовський, О. П. (2020) Гігієнічна діагностика професійної придатності студентів закладів медичної освіти (на прикладі стоматологічних спеціальностей). Вінниця : ТОВ "ТВОРИ", 2020. 348 с.
154. Тимощук, О. В., Полька, Н. С., Сергета, І. В. (2020) Наукові основи комплексної гігієнічної оцінки якості життя та адаптаційних можливостей сучасної учнівської і студентської молоді. Вінниця : ТОВ "ТВОРИ".
155. Нікберг, І. І., Сергета, І. В., Цимбалюк, Л. І. (2001) Гігієна з основами екології. К.: Здоров'я.
156. Бардов, В.Г., Омельчук, С.Т., Мережкіна, Н. В. та ін. (2020) Гігієна та екологію Вінниця : Нова Книга.
157. Яворовський, О. П., Сергета, І. В., Паустовський, Ю. В. та ін. (2021) Охорона праці в медичній галузі. К.: ВСВ "Медицина".
158. Bardov, V. G., Omelchuk, S. T., Merezhkina, N. V. et al. (2022) Hygiene and Ecology Vinnytsia : Nova Knyha.
159. Guallar-Castillón, P.; Gil-Montero, M.; León-Muñoz, L.M.; Graciani, A.; Bayán-Bravo, A.; Taboada, J.M.; Banegas, J.R.; Rodríguez-Artalejo, F. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA Study. *Rev. Espanola Cardiol. (Engl. Ed.)* 2012, 65, 551–558. [CrossRef] [PubMed]
160. Sacks, F.M.; Lichtenstein, A.H.; Wu, J.H.Y.; Appel, L.J.; Creager, M.A.; Kris-Etherton, P.M.; Miller, M.; Rimm, E.B.; Rudel, L.L.; Robinson, J.G.; et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017. [CrossRef] [PubMed]

161. Berger, S.; Raman, G.; Vishwanathan, R.; Jacques, P.F.; Johnson, E.J. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 102, 276–294. [CrossRef] [PubMed]
162. Deng, X.-L.; Liu, Z.; Wang, C.; Li, Y.; Cai, Z. Insulin resistance in ischemic stroke. *Metab. Brain Dis.* 2017. [CrossRef] [PubMed]
163. McEwen, B.J. The influence of diet and nutrients on platelet function. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014, 40, 214–226. [CrossRef] [PubMed]
164. Snorgaard, O.; Poulsen, G.M.; Andersen, H.K.; Astrup, A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2017, 5, e000354. [CrossRef] [PubMed]
165. Vitale, M.; Masulli, M.; Rivellese, A.A.; Babini, A.C.; Boemi, M.; Bonora, E.; Buzzetti, R.; Ciano, O.; Cignarelli, M.; Cigolini, M.; et al. Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes-The TOSCA.IT Study. *Eur. J. Nutr.* 2016, 55, 1645–1651. [CrossRef] [PubMed]
166. Melina, V.; Craig, W.; Levin, S. Position of the academy of nutrition and dietetics: Vegetarian diets. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2016, 116, 1970–1980. [CrossRef] [PubMed]
167. Benzie, I.F.F.; Choi, S.-W. Antioxidants in food: Content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs. *Adv. Food Nutr. Res.* 2014, 71, 1–53. [CrossRef] [PubMed]
168. Office of Dietary Supplements—Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin B12. Available online: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/> (accessed on 6 July 2017).
169. Berkow, S.E.; Barnard, N.; Eckart, J.; Katcher, H. Four therapeutic diets: Adherence and acceptability. *Can. J. Diet. Pract. Res.* 2010, 71, 199–204. [CrossRef] [PubMed]
170. Le, L.T.; Sabaté, J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: Findings from the Adventist cohorts. *Nutrients* 2014, 6, 2131–2147. [CrossRef] [PubMed]
171. Greger, Michael, MD, FACLM, *How Not to Die: Discover the Foods Scientifically Proven to Prevent and Reverse Disease*, book, Flatiron Books, 2015
172. Chua W.-J., Hansen T.H. Immunology: Vitamins prime immunity. *Nature.* 2012. Vol.491. P.680-690.
173. Anderson L., Fernstedt J., Kamvendp F. Vitamin A – metabolism and function. *Näringsforskning.* 1991. V.15. N.4. P.112-117.
174. Berger S., Granovska-Senger A. Vitamin A in human nutrition. Selected aspects of metabolism and utilization. *Acta vitaminol. et enzymol.* 1994. Vol. 28. No1-4. P.103-114.

175. Rietz P. On the biological role and metabolism of vitamin A. *Acta vitaminol. et enzymol.* 1991. Vol. 25. No 3-4. P. 123-134.
176. Underwood B.A., Sporn M.B., Roberts A.B., Goodman D.S. Vitamin A in human nutrition: public health considerations. *The retinoids: biology, chemistry and medicine.* Raven Press, New York, 1994. P. 211-227.
177. Hanekom W., Gildengorin G. Serum retinol, the acute phase response and the apparent misclassification of vitamin A status in the National Health and Nutrition Examination survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol.72. No 5. P.1170-1178.
178. Olson J.A. Some Aspects of vitamin A metabolism. *Vitamins of Hormones.* 1988. Vol.26. P.1-63.
179. Gagnon M., Dawson A.M. The effect of bile on vitamin A absorption in the rat. *Proc. Sec. exp. Biol.* 1998. Vol. 227. No1. P. 99-102.
180. Ganguly J. *Biochemistry of Vitamin A.* CRS Press, Inc. Rosa Raton, Florida. 1999. P. 213.
181. Machadevan S., Ayyoub N.J., Roels O.A. Hydrolysis of retinol palmitate by rat liver. *J. Biol. Chem.* 1996. No 241. P. 57-64.
182. Остапченко Л.І., Компанець І.В., Синельник Т.Б. Біологічні мембрани і внутрішньоклітинна сигналізація. *Методи дослідження. Навч. посіб. К.: ВПЦ «Київський університет», 2017. С.112-115.*
183. Olson J.A. Metabolism and function of vitamin A. *Fed. Proc.* 1999. Vol.28. No 5. P. 1670-1677.
184. Roels O.A., Tront M.M., Guha A. The effect of vitamin A deficiency and lysosomes. *Biochem.* 1996. Vol. 97. No 5. P. 353-359.
185. Machadevan S., Sastri P.S., Ganguly J. Studies on metabolism of vitamin A. 3. Mode of absorption of vitamin A ester in the living rat. *Biochem. J.* 1998. No 79. P. 416-424.
186. Mack J.P., Lui N.S.T., Roels A., Anderson O.R. The occurrence of vitamin A in biological membranes. *Biochem. et Biophys. acta.* 1997. No. 288. P. 203-219.
187. Mayo-Wilson E. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis / Evan Mayo-Wilson, Amer Imdad [and others] // *BMJ.* 2011. P.343.
188. Ganguly J., Sastry P.S. Mechanism of conversion of carotene to vitamin A: Central cleavage versus random cleavage. *World Review of Nutrition and Dietetics.* 2003. Vol. 45. P. 172-198.
189. David J.S.K. Further Studies on the Mechanism of absorption of vitamin A and cholesterol. *Indian J. Biochem.* 1997. Vol. 4. No 3. P. 14-17.

190. Peterson P.A., Nilsson S.F., Üstberg L., Nask E. Aspects of the metabolism of retinol-binding protein and retinol. *Vitamin and Hormones*. 2000. Vol. 32. P. 181-214.
191. Underwood B.A., Loerch J.D., Lewis K. Effects of dietary vitamin A deficiency, retinoic acid and protein quantity and quality on serially obtained plasma and liver levels of vitamin A in rats. *J. Nutr.* 1999 Vol. 109. No 5. P. 796-806.
192. Westermann K.N. Neure Aspekt der vitamin A. *Forschung. Dtsch Gesundheitsw.* 2000. Vol. 30. No 45. P.2113-2118.
193. Peterson P.A., Rask D., Noting T., Üstberg L., Fernstedt J. Formation and properties of retinylfosfat galactose. *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 251. No 16. P.4986-4995.
194. Kanda J., Goodman D.W.S. Partial amino acid sequence of human plasma retinol-binding protein. Isolation and alignment of the five cyanogen bromide fragments and the amino acid sequences of four of the fragments. *J. Lipid Res.* 2001. Vol. 20. No 7. P.865-878.
195. Давиденко В.М. Радіобіологія: Навч. посіб. Миколаїв: Видав. МДАУ. 2011. 265 с.
196. Schwandt P., Richter W., Sandel P. Retinol-binding protein in malnutrition. *Lancet*. 2001. No 8146. P.794.
197. Smith F.R., Goodman D.S. Metabolism of plasma retinol-binding protein in man. *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 49. P. 90.
198. Smith F.R., Smith J.E. Plasma retinol transport in deficiency states and pregnancy. In: *Proc. 10 th Int., Congr. Nutr., Kyoto*. 2006. P. 208-209.
199. Ватліцова О.С., Клепко А.В., Андрейченко С.В. Радіостимулююча дія рентгенівських променів на овуляцію щурів. Електромагнітна і радіаційна біофізика. *Фізика живого*. 2009. Т. 17. № 2. С.73-75.
200. Костюк С.С., Бойчук Р.Р. Концентрація нуклеїнових кислот у найдовшому м'язі спини та кальцію і фосфору в крові кролів при гострій променевої хвороби за впливу вітаміну В6. *Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького*. 2011. Т.13. №2(48). Ч.1. С.135-137.
201. Smith J.E., Muto Y., Goodman D.S. Tissue distribution and subcellular localization of retinol-binding protein in normal and vitamin A – deficient rats. *J. Lipid. Res.* 2001, Vol.16. No. 4. P.318-323.
202. Yeung D.L., Veen-Baigent M.J. Compartmentation of “endogenous” and newly absorbed vitamin A in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2004. Vol. 52. No 3. P.583-589.
203. Glover J., Caroline J., White S.H. Distribution of retinol-binding protein in tissues. *Biochem. et Biophys. acta*. 2006. Vol. 437. No 2. P. 215-235.

204. Kleinman N.K., Wolf G. The biosynthesis of a fucose-containing glycoprotein from intestinal mucosa of normal and vitamin A deficient rats. *Biochem. et Biophys. acta.* 1994. Vol. 354. No 1. P. 17-28.
205. Bennett L.R., Bennett V.S., Chavor A., Brachus J. Absorption and distribution of vitamin A in x-irradiated rats. *Proc. Soc. Exper. Biol.-a Med.* 1990. Vol. 28. No 2. P. 439-443.
206. Erschoff B.N., Greenberg S.M. Effects of a transient vitamin A deficiency on survival following X-irradiation. *Expert. Med. a Surgery.* 1983. Vol.11. No 1. P.4 0-45.
207. Roels O.A., Anderson O.R., Lui N.S.T., Chah D.O., Trout M.E. Vitamin A and membranes. *Amer. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 22. N 5. P. 1020-1033.
208. Chaudhary L.R. The effect of retinol and retinoic acid in the testicular phospholipase A activity in retinol-deficient rats. *Biochim. et biophys. acta.* 2006. Vol. 424. No 2. P. 489-492.
209. Lee I.M., Paffenbarger R.S.Jr., Hsieh. Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni. *J. Natl Cancer Inst.* 1999. Vol. 83. P. 1324-1329.
210. Kartha V.N.R., Krishnamurthy S. Antioxidant function of vitamin A. *Int. J. Vitam. And Nutr. Res.* 2000. Vol. 147. No 3. P. 394-401.
211. Susin D., Uray E., Abraham A.D. Effects of irradiation on the release and retention of labeled DNA in the small intestine of mice. *Strahlentherapie.* 1995. Vol. 150. No 2. P. 149-153.
212. Hendry J.H. Diurnal variation in radiosensitivity of mouse in testina. *Brit. J. Radiol.* 2005. Vol. 48. No 268. P. 312-314.
213. Basu T.K. Vitamin A and cancer of epithelial origin. *J. Hum. Nutr.* 2009. Vol. 33. No1. P. 24-31.
214. Smith D.M., Rogers A.E., Newbern P.M. Vitamin A and benzo (a) perene carcinogenesis in the respiratory tract of hamsters fed a semisynthetic diet. *Cancer. Res.* 1995 Vol. 35. No 6. P. 1485-1489.
215. Boutwell R.K., Verma A.K. Effects of vitamin A and related retinoids in the biochemical processes linked to carcinogenesis. *Pure and Appl. Chem.* 2009. V.51. No4. P.857-866.
216. Tanvetayanon T., Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the risk of lung cancer among smokers versus former smokers. *Cancer.* 2008. Vol.113. P.150-157.
217. Moon R.C. Grubss C.J., Sporn M.B., Goodman D. G. Retinyl acetate inhibits mammary carcinogenesis induced by N - methyl - N-nitrosourea. *Nature.* 2007. Vol. 267. No 5612. P. 620-621.

218. Slovak A. A chemical approach to cancer and its causes. *Macuf. Chem. And Aerosol News*. 2004. Vol. 49. No 6. P. 43-44.
219. Meyskens F.L. *Vitamins and Cancer: Human Cancer Prevention by Vitamins and Micronutrients*. Humana press. 2012. No 6. 481 p.
220. Hong W.K., Lotan R. *Retinoids in Oncology*. Marcel Dekker.Inc. All Rights Reserved. CRC Press. 1993. 325 p.
221. Раєцька Я.Б., Остапченко Л.І., Гаділія О.П. Роль антиоксидантів при злякисному рості та опроміненні біологічних об'єктів. *Вісн. НАН України*. 2008. № 7. С. 30-34.
222. Orfanos C.E., Braun-Falco O., Farber E.M., Grupper Ch., Polano M.K., Schuppli R. *Retinoids: Advances in Basic Research and Therapy*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. 2012. 530 p.
223. Ozpolat B., Lopez-Bershtein G., Metta K. All-trans-retinoic acid and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Nova science publishers*. 2007. 23 p.
224. Wolf G., Lane M.D., Jonson B.C. Studies on the function of vitamin A in metabolism. *J. Biol. Chem*. 1957. Vol. 225. No 2. P. 995-1008.
225. Forstner G.G., Sabesssssin S.M., Laselbacher K.J. Rat intestinal micrivillus membranes. Purification and biochemical characterization. *Biochem. J*. 1968. Vol. 106. No 2. P. 381-390.
226. Padh H. Organelle isolation and marker enzyme assay. *Proceedings of the 13 th Workshop/Conference of the Association for Biology Laboratory Education (ABLE)*. 1992. Vol.13. P. 129-146.
227. Winkler L., Schlag B., Leutert F., Dargel R. Quantitative Lipoprotein analysis with the VAC 601 ultracentrifuge using an angle rotor and fraction slicer. *Z Med Lab Diagn*. 1982. Vol. 22. No 4. P. 210-214.
228. Franke H., Plonne D., Winkler L., Dargler R. Synthesis, secretion and immunoelectron microscopic B-containing lipoprotein particles in the visceral rat yolk sac. *Histochemistry*. 1992. Vol. 97. No 3. P. 283-292.
229. Machadevan S., Murthy S.K., Krishnamurthi S., Ganguly J. Studies on vitamin A esterase by rat intestinal mucosa. *Biochem. J*. 1983. No 88. P. 531-533.
230. Nir I., Bruckental J., Ascarelli I., Bondi A. Effect of dietary protein level in vivo and in vitro vitamin A esterase activity in the chick. *Br. J. Nutr*. 1987. No 21. P. 565-581.
231. Poole C.F., Schuette S.A. *Contemporary practice of chromatography*. New York-Amsterdam-Oxford-Tokyo. 1984. 708 p.

232. Совтисік Д.Д. Біохімічні основи канцерогенезу в умовах різної забезпеченості вітамінами: на основі літературних джерел. Наукові праці КПНУ ім. Івана Огієнка: збірник за підсумками звіт. наук. конф. викл., докторант. і аспірант.: КПНУ ім. Івана Огієнка, 2023. Вип. 22. С. 635-638.
233. Леутський К.М., Бацура О.Ф., Совтисік Д.Д. Про потенційні захисні властивості вітаміну А при канцерогенезі. Укр. біохім. журн. 1987. Т. 49. № 6. С.76-79.
234. Демченко О.П. Сучасні уявлення про структуру і динаміку біологічних мембран. *Biopolymers and Cell*. 2012. Vol. 28. No 1. P. 24-38.
235. Pasquali D., Rossi V., Bellastella G., Bellastella A., Sinisi A.A. Natural and synthetic retinoids in prostate cancer. *Curr Pharm Des*. 2006. Vol. 12. No 15. P. 1923-1929.
236. Livrea M.A., Packer L. *Retinoids: Progress in Research and Clinical Applications* CRC Press. 2003. 672 p.
237. Okuno M., Caraveo V.E., Goodman DeWitt S., Blaner W.S. Regulation of adipocyte gene expression by retinoic and hormones: effects on the gene encoding cellular retinol-binding protein. *J. Lipid Res*. 2005. Vol. 36. P. 137-147.
238. Hurley, R. K, Rivera, J. C., Wenke, J. C., Krueger, C. A. (2015). Identifying obstacles to return to duty in severely injured combat-related servicemembers with amputation. *JRRD: Vols. 52(1)*, P.53-62
239. Беспаленко А., Щеглюк О., Кіх А., Бур'янов О., Волянський О. (2020). Алгоритм реабілітації військовослужбовців з ампутацією кінцівок на основі мультипрофесійного та індивідуального підходу *Український журнал військової медицини*, №1(1), С. 64-72.
240. Хоменко І.П., Король С.О., Халік С.В. & Тертишний С.В. (2020). Клінічно-епідеміологічний аналіз структури бойової хірургічної травми при проведенні антитерористичної операції/операції об'єднаних сил на сході України. *Український журнал військової медицини*, № 2, С.5-13
241. Король С.О. (2016). Вогнепальні та мінно-вибухові поранення кінцівок в системі надання допомоги пораненим під час антитерористичної операції. *Збірник наукових праць XVII з'їзду ортопедів-травматологів України*. С.27-28.
242. Король С.О. (2017). Вплив засобів захисту кінцівок військовослужбовців на боєздатність та функцію життєво-важливих органів. *Військова медицина України*. №3–4 (17). С.30-35.
243. Швець А.В., Горішна О.В., Депутат Ю.М. & Кіх А.Ю. (2022). Прогностична оцінка потреби у медичній реабілітації військовослужбовців Збройних Сил України на основі даних структури їх бойової травми. *Український журнал військової медицини*, № 3, С.110-117

244. Трутяк, І. Р., Прохоренко, Г. А., Лось, Д. В., Медзин, В. І., & Сельменський, А. І. (2022). Лікування бойової травми кінцівок у військово-медичному клінічному центрі. Українські медичні вісті, Т.14, № 3-4 (92-93), С.106–107.
245. Денисюк М.В., Дубров С.О., Черняєв С.В.& Заїкін Ю.М. (2022). Структура травматичних ушкоджень до досвід лікування поранених внаслідок бойових дій в перші дні нападу росії на Україну. Pain. Anaesthesia & intensive care, vols. 1, P.7-12
246. Ministry of Defence Amputation Statistics (2013-2018)
URL:https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b55ecebe5274a3fe478c33a/20180612_Amputation_Statistic_O_v2.pdf
247. Garcia, A., Gutierrez, J., Villamil, E., Sanchez, W., Villarreal, L. (2023) Predictors for limb amputation in war vascular trauma, Am J Surg. 225(4):787-792. doi:10.1016/j.amjsurg.2022.10.002.
248. Heszlein-Lossius, H.E., Al-Borno, Y., Shaqqoura, S., Skaik, N. (2018). Life after conflict-related amputation trauma: a clinical study from the Gaza Strip BMC Int Health Hum Rights. 18, 34 <https://doi.org/10.1186/s12914-018-0173-3>
249. Huizinga, E.P., Kruijff, L.G, Krans, A.C. & Hoencamp, R. (2017). Amputation: Not a failure for severe lower extremity combat injury., Injury. 48(2):371-377. doi: 10.1016/j.injury.2016.12.001
250. Poutoglidou, F., Khan, R., Krkovic, M. (2023). Amputation versus Reconstruction in Severe Lower Extremity Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Bone Jt Surg. Vols/ 11(6). P. 378-387.Doi: 10.22038/ABJS.2023.67643.3207.
251. Chorna, V., Rybinskyi, M., Hudzevych, L., Savichan, K., Hmel, L., Shevchuk, A. (2023). Psychological/psychiatric care services in Ukraine due to the consequences of full-scale war. Georgian Medical al News, 9(342),142–148. chrome-extension://efaidnbmnribpcajpcglclefindmkaj/https://www.geomednews.com/Articles/2023/9_2023/142-148.pdf
252. Ladlow. P., Philip. R., Coppack. R. & Bilzon. J. (2016) Influence of Immediate and Delayed Lower-Limb Amputation Compared with Lower-Limb Salvage on Functional and Mental Health Outcomes Post-Rehabilitation in the U.K. Military. Bone Joint Surg Am. Vols. 98(23). P.1996-2005. Doi: 10.2106/JBJS.15.01210.
253. Закон України «Про статус ветеранів військової служби, ветеранів органів внутрішніх справ, ветеранів Національної поліції і деяких інших осіб та їх соціальний захист» №203/98-ВР від 31.03.2023 р. (зі змінами). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/203/98-%D0%B2%D1%80#Text>
254. Міністерство соціальної політики України
URL: <https://www.msp.gov.ua/content/zabezpechennya-tehnichnimi-ta-inshimi-zasobami-reabilitacii-specavtotransportom.html>

255. Міністерство соціальної політики України, Фонд соціального захисту осіб з інвалідністю. Пам'ятка із забезпечення допоміжними засобами реабілітації (2022), С.2-9. URL: https://www.msp.gov.ua/files/pam_dzr.pdf
256. Protez Hub, Дослідження галузі протезування кінцівок в Україні (2023) <https://protezhub.com/blog/doslidzhennya-haluzi-protezuвання-kintsivok-v-ukrayini-analiz-ta-zvit-protez-hub>
257. Рекомендації Міністерства охорони здоров'я України. Протезування (2022) URL: <https://moz.gov.ua/protezuвання>
258. Повертаємо українцям super можливості (Superhumans Centr). URL: <https://superhumans.com/>
259. Ghahremani T, Magann EF, Phillips A, Ray-Griffith SL, Coker JL, Stowe ZN. Women's Mental Health Services and Pregnancy: A Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2022;77(2):122-129.
260. Tiran D, Chummun H. Complementary therapies to reduce physiological stress in pregnancy. *Complement Ther Nurs Midwifery.* 2004;10(3):162-167.
261. Bjelica A, Cetkovic N, Trninc-Pjevic A, Mladenovic-Segedi L. The phenomenon of pregnancy - a psychological view. *Ginekol Pol.* 2018;89(2):102-106.
262. Bjelica A, Kapor-Stanulović N. Trudnoća kao psiholoski događaj [Pregnancy as a psychological event]. *Med Pregl.* 2004;57(3-4):144-148.
263. van der Veldt M, Lok P, Pop-Purceleanu M, Tendolkar I, van Eijndhoven P. Angststoornissen tijdens de zwangerschap en post-partumperiode [Anxiety disorders during pregnancy and the post-partum period]. *Tijdschr Psychiatr.* 2015;57(6):415-423.
264. Bayrampour H, McDonald S, Tough S. Risk factors of transient and persistent anxiety during pregnancy. *Midwifery.* 2015;31(6):582-589.
265. Val A, Míguez MC. Prevalence of Antenatal Anxiety in European Women: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1098.
266. Alderdice F, McNeill J, Lynn F. A systematic review of systematic reviews of interventions to improve maternal mental health and well-being. *Midwifery.* 2013;29(4):389-399.
267. Huizink AC, Mulder EJ, Robles de Medina PG, Visser GH, Buitelaar JK. Is pregnancy anxiety a distinctive syndrome?. *Early Hum Dev.* 2004;79(2):81-91.
268. Bedaso A, Adams J, Peng W, Sibbritt D. The relationship between social support and mental health problems during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health.* 2021;18(1):162.
269. Pelekh I., Katolyk G. Emotional states of a pregnant woman: a comparative analysis Visnyk of the Lviv University. Series Psychological sciences. 2022; 13: 106-114.

270. Knaepen L, Pawluski JL, Patijn J, van Kleef M, Tibboel D, Joosten EA. Perinatal maternal stress and serotonin signaling: effects on pain sensitivity in offspring. *Dev Psychobiol.* 2014;56(5):885-896.
271. McCarthy M, Houghton C, Matvienko-Sikar K. Women's experiences and perceptions of anxiety and stress during the perinatal period: a systematic review and qualitative evidence synthesis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):811.
272. Wang Y, Gu J, Zhang F, Xu X. The effect of perceived social support on postpartum stress: the mediating roles of marital satisfaction and maternal postnatal attachment. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):482.
273. Al-Mutawtah M, Campbell E, Kubis HP, Erjavec M. Women's experiences of social support during pregnancy: a qualitative systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):782.
274. Wang Y, Gu J, Zhang F, Xu X. Path analysis of influencing factors for maternal antenatal depression in the third trimester. *Sci Rep.* 2024;14(1):4742.
275. Potapov VO, Chuhunov VV, Siusiuka VH, Huba NO, Kotlova YuV. Doslidzhennia psykholohichnoho stanu vahitnykh z urakhuvanniam psykhosomatychnoho komponentu [Study of the psychological state of pregnant women taking into account the psychosomatic component]. *Navchalnyi posibnyk: dlia akusheriv-hinekologiv, simeinykh likariv, likariv-psykhoterapevtiv ta likariv-interniv za fakhom.* – Dnipro; Zaporizhzhia: TOV «Karat», 2017. – 127 c. 126 c.
276. Mykhailov BV, Serdiuk OI, Chuhunov VV, Kurylo VO, Andrukh PH, Zasieda YuI. Eksperymentalno-psykholohichne doslidzhennia v zahalnoi praktytsi – simeinii medytsyni [Experimental psychological research in general practice - family medicine]. *Navchalnyi posibnyk dlia likariv-interniv i likarivslukhachiv zakladiv (fakultetiv) pisliadyplomnoi osvity.* – 5-e vyd., pereroblene ta dopovnene. – Kharkiv: KhMAPO, 2014. – 328 c.
277. Guo ZS. The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy (editorial for BMC cancer). *BMC Cancer.* 2018 Nov 12;18(1):1086. doi: 10.1186/s12885-018-5020-3.
278. Wang DR, Wu XL, Sun YL. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Sep 19;7(1):331. doi: 10.1038/s41392-022-01136-2.
279. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science.* 2020 Jan 31;367(6477):eaax0182. doi: 10.1126/science.aax0182.
280. Varayathu H, Sarathy V, Thomas BE, Mufti SS, Naik R. Combination Strategies to Augment Immune Check Point Inhibitors Efficacy - Implications for Translational Research. *Front Oncol.* 2021 May 28;11:559161. doi: 10.3389/fonc.2021.559161.

281. Tao Q, Du JX, Zhang S, Lin W, Luo Y, Liu Y, Zeng J, Chen XL. Longitudinal multi-functional analysis identified responses of T cells, B cells, and monocytes as hallmarks of immunotherapy tolerance in patients with merkel cell carcinoma. *PLoS One*. 2023 Nov 20;18(11):e0293922. doi: 10.1371/journal.pone.0293922.
282. Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e192535. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2535.
283. Camacho LH. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations. *Cancer Med*. 2015 May;4(5):661-72. doi: 10.1002/cam4.371.
284. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1;19(19):5300-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143.
285. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D, Marquez-Rodas I, Jiang J, Rizzo J, Larkin J, Wolchok JD. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1480-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
286. Roy D, Gilmour C, Patnaik S, Wang LL. Combinatorial blockade for cancer immunotherapy: targeting emerging immune checkpoint receptors. *Front Immunol*. 2023 Oct 19;14:1264327. doi: 10.3389/fimmu.2023.1264327.
287. Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, Ni A, Novik JB, Mangarin LMB, Abu-Akeel M, Liu C, Sauter JL, Rekhman N, Chang E, Callahan MK, Chaft JE, Voss MH, Tenet M, Li XM, Covello K, Renninger A, Vitazka P, Geese WJ, Borghaei H, Rudin CM, Antonia SJ, Swanton C, Hammerbacher J, Merghoub T, McGranahan N, Snyder A, Wolchok JD. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 2018 May 14;33(5):843-852.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.018.
288. Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, Westeel V. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 30;4(4):CD013257. doi: 10.1002/14651858.CD013257.pub3.
289. Ma F, Vayalil J, Lee G, Wang Y, Peng G. Emerging role of tumor-derived extracellular vesicles in T cell suppression and dysfunction in the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*. 2021 Oct;9(10):e003217. doi: 10.1136/jitc-2021-003217.

290. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
291. Dai YW, Wang WM, Zhou X. Development of a CD8+ T cell-based molecular classification for predicting prognosis and heterogeneity in triple-negative breast cancer by integrated analysis of single-cell and bulk RNA-sequencing. *Heliyon.* 2023 Sep 6;9(9):e19798. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19798.
292. Zhao J, Chen AX, Gartrell RD, Silverman AM, Aparicio L, Chu T, Bordbar D, Shan D, Samanamud J, Mahajan A, Filip I, Orenbuch R, Goetz M, Yamaguchi JT, Cloney M, Horbinski C, Lukas RV, Raizer J, Rae AI, Yuan J, Canoll P, Bruce JN, Saenger YM, Sims P, Iwamoto FM, Sonabend AM, Rabadan R. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma. *Nat Med.* 2019 Mar;25(3):462-469. doi: 10.1038/s41591-019-0349-y.
293. Su Z, Dhusia K, Wu Y. A computational study of co-inhibitory immune complex assembly at the interface between T cells and antigen presenting cells. *PLoS Comput Biol.* 2021 Mar 8;17(3):e1008825. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008825.
294. Zhao Y, Harrison DL, Song Y, Ji J, Huang J, Hui E. Antigen-Presenting Cell-Intrinsic PD-1 Neutralizes PD-L1 in cis to Attenuate PD-1 Signaling in T Cells. *Cell Rep.* 2018 Jul 10;24(2):379-390.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.054.
295. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell.* 2015 Apr 13;27(4):450-61. doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
296. Brunner-Weinzierl MC, Rudd CE. CTLA-4 and PD-1 Control of T-Cell Motility and Migration: Implications for Tumor Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018 Nov 27;9:2737. doi: 10.3389/fimmu.2018.02737.
297. Boisgerault N, Bertrand P. Inside PD-1/PD-L1,2 with their inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2023 Aug 5;256:115465. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115465.
298. Martin AS, Molloy M, Ugolkov A, von Roemeling RW, Noelle RJ, Lewis LD, Johnson M, Radvanyi L, Martell RE. VISTA expression and patient selection for immune-based anticancer therapy. *Front Immunol.* 2023 Feb 20;14:1086102. doi: 10.3389/fimmu.2023.1086102.
299. Gulhati P, Schalck A, Jiang S, Shang X, Wu CJ, Hou P, Ruiz SH, Soto LS, Parra E, Ying H, Han J, Dey P, Li J, Deng P, Sei E, Maeda DY, Zebala JA, Spring DJ, Kim M, Wang H, Maitra A, Moore D, Clise-Dwyer K, Wang YA, Navin NE, DePinho RA. Targeting T cell checkpoints 41BB and LAG3 and myeloid cell CXCR1/CXCR2 results in antitumor immunity and durable response in pancreatic cancer. *Nat Cancer.* 2023 Jan;4(1):62-80. doi: 10.1038/s43018-022-00500-z.
300. Jiang KY, Qi LL, Liu XB, Wang Y, Wang L. Prognostic value of Siglec-15 expression in patients with solid tumors: A meta-analysis. *Front Oncol.* 2023 Jan 11;12:1073932. doi: 10.3389/fonc.2022.1073932.

301. Yu S, Ren X, Meng F, Guo X, Tao J, Zhang W, Liu Z, Fu R, Li L. TIM3/CEACAM1 pathway involves in myeloid-derived suppressor cells induced CD8⁺ T cells exhaustion and bone marrow inflammatory microenvironment in myelodysplastic syndrome. *Immunology*. 2023 Feb;168(2):273-289. doi: 10.1111/imm.13488.
302. Mortezaee K. B7x in cancer immunity and immunotherapy. *Int Immunopharmacol*. 2023 May;118:110133. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110133.
303. Hong L, Aminu M, Li S, Lu X, Petranovic M, Saad MB, Chen P, Qin K, Varghese S, Rinsurongkawong W, Rinsurongkawong V, Spelman A, Elamin YY, Negrao MV, Skoulidis F, Gay CM, Cascone T, Gandhi SJ, Lin SH, Lee PP, Carter BW, Wu CC, Antonoff MB, Sepesi B, Lewis J, Gibbons DL, Vaporciyan AA, Le X, Jack Lee J, Roy-Chowdhuri S, Routbort MJ, Gainor JF, Heymach JV, Lou Y, Wu J, Zhang J, Vokes NI. Efficacy and clinicogenomic correlates of response to immune checkpoint inhibitors alone or with chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Nat Commun*. 2023 Feb 8;14(1):695. doi: 10.1038/s41467-023-36328-z.
304. Xu K, Wu H, Zhou C, Bao Y, Yu M, Zhang L, Li X. Cost-effectiveness of toripalimab plus chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Pharm*. 2023 Jun;45(3):641-649. doi: 10.1007/s11096-023-01540-w.
305. Yang F, Xiao Y, Ding JH, Jin X, Ma D, Li DQ, Shi JX, Huang W, Wang YP, Jiang YZ, Shao ZM. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy. *Cell Metab*. 2023 Jan 3;35(1):84-100.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2022.09.021.
306. Al Zein M, Boukhdoud M, Shammaa H, Mouslem H, El Ayoubi LM, Iratni R, Issa K, Khachab M, Assi HI, Sahebkar A, Eid AH. Immunotherapy and immunoevasion of colorectal cancer. *Drug Discov Today*. 2023 Sep;28(9):103669. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103669.
307. Piper M, Hoen M, Darragh LB, Knitz MW, Nguyen D, Gadwa J, Durini G, Karakoc I, Grier A, Neupert B, Van Court B, Abdelazeem KNM, Yu J, Olimpo NA, Corbo S, Ross RB, Pham TT, Joshi M, Kedl RM, Saviola AJ, Amann M, Umaña P, Codarri Deak L, Klein C, D'Alessandro A, Karam SD. Simultaneous targeting of PD-1 and IL-2R β with radiation therapy inhibits pancreatic cancer growth and metastasis. *Cancer Cell*. 2023 May 8;41(5):950-969.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2023.04.001.
308. Gebrael G, Sahu KK, Agarwal N, Maughan BL. Update on combined immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1):2193528. doi: 10.1080/21645515.2023.2193528.
309. Li Q, Han J, Yang Y, Chen Y. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma immunotherapy. *Front Immunol*. 2022 Dec 19;13:1070961. doi: 10.3389/fimmu.2022.1070961.

310. Katsuya H, Suzumiya J, Kimura S. Clinical PD-1/PD-L1 Blockades in Combination Therapies for Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2023 Nov 14;15(22):5399. doi: 10.3390/cancers15225399.
311. Yu X, Zhai X, Wu J, Feng Q, Hu C, Zhu L, Zhou Q. Evolving perspectives regarding the role of the PD-1/PD-L1 pathway in gastric cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2024 Jan;1870(1):166881. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166881.
312. Taki M. Mini-review: Immunology in ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 Sep;49(9):2245-2251. doi: 10.1111/jog.15730.
313. Monk BJ, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Salman P, Yañez E, Gümüş M, Hurtado de Mendoza MO, Samouëlian V, Castonguay V, Arkhipov A, Tekin C, Li K, Martin Nguyen A, Monberg MJ, Colombo N, Lorusso D. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Apr;24(4):392-402. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00052-9.
314. Zhou J, Du Z, Liang Y, Zhang S. Benefits and risks of PD-1/PD-L1 inhibitors for recurrent small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Nov 29;193:104222. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104222.
315. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, Rodríguez-Cid J, Tafreshi A, Cheng Y, Lee KH, Golf A, Sugawara S, Robinson AG, Halmos B, Jensen E, Schwarzenberger P, Pietanza MC, Paz-Ares L. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1999-2006. doi: 10.1200/JCO.22.01990
316. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP Jr, Yost KJ, Hyngstrom JR, Hu-Lieskovan S, Lao CD, Fecher LA, Truong TG, Eisenstein JL, Chandra S, Sosman JA, Kendra KL, Wu RC, Devoe CE, Deutsch GB, Hegde A, Khalil M, Mangla A, Reese AM, Ross MI, Poklepovic AS, Phan GQ, Onitilo AA, Yasar DG, Powers BC, Doolittle GC, In GK, Kokot N, Gibney GT, Atkins MB, Shaheen M, Warneke JA, Ikeguchi A, Najera JE, Chmielowski B, Crompton JG, Floyd JD, Hsueh E, Margolin KA, Chow WA, Grossmann KF, Dietrich E, Prieto VG, Lowe MC, Buchbinder EI, Kirkwood JM, Korde L, Moon J, Sharon E, Sondak VK, Ribas A. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2023 Mar 2;388(9):813-823. doi: 10.1056/NEJMoa2211437.
317. Hirose T, Yamamoto S, Kato K. Pembrolizumab for first-line treatment of advanced unresectable or metastatic esophageal or gastroesophageal junction cancer. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 Jan 10;16:17562848221148250. doi: 10.1177/17562848221148250.
318. Chau I. Pembrolizumab as a first-line treatment for advanced gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2023 Nov;24(11):1158-1159. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00526-0.

319. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Brana I, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesia R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Lin J, Gumuscu B, Swaby RF, Rischin D. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 1;41(4):790-802. doi: 10.1200/JCO.21.02508.
320. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, Mannel R, Shahin MS, Cantuaria GH, Girda E, Mathews C, Kavecansky J, Leath CA 3rd, Gien LT, Hinchcliff EM, Lele SB, Landrum LM, Backes F, O'Cearbhaill RE, Al Baghdadi T, Hill EK, Thaker PH, John VS, Welch S, Fader AN, Powell MA, Aghajanian C. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312.
321. Chen YH, Tsai CH, Chen YY, Wang CC, Wang JH, Hung CH, Kuo YH. Real-world comparison of pembrolizumab and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2023 Aug 29;23(1):810. doi: 10.1186/s12885-023-11298-z.
322. Siqueira SOM, Campos-do-Carmo G, Dos Santos ALS, Martins C, de Melo AC. Merkel cell carcinoma: epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of a rare disease. *An Bras Dermatol*. 2023 May-Jun;98(3):277-286. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.003.
323. Balar AV, Castellano DE, Grivas P, Vaughn DJ, Powles T, Vuky J, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Necchi A, Petrylak DP, Plimack ER, Xu JZ, Imai K, Moreno BH, Bellmunt J, de Wit R, O'Donnell PH. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Mar;34(3):289-299. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.012.
324. Plimack ER, Powles T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Waddell T, Alekseev B, Pouliot F, Melichar B, Soulières D, Borchiellini D, McDermott RS, Vynnychenko I, Chang YH, Tamada S, Atkins MB, Li C, Perini R, Molife LR, Bedke J, Rini BI. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. *Eur Urol*. 2023 Nov;84(5):449-454. doi: 10.1016/j.eururo.2023.06.006.
325. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Herrera AF, Lin J, Kim E, Chakraborty S, Marinello P, Moskowitz CH. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023 Sep 7;142(10):878-886. doi: 10.1182/blood.2022019386.

326. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, Casal-Rubio J, Calvo V, Insa A, Ponce S, Reguart N, de Castro J, Mosquera J, Cobo M, Aguilar A, López Vivanco G, Camps C, López-Castro R, Morán T, Barneto I, Rodríguez-Abreu D, Serna-Blasco R, Benítez R, Aguado de la Rosa C, Palmero R, Hernando-Trancho F, Martín-López J, Cruz-Bermúdez A, Massuti B, Romero A. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Aug 10;389(6):504-513. doi: 10.1056/NEJMoa2215530.
327. Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, Pigozzo J, Gogas H, Dalle S, Meyer N, Ascierto PA, Sandhu S, Eigentler T, Gutzmer R, Hassel JC, Robert C, Carlino MS, Di Giacomo AM, Butler MO, Muñoz-Couselo E, Brown MP, Rutkowski P, Haydon A, Grob JJ, Schachter J, Queirolo P, de la Cruz-Merino L, van der Westhuizen A, Menzies AM, Re S, Bas T, de Pril V, Braverman J, Tenney DJ, Tang H, Long GV. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients With Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol.* 2023 Jan 20;41(3):517-527. doi: 10.1200/JCO.22.00533.
328. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, Sade JP, Bamias A, Beuzeboc P, Bedke J, Oldenburg J, Chatta G, Ürün Y, Ye D, He Z, Valderrama BP, Ku JH, Tomita Y, Filian J, Wang L, Purcea D, Patel MY, Nasroulah F, Galsky MD; CheckMate 901 Trial Investigators. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023 Nov 9;389(19):1778-1789. doi: 10.1056/NEJMoa2309863.
329. Go C, Okumura H, Miura Y. Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023 Aug 3;389(5):477. doi: 10.1056/NEJMc2306786.
330. Burtneß B. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer-What Happened? *J Clin Oncol.* 2023 Apr 20;41(12):2134-2137. doi: 10.1200/JCO.22.02349.
331. Harker-Murray P, Mauz-Körholz C, Leblanc T, Mascarin M, Michel G, Cooper S, Beishuizen A, Leger KJ, Amoroso L, Buffardi S, Rigaud C, Hoppe BS, Lisano J, Francis S, Sacchi M, Cole PD, Drachtman RA, Kelly KM, Daw S. Nivolumab and brentuximab vedotin with or without bendamustine for R/R Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Blood.* 2023 Apr 27;141(17):2075-2084. doi: 10.1182/blood.2022017118.
332. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, Chella A, Reck M, Goloborodko O, Huang M, Belleli R, McNally V, Srivastava MK, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee HA. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol.* 2023 Oct;34(10):907-919. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001.

333. Garly R, Knoop A, Jensen MB, Berg T, Nielsen HM, Kümler I. Atezolizumab and nab-paclitaxel for advanced breast cancer in Danish real-world patients. *Dan Med J*. 2023 Aug 23;70(9):A01230034.
334. Drakaki A, Powles T, Bamias A, Martin-Liberal J, Shin SJ, Friedlander T, Tosi D, Park C, Gomez-Roca C, Joly Lobbedez F, Castellano D, Morales-Barrera R, Moreno-Candilejo I, Fléchon A, Yuen K, Rishipathak D, DuPree K, Young F, Michielin F, Shemesh CS, Steinberg EE, Williams P, Lee JL. Atezolizumab plus Magrolimab, Niraparib, or Tocilizumab versus Atezolizumab Monotherapy in Platinum-Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: A Phase Ib/II Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study (MORPHEUS Urothelial Carcinoma). *Clin Cancer Res*. 2023 Nov 1;29(21):4373-4384. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0798.
335. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, Winder T, Zukov R, Garbaos G, Gao S, Kuroda H, Ostoros G, Tran TV, You J, Lee KY, Antonuzzo L, Papai-Szekely Z, Akamatsu H, Biswas B, Spira A, Crawford J, Le HT, Aperghis M, Doherty GJ, Mann H, Fouad TM, Reck M; AEGEAN Investigators. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Nov 2;389(18):1672-1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875.
336. Alt M, Stecca C, Lin Y, Kazeem G, Goluboff ET, Sridhar SS. Identification of characteristics predictive of long-term survival with durvalumab or durvalumab plus tremelimumab in metastatic urothelial carcinoma. *BMC Cancer*. 2023 Sep 29;23(1):919. doi: 10.1186/s12885-023-11380-6.
337. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Ullén A, Loriot Y, Sridhar SS, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Wang J, Huang B, Laliberte RJ, di Pietro A, Grivas P. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥ 2 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 1;41(19):3486-3492. doi: 10.1200/JCO.22.01792.
338. Lohray R, Verma KK, Wang LL, Haynes D, Lewis DJ. Avelumab for Advanced Merkel Cell Carcinoma: Global Real-World Data on Patient Response and Survival. *Pragmat Obs Res*. 2023 Nov 16;14:149-154. doi: 10.2147/POR.S398151.
339. Tomita Y, Motzer RJ, Choueiri TK, Rini BI, Miyake H, Oya M, Albiges L, Aizawa M, Umeyama Y, Wang J, di Pietro A, Schmidinger M. Efficacy of avelumab plus axitinib versus sunitinib by numbers of IMDC risk factors and target tumor sites at baseline in advanced renal cell carcinoma: long-term follow-up results from JAVELIN Renal 101. *ESMO Open*. 2023 Oct 20;8(6):102034. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102034.
340. Borghaei H, Ciuleanu TE, Lee JS, Pluzanski A, Caro RB, Gutierrez M, Ohe Y, Nishio M, Goldman J, Ready N, Spigel DR, Ramalingam SS, Paz-Ares LG, Gainor JF, Ahmed S, Reck M, Maio M, O'Byrne KJ, Memaj A, Nathan F, Tran P, Hellmann MD, Brahmer JR. Long-term survival with first-line nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Ann Oncol*. 2023 Feb;34(2):173-185. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.006.

341. Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, Pigozzo J, Gogas H, Dalle S, Meyer N, Ascierto PA, Sandhu S, Eigentler T, Gutzmer R, Hassel JC, Robert C, Carlino MS, Di Giacomo AM, Butler MO, Muñoz-Couselo E, Brown MP, Rutkowski P, Haydon A, Grob JJ, Schachter J, Queirolo P, de la Cruz-Merino L, van der Westhuizen A, Menzies AM, Re S, Bas T, de Pril V, Braverman J, Tenney DJ, Tang H, Long GV. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients With Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):517-527. doi: 10.1200/JCO.22.00533.
342. Han S, Shi T, Liao Y, Chen D, Yang F, Wang M, Ma J, Li H, Xu Y, Zhu T, Chen W, Wang G, Han Y, Xu C, Wang W, Cai S, Zhang X, Xing N. Tumor immune contexture predicts recurrence after prostatectomy and efficacy of androgen deprivation and immunotherapy in prostate cancer. *J Transl Med*. 2023 Mar 14;21(1):194. doi: 10.1186/s12967-022-03827-4.
343. Zamarin D, Burger RA, Sill MW, Powell DJ Jr, Lankes HA, Feldman MD, Zivanovic O, Gunderson C, Ko E, Mathews C, Sharma S, Hagemann AR, Khleif S, Aghajanian C. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 1;38(16):1814-1823. doi: 10.1200/JCO.19.02059. Epub 2020 Apr 10. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2020 Aug 10;38(23):2702.
344. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, Ledezne JM, Cao ZA, Kamble S, Kopetz S, André T. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):773-779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
345. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, Powles T, Donskov F, George S, Kollmannsberger CK, Gurney H, Grimm MO, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Choueiri TK, Saggi SS, McHenry MB, Motzer RJ. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020 Nov;5(6):e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
346. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, Garassino MC, Voitko O, Poltoratskiy A, Musso E, Havel L, Bondarenko I, Losonczy G, Conev N, Mann H, Dalvi TB, Jiang H, Goldman JW. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022 Apr;7(2):100408. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100408.
347. de Castria TB, Khalil DN, Harding JJ, O'Reilly EM, Abou-Alfa GK. Tremelimumab and durvalumab in the treatment of unresectable, advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*. 2022 Oct;18(33):3769-3782. doi: 10.2217/fon-2022-0652.

348. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:90–92. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
349. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Apr;19(4):254-267. doi: 10.1038/s41571-022-00600-w.
350. Blum SM, Rouhani SJ, Sullivan RJ. Effects of immune-related adverse events (irAEs) and their treatment on antitumor immune responses. *Immunol Rev.* 2023 Sep;318(1):167-178. doi: 10.1111/imr.13262.
351. Simand PF, Baudoux N, Kössler T. Immunotherapy and Gastrointestinal Toxicities. *Praxis (Bern 1994).* 2023;112(3):172-177. doi: 10.1024/1661-8157/a003977.
352. Berner F, Flatz L. Autoimmunity in immune checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events: A focus on autoimmune skin toxicity and pneumonitis. *Immunol Rev.* 2023 Sep;318(1):37-50. doi: 10.1111/imr.13258.
353. Hu Q, Wang S, Ma L, Sun Z, Liu Z, Deng S, Zhou J. Radiological assessment of immunotherapy effects and immune checkpoint-related pneumonitis for lung cancer. *J Cell Mol Med.* 2023 Jul 31. doi: 10.1111/jcmm.17895.
354. Miah A, Tinoco G, Zhao S, Wei L, Johns A, Patel S, Li M, Grogan M, Lopez G, Husain M, Hoyd R, Mumtaz K, Meara A, Bertino EM, Kendra K, Spakowicz D, Otterson GA, Presley CJ, Owen DH. Immune checkpoint inhibitor-induced hepatitis injury: risk factors, outcomes, and impact on survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 May;149(5):2235-2242. doi: 10.1007/s00432-022-04340-3.
355. Rossi S, Gelsomino F, Rinaldi R, Muccioli L, Comito F, Di Federico A, De Giglio A, Lamberti G, Andrini E, Mollica V, D'Angelo R, Baccari F, Zenesini C, Madia P, Raschi E, Cortelli P, Ardizzoni A, Guarino M. Peripheral nervous system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol.* 2023 Jun;270(6):2975-2986. doi: 10.1007/s00415-023-11625-1.
356. Alonso F, Martín de Francisco ÁLM, Auñón P, García-Carro C, García P, Gutiérrez E, Mcía M, Quintana LF, Quiroga B, Soler MJ, Torregrosa I; Onconephrology Group of the Spanish Society of Nephrology. Adverse renal effects of check-point inhibitors (ICI) in cancer patients: Recommendations of the Onconephrology Working Group of the Spanish Society of Nephrology. *Nefrologia (Engl Ed).* 2023 Sep-Oct;43(5):622-635. doi: 10.1016/j.nefro.2023.11.001.
357. Trevisani V, Iughetti L, Lucaccioni L, Predieri B. Endocrine immune-related adverse effects of immune-checkpoint inhibitors. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2023 Sep-Nov;18(5):441-451. doi: 10.1080/17446651.2023.2256841.

358. Giannakis P, Malik M, Rashid S, Vrizedou E. Unilateral Posterior Uveitis in a Patient Receiving Nivolumab for Malignant Melanoma. *Cureus*. 2023 Aug 10;15(8):e43311. doi: 10.7759/cureus.43311.
359. Gergely TG, Kucsera D, Tóth VE, Kovács T, Sayour NV, Drobni ZD, Ruppert M, Petrovich B, Ágg B, Onódi Z, Fekete N, Pállinger É, Buzás EI, Yousif LI, Meijers WC, Radovits T, Merkely B, Ferdinandy P, Varga ZV. Characterization of immune checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity reveals interleukin-17A as a driver of cardiac dysfunction after anti-PD-1 treatment. *Br J Pharmacol*. 2023 Mar;180(6):740-761. doi: 10.1111/bph.15984.
360. Waqas A, Zaffar J, Jalil A, Butt S. Nivolumab-Induced Isolated Neutropenia. *Cureus*. 2023 Sep 21;15(9):e45675. doi: 10.7759/cureus.45675.
361. Ghosh N, Couette N, van Binsbergen WH, Weinmann SC, Jivanelli B, Shea B, Bass AR, Benesova K, Bingham CO, Calabrese C, Cappelli LC, Chan KK, Choy E, Daoussis D, Goodman S, Hudson M, Jamal S, Leipe J, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor M, van der Laken CJ, Meara AS, Liew D, Kostine M. Identification of outcome domains in immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis and polymyalgia rheumatica: A scoping review by the OMERACT irAE working group. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Feb;58:152110. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152110.
362. Wang P.-F., Chen Y., Song S.-Y., Wang T.-J., Ji W.-J., Li S.-W., Liu N., Yan C.-X. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front. Pharmacol*. 2017;8:730. doi: 10.3389/fphar.2017.00730.
363. Gupta A., De Felice K.M., Loftus E.V., Khanna S. Systematic review: Colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2015;42:406–417. doi: 10.1111/apt.13281.
364. Cappello G., Molea F., Campanella D., Galioto F., Russo F., Regge D. Gastrointestinal adverse events of immunotherapy. *BJR Open*. 2021;3:20210027. doi: 10.1259/bjro.20210027.
365. Terrin M, Migliorisi G, Dal Buono A, Gabbiadini R, Mastrorocco E, Quadarella A, Repici A, Santoro A, Armuzzi A. Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis: From Pathogenesis to Management. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 15;24(14):11504. doi: 10.3390/ijms241411504.
366. Radulescu L., Crisan D., Grapa C., Radulescu D. Digestive Toxicities Secondary to Immune Checkpoint Inhibition Therapy-Reports of Rare Events. A Systematic Review. *J. Gastrointestin Liver Dis*. 2021;30:506–516. doi: 10.15403/jgld-3671.
367. Kalisz K.R., Ramaiya N.H., Laukamp K.R., Gupta A. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy-related Pneumonitis: Patterns and Management. *Radiographics*. 2019;39:1923–1937. doi: 10.1148/rg.2019190036.

368. Guo X, Chen S, Wang X, Liu X. Immune-related pulmonary toxicities of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: Diagnosis, mechanism, and treatment strategies. *Front Immunol.* 2023 Apr 4;14:1138483. doi: 10.3389/fimmu.2023.1138483.
369. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al.. Nccn guidelines insights: Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* (2020) 18(3):230–41. doi: 10.6004/jnccn.2020.0012
370. Chitnis SD, Mortazavi A. Clinical guideline highlights for the hospitalist: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. *J Hosp Med.* 2023 Nov;18(11):1013-1016. doi: 10.1002/jhm.13097.
371. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology.* 2020;72:315–329. doi: 10.1002/hep.31227.
372. Berz AM, Boughdad S, Vietti-Violi N, Digklia A, Dromain C, Dunet V, Duran R. Imaging assessment of toxicity related to immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol.* 2023 Feb 23;14:1133207. doi: 10.3389/fimmu.2023.1133207.
373. Porcu M., Solinas C., Migali C., Battaglia A., Schena M., Mannelli L., Addeo A., Willard-Gallo K., Saba L. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Pancreatic Injury: Imaging Findings and Literature Review. *Target. Oncol.* 2020;15:25–35. doi: 10.1007/s11523-019-00694-w.
374. Townsend MJ, Liu M, Giobbie-Hurder A, Sack JS, LeBoeuf NR, Hodi FS, McNabb-Baltar J, Grover S. Pancreatitis and Hyperlipasemia in the Setting of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023 Aug;21(8):831-840.e3. doi: 10.6004/jnccn.2023.7034.
375. Das J.P., Postow M.A., Friedman C.F., Do R.K., Halpenny D.F. Imaging findings of immune checkpoint inhibitor associated pancreatitis. *Eur. J. Radiol.* 2020;131:109250. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109250.
376. Liu F, Wang Z, Li X, Zhang Z, Yang Y, Chen J, Chen D, Wu L, Liu X, Han S, Wang F, Wahafu W, Gao Y, Ren S, Xing N, Cai G, Chen X. Comparative risk of acute kidney injury among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Commun (Lond).* 2023 Feb;43(2):214-224. doi: 10.1002/cac2.12396
377. Mikami T., Liaw B., Asada M., Niimura T., Zamami Y., Green-LaRoche D., Pai L., Levy M., Jeyapalan S. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: A retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database. *J. Neurooncol.* 2021;152:135–144. doi: 10.1007/s11060-020-03687-2.
378. Hundsberger T, Schreiner B, Roth P. Immune checkpoint inhibitors induced side effects of the peripheral nervous system. *Curr Opin Neurol.* 2023 Oct 1;36(5):427-431. doi: 10.1097/WCO.0000000000001188.

379. Wright J.J., Powers A.C., Johnson D.B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17:389–399. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3.
380. Abdel-Rahman O., ElHalawani H., Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: A meta-analysis. *Future Oncol.* 2016;12:413–425. doi: 10.2217/fon.15.222.
381. Iwamoto Y, Kimura T, Iwamoto H, Sanada J, Fushimi Y, Katakura Y, Tatsumi F, Shimoda M, Nakanishi S, Mune T, Kaku K, Kaneto H. Incidence of endocrine-related immune-related adverse events in Japanese subjects with various types of cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 23;14:1079074. doi: 10.3389/fendo.2023.1079074.
382. Sakakida T., Ishikawa T., Uchino J., Chihara Y., Komori S., Asai J., Narukawa T., Arai A., Kobayashi T., Tsunozuka H., et al. Clinical features of immune-related thyroid dysfunction and its association with outcomes in patients with advanced malignancies treated by PD-1 blockade. *Oncol. Lett.* 2019;18:2140–2147. doi: 10.3892/ol.2019.10466.
383. Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, Scolyer RA, Lo SN, Carlino MS, Tsang VHM, Menzies AM. Thyroid Immune-related Adverse Events Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Aug 18;106(9):e3704-e3713. doi: 10.1210/clinem/dgab263.
384. Bai X., Chen X., Wu X., Huang Y., Zhuang Y., Chen Y., Feng C., Lin X. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary adverse events: An observational, retrospective, disproportionality study. *J. Endocrinol. Investig.* 2020;43:1473–1483. doi: 10.1007/s40618-020-01226-4.
385. Jacques JP, Valadares LP, Moura AC, Oliveira MRF, Naves LA. Frequency and clinical characteristics of hypophysitis and hypopituitarism in patients undergoing immunotherapy - A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 15;14:1091185. doi: 10.3389/fendo.2023.1091185.
386. Tsoi M., Kaltsas G., Angelousi A., Alexandraki K., Randeva H., Kassi E. Managing Ipilimumab-Induced Hypophysitis: Challenges and Current Therapeutic Strategies. *Cancer Manag. Res.* 2020;12:9551–9561. doi: 10.2147/CMAR.S224791.
387. Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Moey M, Johnson DB, Moslehi JJ, Salem JE, Bachelot A. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Primary Adrenal Insufficiency: WHO VigiBase Report Analysis. *Oncologist.* 2020 Aug;25(8):696-701. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0555.
388. Liu J., Shi Y., Liu X., Zhang D., Zhang H., Chen M., Xu Y., Zhao J., Zhong W., Wang M. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus. *Transl. Oncol.* 2022;24:101473. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101473.

389. Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, Galluzzi L, Kitsis RN. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *J Clin Invest*. 2021 Mar 1;131(5):e145186. doi: 10.1172/JCI145186.
390. Cozma A, Sporis ND, Lazar AL, Buruiana A, Ganea AM, Malinescu TV, Berechet BM, Fodor A, Sitar-Taut AV, Vlad VC, Negrean V, Orasan OH. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 19;23(18):10948. doi: 10.3390/ijms231810948.
391. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, Tariq RZ, Dani SS, Ganatra S, Nohria A. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep*. 2021 May 3;23(7):79. doi: 10.1007/s11912-021-01070-6.
392. Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):956-966. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.054.
393. Watanabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*. 2023 Feb 20;14:1071983. doi: 10.3389/fimmu.2023.1071983.
394. Bhardwaj M, Chiu MN, Pilkhwal Sah S. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2022 Mar;41(1):73-90. doi: 10.1080/15569527.2022.2034842.
395. Babiyak V.I., Lantsov A.A., Bazarov V.G. Clinical vestibulology: manual for physicians. St. Peterburg: Hippocrates; 1996. 332 p. . [in Russian].
396. Dobie Thomas G. Motion Sickness. A Motion Adaptation Syndrome (Chapter 9-11). Springer Series on Naval Architecture, Marine Engineering Shipbuilding and Shipping (NAMESS, v. 6. Springer Nature Switzerland AG 2019. p.165-245, ISBN 978-3-319-97492-7. Doi:<https://doi.org/10.1007/978-3-319-97493-4>.
397. Benson Alan J. «Motion Sickness». In Kent B. Pandoff; Robert E. Burr (eds.). *Medical Aspects of Harsh Environments*. Vol. 2. Washington, D.C.: Borden Institute. 2002, p.1048–1083. ISBN 978-0-16-051184-4.
398. Braccesi C., Cianetti F., Motion sickness. Part I: development of a model for predicting motion sickness incidence. *International Journal of Human Factors Modelling and Simulation*. 2011, 2(3), p.163-187 <https://doi.org/10.1504/ijhfms.2011.044492>.
399. Braccesi Claudio ,Cianetti Filippo, Elia Alessandro. Motion sickness. Part II: experimental verification on the railways of a model for predicting motion sickness incidence. *Journal Article in International Journal of Human Factors Modelling and Simulation*, 2011. v.2(3), p.188-203. <https://doi.org/10.1504/ijhfms.2011.044494>.
400. Dennison Mark, D'Zmura Michaele. Effects of unexpected visual motion on postural sway and motion Sickness. *Journal Article in Applied Ergonomics*, 2018. V. 71, 9-16p, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2018.03.015>

401. Golding J.E., Gresty M.A., Motion sickness //Curr Opin Neurol , 2005 , V.18, p.29-34.
402. Thornton W.E, Bonato F. Space motion sickness and motion sickness: symptoms and etiology. J. Aviation, Space, and Environmental Medicine. 3; 84 (7):716-721p. <https://doi.org/10.3357/ase.3449.2013>.
403. Hemmerich Wanja, Keshavarz Behrang, Hecht, Heiko. «Visually induced motion sickness on the Horizon». Frontiers in Virtual Reality. Frontiers Media SA. 2020. ISSN 2673-41928. doi: 10.3389/frvir.2020.582095 .
404. Keshavarz, B., Hecht, H., and Lawson, B. D. Visually induced motion sickness: Causes, characteristics, and countermeasures. In Handbook of Virtual Environment: Design, implementation, and applications, 2 nd ed. Human Factors and Ergonomics. Taylor & Francis. 2014. 648-697p. ISBN 978-1-4665-1184-2.
405. Zabolotnyi D.I, Mishchanchuk N.S. Vestibular system: anatomy, physiology, and clinical evaluation. In : Somatosensory and Motor Research. Edited by Toshiaki Suzuki. London, United Kingdom; 2020. Chapter 3, p.35-54. DOI:<http://dx.doi.org/10.5772/IntechOpen.90538>.
406. Salvinelli F., Firrisi S., Casale M.et al. What is vertigo? - Clin.Ter. 2003. 154(5). - p.341-348.
407. Mishchanchuk N.S, Borisenko O.N., Bezshapochnyi S.B., Kuzmenko S.V. Features of vestibular dysfunction in patients with hereditary and acquired motion sickness. Journal «World of Medicine and Biology» №4 (74), 2020,p. 97-102 . Doi: 10.26.724/2079-8334-2020-4-74-97-102.
408. Blakley B.W, Chan L. Methods considerations for nystagmography. Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery. 2015;44(25). DOI:10.1186/s40463-015-0078-2.
409. Zajons TP, Roland P.S. Vertigo and motion sickness. Part 1:vestibular anatomy and physiology. Ear Nose Throat Journal, 2005, № 9, p.581-584.
410. Zajons TP, Roland P. Vertigo and motion sickness. Part II: Pharmacologic treatment, Ear Nose Throat Journal, 2006 ,№9. p.25-35.
411. Mukherjee A., Chatterjes S.K., Chakravarty A. Vertigo and dizziness a clinical approach. - J.Assoc. Physicians India. 2003. -51.-p.1095-1101.
412. Strupp Michael, Brandt Thomas, Dieterich Marianne. Vertigo - Leitsymptom Schwindel. Springer Berlin, Heidelberg.2022. OI:<https://doi.org/10.1007/978-3-662-61397-9>.
413. Weber Bernard, Gagey Pierre-Marie, Posturology: Regulation and disturbances of standing., Éditions Masson; 3rd edition, 2005, 224 p

414. Nachum Z., Shupak A., Gordon C.R. Transdermal Scopolamine for Prevention of Motion Sickness. *Clin Pharmacokinet* 45, 2006, p543–566. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645060-00001>.
415. Arieli R, Shupak A, Shachal B, Shenedrey A, Ertracht O, Rashkovan G. "Effect of the anti-motion-sickness medication cinnarizine on central nervous system oxygen toxicity". *Undersea & Hyperbaric Medicine*. 1999. 26 (2): 105–9. PMID 10372430.
416. Soldatov IB, Suscheva GP, Khrappo NS. Vestibular dysfunction. Moskva, Meditsina. 1980; 228 p. [in Russian].
417. Zhanga Yi-shuai, Li Jian-dong, Yana Chen. An update on Vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *European Journal of Pharmacology*, 2017 V.819 p.30-34. DOI:10.1016/j.ejphar.2017.11.041.
418. Tramèr M.R, Reynolds D.J, Moore R.A, McQuay H.J. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology*. 1997 87(6):p.1277–1289. PMID 9416710. S2CID 8049193. doi:10.1097/00000542-199712000-00004.
419. Mira, E., Guidetti, .G., Ghilardi, .P. et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003 260, 73–77p. <https://doi.org/10.1007/s00405-002-0524-4>.
420. Trinus KF, Claussen CF. Guidelines on dizziness and space orientation disorders. *Neurootology Newsletter*. 2012; 9(1): p.85.
421. Morawiec-Bajda A., Lukomski M., Latkowski B. The clinical efficacy of Vertigoheel in the treatment of vertigo of various etiology. *Panminerva Med*. 1993 ; 35 (2): p.101-104.
422. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug. *CNS Drug Rev* 7(4): 2001.p.471–481.
423. Weber P, editor. *Vertigo and Disequilibrium: A Practical Guide to Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Thieme; 2017, 232 p.
424. Mishchanchuk NS., Radchenko OI., Karamzina LA. A language audiometry for clinical audiology in the modem terms. //Zhurnal Vushnykh, Nosovykh i Horlovykh Khvorob. - 2016. - №2. - p. 49-53 [in Ukrainian].
425. Bazarov VG. Clinical vestibulometry. Kyiv, Zdorov'ya. 1988, 200 p.
426. Fukuda T. The stepping test: two phases of the labyrinthine reflex. *Acta otolaryngol*.1959. Published online: 08 Jul 2009 v.50, p.95-108. DOI: 10.3109/00016485909129172.
427. Khilov K.L. The function of the organ of equilibrium and the disease of movement. Leningrad, Meditsina. 1969; 280 p.[in Russian].

428. Pedachenko E., Skobska O., Gudkov V., Malysheva, A. Problems with diagnosis of a vestibular schwannomas. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 2015 №1 , p.53–57. Doi:<https://doi.org/10.25305/unj.51533>.
429. Benjamin J. Arthurs, Robert K. Fairbanks, John J Demakas, Wayne T. Lamoreaux, Neil A Giddings et al. A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurgical review*. 2011;34: p.265-279. DOI:10.1007/s10143-011-0307-8.
430. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *J. Neurosurg*. 1998;88:506-512. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.3.0506>.
431. Fisch U., Mattox D. *Microsurgery of the skull base*. New York-Stuttgart: Thieme, 1988. - P.149-153.
432. Papp O. V., Borysenko O.M. Functional infralabyrinthine approach to the jugular foramen in type C1-C2 paragangliomas. *International bulletin Otorhinolaryngology*. 2017;13:3:53.
433. Papp O.V., Borysenko O. M., Bobrov A.L., Prokopenko E. E., Jus V.T. , Klochkov E.I. Functional transmastoidal infralabyrinthine access to the jugular opening in glomus tumors of subclasses C1-C2. In: XII Congress of Otorhinolaryngologists of Ukraine; 2015 May 18-20; Lviv. : Vistka, 2015, p. 232-233.
434. Parveen N, Hassan SN, Rehman J. Prevalence of myopia and its associated risk factors in local medical students. *Medical Channel*. 2019 Oct;21(4):47-50.
435. Zhaboiedov HD, Skrypnyk RL, Kicha OA. ta in. *Oftalmolohiia [Ophthalmology]*. Kyiv; 2018. p. 46. (Ukrainian).
436. Alamri AR, Al Kaabi HA, Al Jallal MS. Prevalence of myopia among medical students in King Khalid University and its effects on academic performance. *Bahrain Med Bull*. 2022 Mar;44(1):799-803.
437. Chiang SY, Weng TH, Lin CM, Lin SM. Ethnic disparity in prevalence and associated risk factors of myopia in adolescents. *J Formos Med Assoc*. 2020; 119:134-43. doi:10.1016/j.jfma.2019.03.004.
438. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1036-42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
439. Poonam, Manjusha R, Vaghela DB, Shukla VJ. A clinical study on the role of Akshi Tarpana with Jeevantyadi Ghrita in Timira (Myopia). *Ayu*. 2011 Oct;32(4):540-5. doi: 10.4103/0974-8520.96130.
440. Morgan IG, Wu PC, Ostrin LA, Tideman JW, Yam JC, Lan W, Baraas RC, He X, Sankaridurg P, Saw SM, French AN, Rose KA, Guggenheim JA. IMI Risk Factors for Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Apr 28;62(5):3. doi: 10.1167/iovs.62.5.3.

441. Hu Y, Ding X, Guo X, Chen Y, Zhang J, He M. Association of Age at Myopia Onset With Risk of High Myopia in Adulthood in a 12-Year Follow-up of a Chinese Cohort. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Sept;138(11):1129-1134. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.3451.
442. Lin Z, Vasudevan B, Jhanji V, et al. Near work, outdoor activity, and their association with refractive error. *Optom Vis Sci.* 2014 Apr;91(4):376-82. doi: 10.1097/OPX.0000000000000219.
443. Huang L, Kawasaki H, Yasuda R, Sakai R. Relationship between Visual Acuity and Lifestyle: A Cross-Sectional Study in Japanese Children. *Hiroshima J Med Sci.* 2018 Dec;67(4):105-11. doi: 10.24811/hjms.67.4_105.
444. Fernandez-Montero A, Olmo-Jimenez JM, Olmo N, Bes-Rastrollo M, Moreno-Galarraga L, Moreno-Montanes J, Martinez-Gonzalez MA. The impact of computer use in myopia progression: a cohort study in Spain. *Prev Med.* 2015 Feb;71:67-71. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.12.005.
445. Hollar DW Jr, Lewis JS. Heart age differentials and general cardiovascular risk profiles for persons with varying disabilities: NHANES 2001–2010. *Disabil Health J.* 2015 Jan;8(1):51-60. doi: 10.1016/j.dhjo.2014.07.007.
446. The Heart and the Eye: Seeing the Links [Internet]. *EyeNet Magazine*. Available from: <https://www.aao.org/eyenet/article/heart-eye-seeing-links>.
447. Ivasenko AYU. Pokaznyky lipidnoho obminu u osib z nabutoiu korotkozoristiu [Indicators of lipid metabolism in individuals with acquired myopia]. *Acta Carpathica.* 2023; 2(40):44-50. doi: 10.32782/2450-8640.2023.2.5. (Ukrainian).
448. Kolesnyk YuI, Sheiko VI. Zminy pokaznykiv humoralnoho imunitetu v umovakh korotkozorosti nabutoi formy riznoho stupeniu [Changes in humoral immunity parameters in acquired myopia of varying degrees]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2018; 4(2):383-386. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-383-386. (Ukrainian).
449. Kolesnyk Yu, Sheiko V, Dereka T. Comparison of Indicators of cellular and humoral immunity in acquired myopia and high degree. *Zdravotnicke listy.* 2020; 8(4):36-42.
450. Tsybul's'ka TYe, Horbachova SV, Zavorodnya TS. Kliniko-diahnostychnye znachennya porushen' elektrolitnoho obminu u ditey z nabutoyu miopiyeyu [Clinical-diagnostic significance of electrolyte imbalance in children with acquired myopia]. *Oftal'mol. zhurn.* 2019; 3(488):14-19. (Ukrainian).
451. Voznyi S. Elektrokardiohrafichne obstezhennia studentiv fakultetu fizychnoho vykhovannia [Electrocardiographic examination of students from the Faculty of physical education]. *Fizychnye vykhovannia, sport i kultura zdorov'ia u suchasnomu suspilstvi.* 2010; 11(3):10-15. (Ukrainian).

452. Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research». 2008. Document 990_005, edition dated 10.01.2008. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005.
453. General Declaration on Bioethics and Human Rights. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization: Science and Technology Ethics Division: Social Sciences and Humanities Sector. [Internet]. 2005. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180r.pdf>.
454. Fatula MI, Rishko OA, Shiutiev MM, Svystak VV, Mashura HYu. Osnovy praktychnoi elektrokardiohrafii [Fundamentals of practical electrocardiography]. Uzhhorod; 2020. 80 p. (Ukrainian).
455. Vizir VA, Prykhodko IB, Demidenko OV. Dobove monitoruvannia arterialnoho tysku. Kholterivske monitoruvannia EKH. Analiz variabelnosti sertsevoho rytmu. Funktsionalna diahnostyka v pulmonolohii [Electrocardiography. Functional ECG Tests. 24-hour blood pressure monitoring. Holter ECG monitoring. Heart rate variability analysis. Functional diagnostics in pulmonology]. Zaporizhzhia; 2014. 116 p. (Ukrainian).
456. Savka YuM, Polyak-Mytrovka II, Slyvka YaI, Buhir IV. Fiziolohichni osnovy elektrokardiohrafii [Physiological foundations of electrocardiography]. Uzhhorod; 2020. p. 13. (Ukrainian).
457. Morgan IG, French AN, Ashby RS, Guo X, Ding X, He M, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Jan;62:134-49. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
458. Alekseichuk LM, Vashchuk OV. Vyvchennia prychnyn vynyknennia zorovykh porushen u pidlitkiv [Study of the causes of visual disorders in adolescents]. *Mahistr Medsestrynstva.* 2016; (1)15:125-30. (Ukrainian).
459. Pan CW, Ramamurthy D, Saw SM. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012 Jan;32(1):3-16. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00884.x.
460. Zavgorodnia NG, Sarzhevskia LE, Ivakhnenko OM, et al. Anatomii oka. Metody doslidzhennia v oftalmolohii. [Anatomy of the eye. Research methods in ophthalmology]. Zaporizhzhia; 2017. p. 22. (Ukrainian).
461. Kolesnyk YI, Sheiko VI, Lvov OS. Analiz pokaznykiv vyshchoi nervovoi diialnosti v zalezhnosti vid stupenia korotkozorosti [Analysis of indicators of higher nervous activity depending on the degree of myopia]. *Ukr Zhurnal Medytsyny Biol Sportu.* 2019; 4(4):268-273. doi: 10.26693/jmbs04.04.268. (Ukrainian).
462. Sheiko VI, Panteleiev PH, Kazimirko NK, Dychko VV. Nabuta korotkozorist slaboho stupenia ta systemnyi imunitet [Low-degree acquired myopia and the immune system]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2014; 4(1):224-226. (Ukrainian).

463. Tsybul's'ka TYe, Horbachova SV, Zavorodnya TS. Kliniko-diahnostychno znachennya porushen' elektrolitnoho obminu u ditey z nabutoyu miopiyeyu [Clinical-diagnostic significance of electrolyte imbalance in children with acquired myopia]. *Oftal'mol. zhurn.* 2019; 3(488):14-19. (Ukrainian).
464. Rykov SO, Vitovska OP, Stepanenko AV, et al. Porushennia refraktsii ta akomodatsii. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Refractive and accommodation disorders. Adapted clinical guideline based on evidence]. *Derzhavnyi ekspertnyi tsentr.* Kyiv; 2015. p. 132-133. (Ukrainian).
465. Lapovets LE, Lebed GB, Yastrem's'ka OO, et al. Klinichna laboratorna diagnostyka [Clinical laboratory diagnostics]. Kyiv; 2021. p. 191-192. (Ukrainian).
466. Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research». 2008. Document 990_005, edition dated 10.01.2008. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005.
467. General Declaration on Bioethics and Human Rights. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization: Science and Technology Ethics Division: Social Sciences and Humanities Sector. [Internet]. 2005. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180r.pdf>.
468. Poberezhna NM, Pavlovskiy SA, Kozak ND. Pokaznyky antropometrychnoho statusu i biokhimichna karty na krovi, yak faktor ryzyku rozvytku metabolichnoho syndromu v zdorovykh osib [Indicators of anthropometric status and biochemical blood picture as a risk factor for the development of metabolic syndrome in healthy individuals]. *Viiskova medytsyna Ukrainy.* 2019; 19(4):87-93. doi: 10.32751/2663-0761-2019-04-13. (Ukrainian).
469. Sheiko VI, Panteleiev PG, Kazimirko NK, Dychko VV. Nabuta korotkozorist slaboho stupenia ta systemnyi imunitet [Low-degree acquired myopia and the immune system]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2014; 4(1):224-226. (Ukrainian).
470. Ivasenko AYU. Pokaznyky lipidnoho obminu u osib z nabutoiu korotkozoristiu [Indicators of lipid metabolism in individuals with acquired myopia]. *Acta Carpathica.* 2023; 2(40):44-50. doi: 10.32782/2450-8640.2023.2.5. (Ukrainian).
471. Kryvenko VI, Kachan IS, Pakhomova SP ta in. Klinichna otsinka laboratornykh doslidzhen v kardiologii ta revmatologii [Clinical assessment of laboratory studies in cardiology and rheumatology]. *Zaporizhzhia;* 2018. p. 6. (Ukrainian).
472. Вікова фізіологія: Підручник. П. Д. Плахтій, Н. В. Рубановська, Д. П. Плахтій, В. А. Колодій; за ред. П. Д. Плахтія. – Львів: Видавництво «Новий Світ-2000», 2020. – 340 с.
473. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». [Інтернет]. Документ 990_005, редакція від 01.10.2008. Доступно на: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005.

474. Загальна декларація про біоетику та права людини. Організація Об'єднаних Націй з питань освіти, науки і культури: відділ етики науки і технології: сектор соціальних і гуманітарних наук [Інтернет]. 2005 жов 19; 12 с. Доступно на: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180r.pdf>.
475. Коцан І. Я. Вікова фізіологія: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / І. Я. Коцан, С. Є. Швайко, О. Р. Дмитроца; Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки. – Луцьк : Вежа-Друк, 2013. – 376 с.
476. Макаренко М. В. Основи професійного відбору військових спеціалістів та методики вивчення індивідуальних психофізіологічних відмінностей між людьми. Київ: Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; 2006. 395 с.
477. Макаренко М. В., Лизогуб В. С., Кожемяко Т. В., Черненко Н. П. Вікові особливості швидкості обробки інформації у осіб з різним рівнем функціональної рухливості нервових процесів. Фізіол. журн. 2011;57(1):88-93.
478. Макаренко М. В., Панченко В. М. Сенсомоторна реактивність у людей з різними властивостями основних нервових процесів. Вісник нац. ун-ту оборони України. 2012;4(29):188-193.
479. Селье Н. Концепция стресса и как ее представляли в 1976 году. // Новое о гормонах и механизме их действия.- К.: Наук. думка, 1977. - С. 27-51.
480. Cooper J., O'Connor B., Watanabe R. Case series analysis of myopic progression control with a unique extended depth of focus multifocal contact lens. Eye Contact Lens. 2018 Sep; 44(5):e16-e24. doi: 10.1097/ICL.0000000000000440.
481. Holden B. A., Fricke T. R., Wilson D. A., Jong M., Naidoo K. S., Sankaridurg P., Wong T. Y., Naduvilath T. J., Resnikoff S. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. Ophthalmology. 2016 May 1;123(5):1036-42.
482. Ivasenko A. Yu. Pokaznyky lipidnoho obminu u osib z nabutoiu korotkozoristiu [Indicators of lipid metabolism in individuals with acquired myopia]. Acta Carpathica. 2023; 2(40):44-50. doi: 10.32782/2450-8640.2023.2.5. (Ukrainian).
483. Kolesnyk Y., Sheiko V., Dereka T. Comparison of indicators of cellular and humoral immunity in acquired myopia mild and high degree. Zdravotnicke listy. Laboratory Medicine; Public health. 2020;8(4):36-42.
484. Sheiko Vitalii, Kuchmenko Olena. Kushch Yulia. Mkhitaryan Laura, Glazkov Eduard, Havii Valentyna State of psycho-physiological functions in persons with a weak degree of acquired myopia Notes in Current Biology. 2022 №2. С. 77-82.
485. Vitovska O. P., Savina O. M. Struktura ta chastota khvorob oka ta prydatkovoho apparatu u ditei v Ukraini [The structure and frequency of food intake and the appendicular apparatus in children in Ukraine]. Medychni perspektyvy. 2015; 10(3):133-138. (Ukrainian).

486. Voronenko Yu. B., Holubchikov M. V., Vitovska O. P., Rykov S. O. ta in. Oftalmolohichna dopomoha v Ukraini za 2005-2014 roky. Analitychno-statystychnyi dovidnyk [Ophthalmic care in Ukraine for 2005-2014 / Analytical-statistical report] Kyiv; 2015. 230 p. (Ukrainian).
487. Zhaboedov H. D., Vatchenko A. O. Terapevtychna oftalmolohiia. Posibnyk z oftalmolohii. [Therapeutic ophthalmology. Assistant in ophthalmology]. Kyiv; 2003. 133 p. (Ukrainian).
488. Zheng, Y. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [Text] / Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. // Nature Reviews Endocrinology. - 2018. - Vol. 14. - P. 88–98.
489. Global report on diabetes [Електронний ресурс] / World Health Organization, 2018. - Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf>. - Заголовок з екрану.
490. Мусієнко, В. А. Цукровий діабет 2 типу та захворювання щитоподібної залози: пошук спільних механізмів [Текст] / В. А. Мусієнко, М. І. Марущак // Вісник медичних і біологічних досліджень. – 2020. - №1. – С. 74-82.
491. Маража, І. О. Сучасні препарати в лікуванні цукрового діабету 2 типу [Текст] / І. О. Маража, Д. І. Назарова, С. Б. Крамар // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Том 6, №4 (32). – С. 15-21.
492. Цаль, О. Я. Застосування лікарських рослин при цукровому діабеті [Текст] / О. Я. Цаль, Р. М. Лисюк // Квіти України. - 2018. - № 5 (165). - С. 26–32.
493. Огляд лікарських рослин, які виявляють гіпоглікемічну активність [Текст] / Л. В. Вронська [та ін.] // Фармацевтичний часопис. - 2013. - № 2. - С. 142–148.
494. Паньків, В. І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику [Текст] // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2013. - № 7. - С. 95–104.
495. Mittermayer, F. Addressing Unmet Medical Needs in Type 2 Diabetes: A Narrative Review of Drugs under Development [Text] / F. Mittermayer, E. Caveney , C. De Oliveira, L. Gourgiotis // Current Diabetes Reviews. – 2015. - Vol.11. – P. 17-31.
496. Державний реєстр лікарських засобів України / Офіційний сайт "Державний реєстр лікарських засобів України". Інформаційний фонд [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>. - Заголовок з екрану.
497. Савич, А. О. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антидіабетичних лікарських засобів в Україні [Текст] / А.О. Савич, Б.В. Павлюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2022. - Т. 15, №1(38) - С. 80-85.

498. Наказ МОЗ України від 20.02.2024 № 279 "Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 12 лютого 2024 року". - Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20022024--279-pro-zatverdzhennja-perelikiv-likarskih-zasobiv-i-medichnih-virobiv-jaki-pidljagajut-reimbursacii-za-programoju-derzhavnih-garantij-medichnogo-obslugovuvannja-naselennja-stanom-na-12-ljutogo-2024-roku>.
499. Мокрий, В. Я. Порушення системи перекисного окислення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу (огляд літератури) [Текст] / В. Я. Мокрий, С. В. Зяблицев, Р. М. Борис // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2015. - №7. - С. 41–44.
500. Ситник, І. М. Застосування антиоксидантів за цукрового діабету І типу [Текст] / І. М. Ситник, М. В. Хайтович // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2015. - № 6. - С. 3–11.
501. Стечишин, І. П. Антиоксидантна та гіпоглікемічна активність біофлавоноїдів за цукрового діабету ІІ типу [Текст] / І. П. Стечишин, А. І. Дуб // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. - № 6 (56). – С. 15-22.
502. Ethnobotanical survey of highly effective medicinal plants and phytotherapies to treat diabetes mellitus II in South-West Pakistan [Text] / S. Zain-ul-Abidin et al. Indian journal of traditional knowledge. - 2018. - Vol. 17(4). - P. 682–690.
503. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review [Text] / K. Wesam [et al.]. Electronic Physician. 2016. Vol. 8 (1). P. 1832–1842.
504. Особливості фітотерапії цукрового діабету крізь призму коморбідності й профілактики ускладнень (огляд літератури) [Текст] / О. І. Волошин та ін. // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2019. - № 15(3). - С. 258–267. - <http://www.mif-ua.com/archive/article/47922>.
505. Perla, V. Biguanide related compounds in traditional antidiabetic functional foods [Text] / Perla V. Jayanty S. // Food Chemistry. – 2013. - V. 138. – P. 1574-1580.
506. Современа хербална медицина. ФИТОТЕРАПИЈА [Текст] / Главен уредник Светлана Кулеванова. - Издавач, Скопје, 2014. – 584 с.
507. Alam, F. Updates on managing type 2 diabetes mellitus with natural products: towards antidiabetic drug development [Text] / F. Alam, M.A. Islam, M.A. Kamal et al. // Curr. Med. Chem. – 2016. – Vol. 23. – P. 1–37.
508. Товчига, О. В. Антидіабетична та органотропна дія засобів із яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та їх комбінацій із антигіперглікемічними, діуретичними та гіпоурикемічними препаратами. дис. ... докт. фармац. наук за спеціальністю 14.03.05 «Фармакологія» [Текст]: захищ. 2019 / Товчига Ольга Володимирівна. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2019. - 623 с.

509. Nazarian-Samani, Z. Medicinal Plants with Multiple Effects on Diabetes Mellitus and Its Complications: a Systematic Review [Text] / Z. Nazarian-Samani, R.D.E. Sewell, Z. Lorigooini et al. // *Curr Diab Rep.* – 2018. – Vol.18, №10. – doi: 10.1007/s11892-018-1042-0.
510. Kim, Y. Polyphenols and glycemic control [Text] / Y. Kim, J. B. Keogh, P. M. Clifton // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8. –.doi.org/10.3390/nu8010017.
511. Majeed, M. A randomized, double-blind clinical trial of a herbal formulation (GlycaCare-II) for the management of type 2 diabetes in comparison with metformin [Text] / M. Majeed, A. Majeed, K. Nagabhusahnam et al. // *Diabetol Metab Syndr.* – 2021. – Vol.13. P. 132. – doi: 10.1186/s13098-021-00746-0.
512. Comparative antioxidant activity of *Gymnema sylvestre*, *Enicostemma littoral*, *Momordica charantia* and their composite extract [Text] / Raad A Kaskoos, Anoosh Bashir Hagop, Abbas Mohamed Faraj, Javed Ahamad // *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.* – 2015. - №4(1). – P. 95-98.
513. Duraiswamy, A. Development of an antidiabetic formulation (ADJ6) and its inhibitory activity against α -amylase and α -glucosidase [Text]/. A. Duraiswamy, D. Shanmugasundaram, C.S. Sasikumar et al. // *J Tradit Complement Med.* – 2015. – Vol. 28, №6. – P. 204-208.
514. Mishra, B. Investigation of a new antidiabetic combination based on *Gymnema sylvestre* and *Momordica charantia* along with Pioglitazone in major diabetic complications [Text]/. B. Mishra, S.S. Pancholi // *Molecular & Clinical Pharmacology.* – 2013. – Vol. 4, №1. P. 11-25.
515. Wang, Y. Recent Advances in Separation and Analysis of Saponins in Natural Products settings [Text] /Y.Wang, Y. Ma, L. Tao et al. // *MDPI.* – *Separations.* –2022. – Vol. 9(7), 163; <https://doi.org/10.3390/separations9070163>.
516. Sun, T. Ultra-high performance supercritical fluid chromatography method for separation and quantitation of saikosaponins in herbal medicine [Text] / T. Sun, J. Luo, Y. Xu et al. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2021. – Vol. 199. – doi: 10.1016/j.jpba.2021.114039.
517. Song, H. Developments in high-speed countercurrent chromatography and its applications in the separation of terpenoids and saponins [Text] / H. Song, J.Lin, Zhu et al. – *J. Sep. Sci.* – 2016. – Vol. 39. – P. 1574–1591.
518. Ding, L. A novel technology coupling extraction and foam fractionation for separating the total saponins from *Achyranthes bidentate* [Text] / L. Ding, Y. Wang, Z.Wu et al. // *Prep. Biochem. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 666–672.
519. Srivastava, A. K. Evaluation of wound healing activity of ethanolic extract and its fraction from *Cucumis melo var momordica* Duthie and Fuller [Text] / A. K. Srivastava, A. Mukerjee, P. W. Ramteke // *Journal of Medicinal Plants Studies.* –2018. – Vol. 6, №1.– P. 225-228.

520. Khandelwal, K.R. Practical Pharmacognosy techniques and experiments [Text]. Delhi. –2010. – 259 c.
521. Wang, Y. H. Determination and Quantitation of Five Cucurbitane Triterpenoids in *Momordica charantia* by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography with Evaporative Light Scattering Detection [Text] / Y.H. Wang, B. Avula, Y. Liu et al. // *Journal of Chromatographic Science*. – 2008. – Vol. 46. – P. 133-136.
522. Aini, D. M. Chemical constituents of ripe *Momordica charantia* by Gas Chromatography Mass Spectrometry (GCMS) [Text] / D. M. Aini, B. D. Ratnasari, Z. Hendy // *INSOLOGI: Jurnal Sains dan Teknologi*. – 2022. – Vol. 1, №3, P. 189-194.
523. Ren, X.D. Effects of Danguibuxue decoction on rat glomerular mesangial cells cultured under high glucose conditions [Text] / X.D. Ren, Y.W. Zhang, X.P. Wang et al. // *BMC Complement Altern Med*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – doi: 10.1186/s12906-017-1774-4.
524. Chodiseti, B. Phytochemical analysis of *Gymnema sylvestre* and evaluation of its antimicrobial activity [Text] / B. Chodiseti, K. Rao, A. Giri // *Natural Product Research*. – 2012.– Vol. 27, №6. – doi:10.1080/14786419.2012.676548.
525. Saranya, R. Pharmacognosy of *Enicostemma littorale*: A review [Text] / R. Saranya, T. Thirumalai, M. Hemalatha et al. // *Asian Pac J Trop Biomed*. –2013. – Vol. 3, №1. – P. 79–84.
526. Patel, T.P. Swertiamarin: An Active Lead from *Enicostemma littorale* Regulates Hepatic and Adipose Tissue Gene Expression by Targeting PPAR- γ and Improves Insulin Sensitivity in Experimental NIDDM Rat Model [Text] / T. P. Patel, S. Soni, P. Parikh et al. // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2013. – doi: 10.1155/2013/358673.
527. Gudzenko A.V., Tsurkan O.O., Kovalchuk T.V. Domestic market of multicomponent herbal medicines: analysis of the state, structure and development prospects // *Pharmaceutical Journal*. -2012. -№ 1. -C. 8-12.
528. Lysiuk R.M., Darmohrai R.E., Hudz N.I., Kalyniuk T.G. Analysis of the nomenclature and composition of modern herbal medicines for the treatment of diseases of the urinary system. Collection of scientific works of the staff of the Shupyk NMAPE. -2015. -№ 24(4). -C. 264-271.
529. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1506/morkva-dika>
530. Grodzinsky A.M. Medicinal plants: An encyclopaedic reference book / edited by A.M. Grodzinsky - K. : URE Publishing House., 1990. – 544 c.
531. <https://agrarii-razom.com.ua/plants/morkva-dika>
532. <https://www.pen.com.ua/herb-morkva-dyka.html>

533. <https://fito.co.ua/lekarstvennye-travy-i-rasteniya/semena-dikoj-morkovi-pri-mochekamennoj-bolezni.html>
534. State Register of Medicinal Products of Ukraine / Ministry of Health of Ukraine. Kyiv, 2023. [Electronic resource]. Accessed at: <http://www.drlz.com.ua/>
535. Compendium 2019 - Medicinal Products / Edited by V.M. Kovalenko - K.: MORION, 2019. 2480 p. (Electronic source: <https://compendium.com.ua/>)
536. <https://tabletki.ua/uk/substance/4186>
537. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 426 dated 26.08.2005 "Procedure for Examination of Materials for Medicinal Products Submitted for State Registration (Re-registration), as well as Examination of Materials for Amendments to Registration Materials during the Validity of the Registration Certificate", as amended.
538. <https://simona-life.com.ua/ua/ekstrakt-koncentrat-morkvy-kolirnasinnya>
539. Rudolph U, Möhler H. Analysis of GABAA receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:475-498. doi:10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121429
540. Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(1):2-8. doi:10.1124/jpet.300.1.2
541. Ralvenius WT, Benke D, Acuña MA, Rudolph U, Zeilhofer HU. Analgesia and unwanted benzodiazepine effects in point-mutated mice expressing only one benzodiazepine-sensitive GABAA receptor subtype. *Nat Commun.* 2015;6:6803.
542. Ghafari M, Falsafi SK, Szodorai E, et al. Formation of GABAA receptor complexes containing $\alpha 1$ and $\alpha 5$ subunits is paralleling a multiple T-maze learning task in mice. *Brain Struct Funct.* 2017;222(1):549-561. doi:10.1007/s00429-016-1233-x
543. Fritschy JM, Mohler H. GABAA-receptor heterogeneity in the adult rat brain: differential regional and cellular distribution of seven major subunits. *J Comp Neurol.* 1995;359(1):154-194. doi:10.1002/cne.903590111
544. Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov.* 2011 Jul 29;10(9):685-97. doi: 10.1038/nrd3502. PMID: 21799515; PMCID: PMC3375401.
545. Atack JR. GABAA receptor $\alpha 2/\alpha 3$ subtype-selective modulators as potential nonsedating anxiolytics. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010;2:331-360. doi:10.1007/7854_2009_30
546. McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor $\alpha 1$ subtype. *Nat Neurosci.* 2000;3(6):587-592. doi:10.1038/75761

547. Auta J, Kadriu B, Giusti P, Costa E, Guidotti A. Anticonvulsant, anxiolytic, and non-sedating actions of imidazenil and other imidazo-benzodiazepine carboxamide derivatives. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;95(4):383-389.
548. Головенко, М. Я. Пропоксазепам — новаторський анальгетичний засіб, що гальмує гострий та хронічний біль і має полімодальний механізм дії. *Вісник НАН України.* 2021. 4. 76–90. <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/visn2021.04.076>
549. Reder A. S., Adronati S. A., Golovenko M. Ya., Pavlovski V. I., Kabanova T. A., Khalimova O. I., V.B. Larionov, Voloshchuk N. I. Use of 7 - bromo - 5- 0 - chlorophenyl) -3 propoxy - 1,2 - dihydro - 3H - 1,4 benzodiazepin - 2 - one for inhibition of neuropathic pain and seizures of different etiology. Patent No.: US 11,304,956 B2(45) Date of Patent: Apr. 19 , 2022.
550. Reder A, Larionov V, Golovenko M. Subunit-dependent interaction of propoxazepam and its metabolite with the α -aminobutyric acid type A receptor. *Eureka: HS* [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2023 Apr 5];(5):10-8. Available from: <https://journal.eu-jr.eu/health/article/view/2649>
551. Atack JR, Hallett DJ, Tye S, et al. Preclinical and clinical pharmacology of TPA023B, a GABAA receptor α 2/ α 3 subtype-selective partial agonist. *J Psychopharmacol.* 2011;25(3):329-344. doi:10.1177/0269881109354928
552. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union.* 20.10.2010. URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>.
553. Vogel H. G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* 3rd ed. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 2007. 2071 p.
554. Choleris E. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* Volume 25, Issue 3, May 2001, Pages 235-260.
555. Deacon RM. Measuring motor coordination in mice. *J Vis Exp.* 2013;(75):e2609. Published 2013 May 29. doi:10.3791/2609
556. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci.* 2017 Sep 6;10:284. doi: 10.3389/fnmol.2017.00284. PMID: 28932184; PMCID: PMC5592204.
557. Indrayan A., Malhotra K. R. *Medical biostatistics.* 4th ed. Boca Raton: CRC Press 2018: 685p.
558. World Health Organisation. *Micronutrients.* Geneva, Switzerland: World Health Organisation. URL: https://www.who.int/health-topics/micronutrients#tab=tab_1 (date of application 12.02.2022.)

559. Coerdt K.M., Goggins C.A., Khachemoune A. Vitamins A, B, C, and D: a short review for the dermatologist. *Journal of Alternative Therapies, Health and Medicine*. 2021. Vol. 27. P. 41-49.
560. Dattola A., Silvestri M., Bennardo L, et al.. Role of vitamins in skin health: a systematic review. *Journal of Current Nutrition Reports*. 2020.Vol. 9. P. 226-235.
561. Bettendorff L., Wins P. Biochemistry of Thiamine and Thiamine Phosphate Compounds. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. 2013. P. 202–209.
562. Linus Pauling Institute, ‘Riboflavin’, Oregon State University. 2000. Retrieved from <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/riboflavin>
563. Crook M.A. The importance of recognizing pellagra (niacin deficiency) as it still occurs. *Journal of Nutrition*. 2014. Vol. 30. P. 729-730.
564. Peechakara B.V., Gupta M. Vitamin B3. Statpearls Internet. Treasure Island, FL: Statpearls Publishing. 2021.
565. Rucker R.B., Bauerly K. Pantothenic acid. In: Zempleni J., Rucker R.B., McCormick D.B. Suttie J.W., eds. *Handbook of Vitamins*. New York: CRC Press. 2007. P. 289-305.
566. Dryhurst G. *Electrochemistry of Biologically Important Pyridines*. Elsevier. 2012. 562 p.
567. Bateman W.G. The Digestibility and Utilization of Egg Proteins. *Journal of Biological Chemistry*.1916. Vol. 26. P. 263–291.
568. Boas M.A. The Effect of Desiccation upon the Nutritive Properties of Egg-white. *The Biochemical Journal*. 1927. Vol. 21. № 3. P. 712–724.
569. Lanska D.J. Chapter 30 Historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: The water-soluble B vitamins". *History of Neurology. Handbook of Clinical Neurology*. 2009. Vol. 95. P. 445–476.
570. Wills L. Nutrition Classics. *British Medical Journal*. 1978. Vol. 1. P. 1059–1064.
571. Butler P., Kräutler B. Biological Organometallic Chemistry of B12. *Bioorganometallic Chemistry. Topics in Organometallic Chemistry*. 2006. Vol. 17. P. 1–55.
572. Dodson G. Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin, 12 May 1910 - 29 July 1994. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*. 2002. Vol. 48. P. 181–219.
573. Aguilar F., Charrondiere U.R., Dusemund B., Galtier P., Gilbert J., Gott D.M., et al. Benfotiamine, thiamine monophosphate chloride and thiamine pyrophosphate chloride, as sources of vitamin B1 added for nutritional purposes to food supplements: Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA J* .2008. Vol. 864. P. 1-31.

574. Alvarez, O. M., Gilbreath, R. L. Thiamine influence on collagen during the granulation of skin wounds. *Journal of Surgical Research*. 1982. Vol. 32. № 1. P. 24–31.
575. Lonsdale D. (September 2004). Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a little known therapeutic agent". *Medical Science Monitor*. 2004. Vol. 10. № 9. P. 199–203.
576. Hoey L., McNulty H., Strain J.J. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009. Vol. 89. № 6. P. 1960–1980.
577. Merrill A.H., McCormick D.B. Riboflavin. In BP Marriott, DF Birt, VA Stallings, AA Yates (eds.). *Present Knowledge in Nutrition, Eleventh Edition*. London, United Kingdom: Academic Press (Elsevier). 2020. P. 189–208.
578. Thakur K., Tomar S.K., Singh A.K., Mandal S., Arora S. (November). Riboflavin and health: A review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017. Vol. 57. № 17. P. 3650–3660.
579. Cali E., Dominik N., Manole A., Houlden H. Riboflavin transporter deficiency. *GeneReviews* (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et Al., Editors). University of Washington, Seattle. 2021.
580. Stipanuk M.H., Caudill M.A. *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition*. E-Book. Elsevier Health Sciences. Vitamin B3... potentially includes three different molecular forms: nicotinic acid, niacinamide, and nicotinamide riboside. 2013. 541 p.
581. Surjana D., Damian D.L. Nicotinamide in dermatology and photoprotection. *Skinmed*. 2011. Vol. 9. № 6. P. 360-365.
582. Rolfe H.M. A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. *J Cosmet Dermatol*. 2014. Vol. 13. № 4. P. 324-328.
583. Chen A.C., Damian D.L. Nicotinamide and the skin. *Australas J Dermatol*. 2014. Vol. 55. № 3. P. 169-175.
584. Oblong J.E, Bissett DL, Ritter JL, Kurtz KK, Schnicker MS. Effect of Niacinamide on Collagen Synthesis and Markers of Keratinocyte Differentiation. 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, New Orleans. 2002.
585. Draelos Z.D., Matsubara A., Smiles K. The effect of 2% niacinamide on facial sebum production. *J Cosmet Laser Ther*. 2006. Vol. 8. P. 96-101.
586. Nazarali S., Kuzel P. Vitamin B Derivative (Nicotinamide) Appears to Reduce Skin Cancer Risk. *Skin Therapy Lett*. 2017. Vol. 22. № 5. P.1-4.
587. Forbat E., Al-Niaimi F., Ali F.R. Use of nicotinamide in dermatology. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research*. 2017. Vol. 42. P. 137-144.

588. Kolbach D.N., Remme J.J., Bos W.H., et al. Bullous pemphigoid successfully controlled by tetracycline and nicotinamide. *British Journal of Dermatology*. 1995. Vol. 133. P. 88-90.
589. Stiller E.T., Harris S.A., Finkelstein J., Keresztesy J.C., Folkers K. Pantothenic acid. VIII. The total synthesis of pure pantothenic acid. *J Am Chem Soc*. 1940. Vol. 62. P. 1785–1790.
590. Webb M.E., Smith A.G., Abell C. Biosynthesis of pantothenate. *Nat Prod Rep* 2004. Vol. 21. P. 695-721.
591. Khomich T.I. Pantethine and the biosynthetic regulation of the coenzyme of acetylation. *Eksp Med (Riga)*. 1991. Vol. 27. P. 112-118.
592. Williams R.J., Lyman C.M., Goodyear G.H., Truesdail J.H., Holaday D. Pantothenic acid, a growth determinant of universal biological occurrence. *J Am Chem Soc* 1933. Vol. 55. P. 2912–2927.
593. Miller J.W., Rucker R.B. Pantothenic acid. In: Erdman J.W.J., Macdonald I.A., Zeisel S.H., eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed: John Wiley and Sons, Inc.; 2012. P. 375-390.
594. Bachmann T., Rychlik M. Synthesis of [$^{13}\text{C}_3$]-B6 Vitamers Labelled at Three Consecutive Positions Starting from [$^{13}\text{C}_3$]-Propionic Acid. *Molecules*. 2018. Vol. 23. № 9.
595. Inubushi T., Takasawa T., Tuboi Y., et al. Changes of glucose metabolism and skin-collagen neogenesis in vitamin B6 deficiency. *Journal of Biofactors*. 2005. Vol. 23. P. 59-67.
596. Brown M.J., Ameer M.A., Beier K. Vitamin B6 deficiency (pyridoxine). *Statpearls Internet*. Treasure Island, FL: Statpearls Publishing; 2019.
597. Da Silva V.R., Gregory III J.F. Vitamin B6. In BP Marriott, DF Birt, VA Stallings, AA Yates (eds.). *Present Knowledge in Nutrition, Eleventh Edition*. London, United Kingdom: Academic Press (Elsevier). 2020. P. 225–238.
598. Mock D.M. Biotin: From Nutrition to Therapeutics. *J Nutr*. 2017. Vol. 147. № 8. P. 1487-1492.
599. Waldrop G.L., Holden H.M., St Maurice M. The Enzymes of Biotin dependent CO_2 Metabolism: What Structures Reveal about Their Reaction Mechanisms. *Protein Science*. 2012. Vol. 21. № 11. P.1597–1619.
600. Shari R. L. Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018. Vol. 78. № 6. P. 1236-1238.
601. Ogawa Y., Kinoshita M., Sato T., Shimada S., Kawamura T. Biotin Is Required for the Zinc Homeostasis in the Skin. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. № 4.
602. Trüeb R.M., Serum Biotin Levels in Women Complaining of Hair Loss. *Int J Trichology*. 2016. Vol. 8. № 2. P.73-77.

603. Synthesis of a Compound Identical with the L. Casei Factor Isolated from Liver". *Science*. 1945. Vol. 102. № 2644. P. 227–228.
604. Mitchell H.K., Snell E.E., Williams R.J. The concentration of "folic acid". *J Am Chem Soc*. 1941. Vol. 63. № 8. 2284 p.
605. Paul C. Folic acid in pregnancy. *BJOG*. 2016. Vol. 123. № 3. 392 p.
- Angier R.B., Boothe J.H., Hutchings B.L., Mowat J.H., Semb J., Stokstad E.L., et al.
606. Shulpekova Y., Nechaev V., Kardasheva S., et al. The concept of folic acid in health and disease. *Journal of Molecules*. 2021. Vol. 26. 3731 p.
607. Banerjee R., Ragsdale S.W. The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. *Annual Review of Biochemistry*. 2003. Vol. 72. P. 209–247.
608. Obeid R., Fedosov S.N., Nexo E. "Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency". *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015. Vol. 59. № 7. P. 1364–1372.
609. Brescoll J., Daveluy S. A review of vitamin B12 in dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2015. Vol. 16. P. 27-33.
610. Volkov I., Rudoy I., Freud T., et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med*. 2009. Vol. 22. P. 9-16.
611. Stabler S.P. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368. P. 149-160.
612. Paul C., Brady D.M. "Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements with Potential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms". *Integr Med (Encinitas)*. 2017. Vol. 16. № 1. P. 42–49.
613. Cakmak S.K., Gül U., Kiliç C., et al. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009. Vol. 23. P. 300-303.
614. Bilwani F., Adil S.N., Sheikh U., et al.. Anaphylactic reaction after intramuscular injection of cyanocobalamin (vitamin B12): a case report. *J Pak Med Assoc*. 2005. Vol. 55. P. 217-219.
615. Діденко О.В. Сутність, зміст і структура поняття «професійна надійність фахівця»// Збірник наукових праць Національної академії Державної прикордонної служби України. Серія: Педагогічні науки. 2015. № 1. С. 90-101. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/znpnadrcpn_2015_1_10.
616. Максименко С.Д. Психологія підприємницької діяльності// Філософська і соціологічна думка. 1993. № 5. С. 23.
617. Котик І.О. Психосемантичне дослідження уявлень студентів ВНЗ про особистісну надійність людини// Проблеми сучасної психології. 2013. Вип. 22. С. 286-302. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Pspl_2013_22_26.]

618. Олексенко Р.І., Молодиченко В.В. Концептуальні пріоритети формування сучасної людини економічної// Гуманітарний вісник Запорізької державної інженерної академії. 2017. Вип. 70. С. 164-175.
619. Осадчук О.Л. (2008) Системный поход к исследованию профессиональной надёжности педагога. - Режим доступа: http://vernadsky.tstu.ru/pdf/2008/04g/07g_14.pdf
620. Балл Г.О. Особистісна надійність у гуманістичному тлумаченні: психологічні, етичні та педагогічні аспекти// Професійна освіта: педагогіка і психологія: Польсько-український щорічник, IV. Київ; Ченстохова, 2003. С. 461–474.
621. Лантух І.В. Психологічна структура надійності особистості в підприємницькій діяльності: монографія. Харків: ФОП Панов А.М., 2019. 474с.
622. Кононець М.О. Взаємозв'язок загальнопрофесійних, професійно-етичних і психологічних складових у структурі професійної діяльності підприємця// Вісник Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут». Філософія. Психологія. Педагогіка. 2012. № 3. С. 78-85. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKPI_fpp_2012_3_14.
623. Петренко Т.В., Зеленюк В.В. Морально-етичні аспекти формування підприємця європейського рівня// Проблемы формирования новой экономики XXI века: материалы Международной научно-практической конференции (23-24 декабря 2010). [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://www.confcontact.com/20101224/3_petrenko.php (дата звернення 10.04.2018).
624. Економічна соціалізація молоді: соціально-психологічний аспект /Заг. ред. В.В. Москаленко. Київ, 2008. 250 с.
625. Старинська Н.В. Особливості самоактуалізації майбутніх психологів у процесі професійної підготовки. Київ: «Інтерсервіс», 2015. 178 с.
626. Корнешук В.В. Теорія і практика формування професійної надійності майбутніх спеціалістів соціальної сфери діяльності: дис. ... д-ра. пед. наук, спец.: 13.00.04. Одеса: Південноукраїнський нац. пед. ун-т ім. К.Д.Ушинського, 2010. 360 с.
627. Кісіль З.Р. Психологічна надійність професіонала як фактор протидії деформації// Університетські наукові записки. 2007. № 4 (24). С. 551-556.
628. Ажажа М.А. Соціально-психологічний портрет майбутнього менеджера соціальної служби// Гуманітарний вісник Запорізької державної академії. 2010. Вип. 42. С. 236-246.

629. Кобець О.В., Лантух І.В. Психологічні особливості формування професійної надійності та професіоналізму суб'єктів підприємницької діяльності// Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна: зб. наук. праць. Вип. 66. Серія «Психологія». Харків: Вид-во ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2019. С. 67-74.
630. Криволапчук В.А. Концептуальные подходы к разработке программы формирования профессиональной психологической надёжности сотрудников криминальной милиции МВД Украины// Психопедагогика в правоохранительных органах. 2013. № 3 (54). С. 63-67.
631. Василець Н.М. Довіра як підґрунтя толерантності у психолого-педагогічний взаємодії// Науковий вісник Львівського державного університету внутрішніх справ. Серія психологія. 2012. № 1. С. 114-121.
632. Карамушка Л., Креденцер О., Филь Е. Психологические особенности подготовки предпринимателей к эффективной предпринимательской деятельности в новых социально-экономических условиях в Украине// Актуальные проблемы психологии, бизнеса и социальной сферы общества: теория и практика: сб. международных научных трудов. Рига, 2007. Т. 4. С. 140–171.
633. Панчук М.Т. Ціннісні орієнтації як системоутворюючий фактор соціально активної позиції майбутнього фахівця// Проблеми сучасної психології. 2017. Вип. 21. С. 542-551.
634. Турчин Л. Сутність поняття «довіра» як економічної категорії// Ефективна економіка. 2012. - Режим доступу до сайту: <http://www.economy.nayka.com.ua/index.php?operation=1&iid=1173>
635. Малєєв Д.В. Психологічні чинники розвитку професійної надійності працівників підрозділів превентивної діяльності Національної поліції України: дис. ... канд. псих. наук: 19.00.06/Харківський національний ун-т внутрішніх справ. Харків: Харк. нац. ун-т внутр. справ, 2016. 334 с.
636. Проект Закону про Стратегію впровадження моделі збалансованого розвитку України до 2030 року №9015-1 від 20.08.2018. http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=64515.
637. Вагонова О.Г., Горпинич О.В., Шаповал В.А. Бізнес-освіта як чинник імплементації економіки знань// Економічний вісник Національного гірничого університету. 2017. № 3. С. 142-154.
638. Креденцер О.В. Психологічні умови підготовки підприємців до професійної діяльності у сфері бізнесу. Київ, 2009. 280 с.
639. Технології роботи організаційних психологів: Навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. та слухачів ін-тів післядиплом. освіти/ За наук. ред. Л.М. Карамушки. Київ: Фірма «ІНКОС», 2005. 366 с.

640. Управління сталим розвитком в умовах глобальних викликів: методологія та практика: монографія /за заг. ред. проф. І.М. Писеревського; Харків. нац. ун-т міськ. госп-ва ім. О.М. Бекетова. Харків: «Друкарня Мадрид», 2017. 334 с.
641. Maslow A.H. Self-actualizing and Beyond. Challenges of Humanistic Psychology/ Ed. J.E.T. Bugental. New York: McGraw Hill, 1967. P. 279-286.
642. Адізес І.К. Управління змінами для досягнення найліпшого результату в бізнесі й повсякденному житті: англ. пер. Т. Семигіна. Київ: BookChef, 2018. 400 с.
643. Волошина О.О., Бруєв Д.Д. Еволюція наукових поглядів на сутність та функції підприємництва// Научный вестник Донбасской государственной машиностроительной академии. 2017. № 2. С. 142-147.
644. 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.
645. Boiko T. et al. Theoretical foundations of engineering. Tasks and problems. Vol. 3. International Science Group. 2021. 485 p.
646. Wójcik W. et al. Biomass as Raw Material for the Production of Biofuels and Chemicals. Routledge, 2021. 240 p.
647. Hnes L., Kunytskyi S., Medvid. S. Theoretical aspects of modern engineering. International Science Group. 2020. 356 p.
648. Wójcik W. et al. Mechatronic Systems I. Applications in Transport, Logistics, Diagnostics and Control. Taylor & Francis Group. London, New York, 2021. 306 p.
649. Березюк О.В., Березюк Л.Л. Побудова моделей залежності концентрацій сапрофітних бактерій у ґрунті від відстані до полігону захоронення твердих побутових відходів // Вісник ВПІ. 2017. № 1. С. 36-39.
650. Березюк О.В. Регресійний аналіз концентрації нафтопродуктів в ґрунтах полігонів твердих побутових відходів // Наукові праці ВНТУ. 2022. № 3. 6 с.
651. Березюк О.В., Березюк Л.Л. Возможность использования удобрений, полученных компостированием твердых бытовых отходов // Стратегия научно-технологического развития сельского хозяйства и природопользования: взгляд в будущее: сборн. матер. межд. науч.-практ. конф., 15-16 фев. 2017 г. С. 16-19.
652. Березюк О.В. Моделирование состава биогаза при анаэробном разложении твердых бытовых отходов // Автоматизированные технологии и производства. 2015. № 4 (10). С. 44-47.
653. Березюк О.В., Краєвський В.О. Світові тенденції збільшення кількості біогазових установок на полігонах твердих побутових відходів // Наукові праці Вінницького національного технічного університету. 2021. № 1. 5 с.

654. Березюк О.В. Моделювання поширеності способів утилізації звалищного газу для розробки обладнання та стратегії поводження з твердими побутовими відходами // Вісник ВПІ. 2014. № 5. С. 65-68.
655. Березюк О.В. Моделювання ефективності видобування звалищного газу для розробки обладнання та стратегії поводження з твердими побутовими відходами // Вісник Вінницького політехнічного інституту. 2013. № 6. С. 21-24.
656. Березюк О.В. Виявлення параметрів впливу на питомий об'єм видобування звалищного газу // Вісник ВПІ. 2012. № 3. С. 20-23.
657. Березюк О.В., Лемешев М.С. Удосконалення математичної моделі ефективності видобування звалищного газу // Вентиляція, освітлення та теплогазопостачання. 2023. Вип. 44. С. 10-16.
658. Орлова Т.А. Экологическая оценка земельных участков, занятых объектами обращения с отходами // Містобудування та територіальне планування: науково-технічний збірник. 2006. Вип. 25. С. 167-181.
659. Березюк О.В., Краєвський В.О., Березюк Л.Л. Динаміка поширеності методів поводження з твердими побутовими відходами в ЄС // Вісник ВПІ. 2020. № 1. С. 104-109.
660. Рижий В.К., Римар Т.І., Тимофєєв І.Л. Утилізація твердих побутових відходів на наявних комунальних ТЕЦ // Вісник НУЛП. 2011. № 712. С. 17-22.
661. Березюк О.В. Моделювання питомих енерговитрат очищення ґрунтів полігонів твердих побутових відходів від забруднення важкими металами // Комунальне господарство міст. 2015. № 1 (120). С. 240-242.
662. Березюк О.В. Удосконалення математичної моделі концентрацій забруднювальних речовин у фільтраті полігонів твердих побутових відходів // Вісник Вінницького політехнічного інституту. 2016. № 4. С. 28-31.
663. Березюк О.В. Визначення енерговитрат на очищення ґрунтів навколо полігонів твердих побутових відходів від забруднення важкими металами // Еколого-енергетичні проблеми сучасності: збірник наук. праць всеукр. наук.-техн. конф. молод. уч. та студ. 14 квітня 2017 р. Одеса: ОНАХТ, 2017. С. 13-15.
664. Березюк О.В. Удосконалення математичної моделі питомих енерговитрат очищення ґрунтів полігонів твердих побутових відходів від забруднення важкими металами // Екологічна безпека як основа сталого розвитку суспільства. Європейський досвід і перспективи: Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції. Львів: ЛДУ БЖД, 2015. С. 185-187.
665. Гигиеническая оценка загрязнения атмосферы выбросами мусоросжигательного производства и предложения по ее оздоровлению // Информационное письмо РЦНМИ. К.: Укрмединформ, 1992. Вип. 4. 2 с.

666. 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.
667. Березюк О.В. Визначення параметрів впливу на шляхи поведінки з твердими побутовими відходами // Сучасні технології, матеріали і конструкції у будівництві. 2011. № 2(10). С. 64-66.
668. Березюк О.В., Лемешев М.С. Динаміка поширеності методів спалювання твердих побутових відходів в Україні // Вісник ВПІ. 2022. № 1. С. 6-10.
669. Березюк О.В. Експериментальне дослідження процесів зневоднення твердих побутових відходів шнековим пресом // Вісник ВПІ. 2018. № 5. С. 18-24.
670. Bereziuk O.V. et al. Means for measuring relative humidity of municipal solid wastes based on the microcontroller Arduino UNO R3 // Proc. SPIE. 2018. Vol. 10808, No. 108083G.
671. Березюк О.В. Комп'ютерна програма "Керуюча програма вологоміра твердих побутових відходів на базі мікроконтролерної плати Arduino UNO R3" // Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 85655. К.: Мінекономрозвитку і торгівлі України. Дата реєстрації: 12.02.2019.
672. 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.
673. 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.
674. Березюк О.В. Перспективи енергозбереження за рахунок спалювання попередньо зневоднених ТПВ // Матеріали І науково-технічної конференції підрозділів ВНТУ, Вінниця, 10-12 березня 2021 р. 2021. 5 с.
675. Березюк О.В. Гідропривід зневоднення та ущільнення твердих побутових відходів у сміттєвозі. Патент України № 109036 У, МПК(2016.01) В65F 3/00. u201601154; Заявл. 11.02.2016. Одерж. 10.08.2016, Бюл. № 15.
676. Березюк О.В., Лемешев М.С. Підвищення ефективності пресування твердих побутових відходів за рахунок видалення вологи // Тези доп. XVIII міжнар. наук.-практ. конф., 12-14 травня 2010 р. Харків, НТУ «ХПІ». С. 209.
677. Березюк О.В. Експериментальне визначення компресійної характеристики твердих побутових відходів у сміттєвозі з урахуванням їхньої відносної вологості // Наукові праці ВНТУ. 2019. № 4. 7 с.
678. Shin D., Choi S. The Combustion of Simulated Waste Particles in a Fixed Bed // Combustion and Flame. 2000. Vol. 121. P. 167-180.

679. Березюк О.В. Формування вимог до вологості твердих побутових відходів під час завантаження у сміттевоз // Матеріали XLVIII науково-технічної конференції підрозділів ВНТУ, Вінниця, 13-15 березня 2019 р. 2019. 5 с.
680. Березюк О.В., Лемешев М.С. Поширеність спалювання твердих побутових відходів з утилізацією енергії // Сучасні технології, матеріали і конструкції у будівництві. 2017.(№ 2(23)). С. 128-132.
681. Рахункова палата. Звіт про результати аудиту впровадження системи поводження з побутовими відходами та ефективності використання коштів державного бюджету у цій сфері. URL: http://rp.gov.ua/upload-files/Activity/Collegium/2017/22-1_2017/Zvit_22-1_2017.pdf
682. Березюк О.В. Динаміка питомої кількості твердих побутових відходів, що спалюються в країнах ЄС // Перспективні досягнення сучасних вчених: матеріали наукового симпозіуму, 19-20 верес. 2017 р. Одеса: SWorld, 2017. 5 с.
683. Березюк О.В., Лемешев М.С. Регресія кількості сміттєспалювальних заводів // Сборник научных трудов SWorld. 2015. Выпуск 1 (38). Т. 2. С. 63-66.
684. Прокопів М.М. та ін. Захворюваність населення м. Києва на церебральні інсульти // Theoretical and Practical Foundations of Social Process Management: 23-th Intern. scien. and prac. conf., 29-30 June 2020, San Francisco, 2020. С. 262-267.
685. Березюк О.В. та ін. Залежність показників захворюваності населення працездатного віку на церебральний інсульт від продуктивності сміттєспалювального заводу // Наукові праці ВНТУ. 2021. № 4. 6 с.
686. 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.
687. Звіт з оцінки впливу на довкілля планової діяльності за проектом «Технічне переоснащення СП «Завод Енергія» № 20191164781. К., 2019. 330 с.
688. 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.
689. 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.
690. 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.

691. 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.
692. Березюк О.В., Васенко Т.Б., Горбатюк С.М., Климчук І.М. Залежність захворюваності дорослого населення на транзиторні ішемічні атаки від продуктивності сміттєспалювального заводу // Наукові праці ВНТУ. 2023. № 2. 6 с.
693. Березюк О.В., Горбатюк С.М., Гудзевич Л.С., Шевчук Т.І. Залежність загальної захворюваності населення на алергічний риніт від продуктивності сміттєспалювального заводу // Наукові праці ВНТУ. 2023. № 3. 6 с.
694. Ісаєнко О. Ю. Збереження протимікробної активності метаболітичних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* та *Saccharomyces boulardii*. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2020. Т. 30, № 4. С. 343–358. <https://doi.org/10.15407/cryo30.04.343>.
695. Протимікробна активність структурно–метаболітичних комплексів *L. rhamnosus* GG та *S. boulardii* щодо *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 / Ісаєнко О. Ю., Коцар О. В., Рижкова Т. М., Бабич Є. М. *Zaporozhye medical journal*. 2020. Т. 22, № 4. С. 540–546. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208396>.
696. Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria / Isayenko O., Knysh O., Kotsar O., Ryzhkova T., Dyukareva G. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10, № 2. P. 246–251. doi: 10.15421/021937.
697. Simultaneous and sequential influence of metabolite complexes of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* and antibiotics against poly-resistant Gram-negative bacteria / Isayenko O. Y., Knysh O. V., Kotsar O. V., Ryzhkova T. N., Dyukareva G. I. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol. 11, № 1. P. 139–145. <https://doi.org/10.15421/022021>.
698. Дослідження впливу поживних субстратів, які містять біологічно активні речовини бактерій, на окремі ознаки та фактори патогенності мікроорганізмів / Ісаєнко О., Бабич Є., Коляда Т. І., Рижкова Т.М., Білозерський В.І. *Health & Education*. 2023. № 3. С. 17–24. <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.3>
699. Граничная Н. В., Зайцева Е. А. Бондарь В. Ю. Фенотипическая характеристика биологических свойств коагулазонегативных стафилококков, выделенных в кардиохирургическом стационаре. *Альманах клинической медицины*. 2017. Т. 45, № 2. С. 127–132. <https://microbius.ru/library/161>

700. Жданова О. С. Антибиотикорезистентность штаммов *Pseudomonas aeruginosa* с разной способностью к синтезу пиоцианина. Альманах клинической медицины. 2013. № 28. С. 13–17. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2013-28-13-17>
701. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология / Лазарева А. В. и др. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. Т. 17, № 3. С. 180–185. <https://smac-journal.ru/publication/2015/3/smac-2015-t17-n3-p170/smac-2015-t17-n3-p170.pdf>
702. Сучасний стан проблеми антибіотикочутливості та антибіотикорезистентності *Pseudomonas aeruginosa* / Сухов Ю. О. и др. Актуальная инфектология. 2018. Т. 6, № 5. С. 292–299. <https://cyberleninka.ru/article/n/suchasniy-stan-problemi-antibiotikochutlivosti-ta-antibiotikorezistentnosti-pseudomonas-aeruginosa>
703. Detection of drug resistant organisms from natural water bodies / Mudaliar N. et al. Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences. 2019. Vol. 5, № 2. P. 949. doi: 10.26479/2019.0502.71