



MEDICINE, PSYCHOLOGY AND PHARMACY: INNOVATIVE TECHNOLOGIES, INTERDISCIPLINARY SOLUTIONS, MODERN REALITIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT PROSPECTS

Collective monograph

ISBN 979-8-90214-590-5

DOI 10.46299/ISG.2026.MONO.MED.1

BOSTON(USA)-2026

ISBN – 979-8-90214-590-5

DOI – 10.46299/ISG.2026.MONO.MED.1

*Medicine, psychology and pharmacy:
innovative technologies, interdisciplinary
solutions, modern realities of diagnostics
and treatment prospects*

Collective monograph

Boston 2026

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN – 979-8-90214-590-5

DOI – 10.46299/ISG.2026.MONO.MED.1

Authors – Andrushchak I., Hlazkov E., Ruban E. Tashchuk V., Malinevska-Biliichuk O., Amelina T., Hinhuliak O., Al Salama M.V., Дейніченко О., Онопченко С., Ганжий І., Гайдай Н., Земляна Н., Пучков В., Сюсюка В., Богуславська Н., Рослік О., Колокот Н., Сюсюка В., Сергієнко М., Деміденко О., Павлюченко М., Кириченко М., Fedorova O., Mylyanuch A., Levchuk R., Цісак А., Sprynska Z., Коренев А., Ліганенко І., Мазоха І., Романів Л., Пішак О., Капустник В.

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 © 2026 by the International Science Group(isg-konf.com) and authors.

Illustrations © 2026 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, psychology and pharmacy: innovative technologies, interdisciplinary solutions, modern realities of diagnostics and treatment prospects: collective monograph / Andrushchak I. – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2026. 287 p. Available at : DOI – 10.46299/ISG.2026.MONO.MED.1

TABLE OF CONTENTS

1.	MEDICINE	
1.1	<p>Andrushchak I.¹</p> <p>DEVELOPMENT OF METHODS FOR RESEARCHING NEURAL NETWORK MODELS OF CYBERPHYSICAL BIOSENSOR SYSTEMS OF MEDICAL-BIOLOGICAL PROCESSES</p> <p>¹ Lutsk National Technical University</p>	6
1.2	<p>Hlazkov E.¹, Ruban E.¹</p> <p>PATHOGENETIC MECHANISMS OF ACTION OF METAL-COMPLEX AZO DYES</p> <p>¹ Department of Pathological physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine</p>	35
1.3	<p>Tashchuk V.¹, Malinevska-Biliichuk O.¹, Amelina T.¹, Hinhuliak O.¹, Mohammed Vasek Al Salama¹</p> <p>DIGITAL TRANSFORMATION OF ECG: FUNCTIONAL AND BIOCHEMICAL MARKERS OF MYOCARDIAL ISCHEMIA</p> <p>¹ Department of internal medicine, physical rehabilitation and sport medicine Bukovinian State Medical University</p>	81
1.4	<p>Дейніченко О.^{1,2}, Онопченко С.¹, Ганжий І.¹, Гайдай Н.¹, Земляна Н.¹</p> <p>ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СИСТЕМИ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ</p> <p>¹ Кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет</p> <p>² Університетська клініка Запорізького державного медичного університету Запоріжжя, Україна</p>	92
1.5	<p>Пучков В.^{1,2}, Сюсюка В.¹, Богуславська Н.^{1,2}, Рослік О.¹, Колокот Н.¹</p> <p>АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА: МІЖНАРОДНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ПРАКТИЧНІ КРОКИ</p> <p>¹ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет</p> <p>² Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина», Запорізької обласної ради, Запоріжжя, Україна</p>	104

1.6	Сюсюка В. ¹ , Сергієнко М. ¹ , Деміденко О. ¹ , Павлюченко М. ¹ , Кириченко М. ¹ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА КОНЦЕПЦІЯ МЕНЕДЖМЕНТУ МЕНОПАУЗАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ В ГРУПАХ РИЗИКУ ¹ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна	114
2. PHARMACY		
2.1	Fedorova O. ¹ , Mylyanych A. ¹ , Levchuk R. ¹ CALBUCID: AN INNOVATIVE BIOFERMENTED INGREDIENT FOR COSMETOLOGY AND PHARMACEUTICALS ¹ Institute of Chemistry and Chemical Technologies, Lviv Polytechnic National University	122
2.2	Цісак А. ¹ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА РОЗРОБКА ФІТОЗАСОБУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ АКНЕ ¹ Одеський національний університет імені І.І. Мечникова/Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Одеса, Україна.	136
3. PSYCHOLOGY		
3.1	Sprynska Z. ¹ ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОСОБИСТОСТІ ¹ Department of Psychology, Ivan Franko State Pedagogical University of Drohobych	152
3.2	Коренев А. ¹ , Ліганенко І. ¹ , Мазоха І. ² МОТИВАЦІЙНІ ЧИННИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ДЕРЖАВНИХ СЛУЖБОВЦІВ В УМОВАХ РЕФОРМУВАННЯ ПУБЛІЧНОГО УПРАВЛІННЯ ¹ Кафедра економіки та менеджменту, ПрАТ «ВНЗ «МАУП» ² Кафедра суспільно-наукових дисциплін, ПрАТ «ВНЗ «МАУП»	186
4. PUBLIC HEALTH		
4.1	Романів Л. ¹ , Пішак О. ¹ ВИВЧЕННЯ ПИТАНЬ ЩОДО НАДАННЯ ДОМЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ ¹ Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича	203

5.	THERAPY AND REHABILITATION	
5.1	Капустник В. ¹ КАРДІОПУЛЬМОНАЛЬНИЙ КОНТИНУУМ: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХОЗЛ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ¹ кафедра внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету	226
5.1.1	ВСТУП ТА АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ	226
5.1.2	ЕПІДЕМІОЛОГІЯ КОМОРБІДНОСТІ ХОЗЛ ТА ІХС	227
5.1.3	СПІЛЬНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ	229
5.1.4	ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ КОМОРБІДНОСТІ	231
5.1.5	МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ КОМОРБІДНОСТІ	235
5.1.6	КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ	238
5.1.7	СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ	242
5.1.7.1	ФУНКЦІОНАЛЬНІ МЕТОДИ	242
5.1.7.2	ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ	243
5.1.7.3	ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА	243
5.1.8	ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМОРБІДНІСТЮ ХОЗЛ ТА ІХС	244
5.1.9	СЕРЦЕВО-СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ХОЗЛ	248
5.1.10	ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ХОЗЛ НА СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК	250
5.1.11	БІОМАРКЕРИ КОМОРБІДНОСТІ ХОЗЛ ТА ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ	253
5.1.12	МЕТААНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	256
5.1.13	АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ	259
5.1.14	КЛІНІЧНІ ПРИКЛАДИ КОМОРБІДНОСТІ ХОЗЛ ТА ІХС	261
5.1.15	ПЕРСПЕКТИВИ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ	262
5.1.16	ВИСНОВКИ	263
	REFERENCES	265

SECTION 1. MEDICINE

DOI: 10.46299/ISG.2026.MONO.MED.1.1.1

1.1 Development of methods for researching neural network models of cyberphysical biosensor systems of medical-biological processes

One of the promising areas of development of cyber-physical systems of biomedical processes is the use of neural networks, which have great potential and wide application possibilities in the studied systems. In a direct propagation neural network, signals propagate in one direction with the possibility of obtaining the result of processing on the output neurons.

In recent years, recurrent neural networks have become increasingly popular, which belong to artificial neural networks, in which connections between nodes form a time-oriented graph. Due to this property, the internal state of the network allows it to exhibit dynamic behavior in time.

The main advantage of using neural networks in the design of cyber-physical systems to achieve significant acceleration of information processing is the use of parallel processing of information by a large number of neurons. Another important feature of neural networks is the ability to learn, generalize, classify and cluster analyze information of cyber-physical systems.

Recently, research in the field of artificial neural networks has been one of the priorities in science and technology. The applications of neural networks are related to diagnostics [1, 3, 4], pattern recognition [6, 8], signal processing [9], and are of great importance for solving many applied problems. The importance of methods by which expert cyber-physical systems produce results at the user's request is noted, and their classification is also carried out. To solve the most complex problems (such as modeling and processing of handwritten text, speech, and language), it is advisable to use recurrent neural networks [10]. In order to study a wide range of problems of stability analysis, synchronization, and convergence assessment, recurrent neural network models based on systems of differential equations with time delays are used. It should be noted that such continuously or discretely distributed delays caused by the

time spent on computations at previous nodes are found in various neural networks. Examples include Hopfield neural networks, cellular neural networks, and bidirectional neural networks with associative memory. In this case, delays can affect the course of oscillations, instability, and performance of the network.

Using models based on differential equations with delay, it is possible to study the dynamic characteristics of recurrent neural networks with time delays [11].

Exponential stability is often used to study many systems, since it is described by clear indicators of the decay rate of the exponential estimate. A number of methods are used to obtain such estimates. Among them, it is appropriate to note indirect [13] and direct methods, which are based on the construction of the Lyapunov functional and the evaluation of its general derivative. The exponential estimate can be found as a solution to the difference-differential inequality with respect to the Lyapunov functional [14]. On the other hand, in [15] for a linear non-stationary system, a method was developed that is based on obtaining the difference inequality for the Lyapunov functional. The latter method is more complicated in terms of constructing the inequality for the Lyapunov functional, but offers a simpler solution to this inequality. In turn, the decay rate can be calculated as the result of numerically solving a nonlinear algebraic equation.

According to the work [16], a recurrent neural network was considered, which is described by a system of differential equations with discrete delay:

$$\dot{x}(t) = -Ax(t) + \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m(t))), \quad (1.1)$$

where $x(t) \in R^n$ – state vector; $A = \text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ – diagonal matrix with positive elements $a_i > 0$; $W_m = (w_{ij}^m)_{n \times n}$, $m = \overline{1, r_{RNN}}$ – weight matrices; $x(t)$ denotes neuron activation functions that are monotonically bounded, non-decreasing, $g_j(0) = 0$ and the conditions are met:

$$0 \leq \frac{g_j(\xi_1) - g_j(\xi_2)}{\xi_1 - \xi_2} \leq l_j, \quad (1.2)$$

where $\xi_1, \xi_2 \in R$, $\xi_1 \neq \xi_2$, $j = 1, 2, \dots, n$.

In the formula (1.2) l_j are constants that describe Lipschitz-type conditions on the activation function of neurons g_j .

Limited features $\tau_m(t)$ are discrete delays of the system, and $0 \leq \tau_m(t) \leq \tau_M$, $\tau_m(t) \leq \tau_D(t) < 1$, $m = \overline{1, r_{RNN}}$.

The initial conditions of system (1.1) have the form:

$$x_i(s) = \phi_i(s), \quad s \in [-\tau_M, 0]. \quad (1.3)$$

In the formula (1.3) $\phi_i(s)$ are continuous real-valued functions with $s \in [-\tau_M, 0]$.

As shown in [17], under assumption (1.2) the solution of the system exists for all $t \geq 0$ and is unique.

To develop a method for constructing an estimate of exponential decay for solutions of systems of differential equations used as models of recurrent neural networks. Such an estimate can be used to select the parameters of the neural network that would ensure its optimal convergence to the steady state.

According to the work [18], the following notations are used: $|\phi(\bullet)|_\tau = \sup_{\theta \in [-\tau, 0], i=1, n} |\phi_i(\theta)|$ – norm of a vector function, where the functions $\phi \in C^1[-\tau, 0]$ are continuously differentiable on $[-\tau, 0]$;

- $\|M\|$ – arbitrary matrix norm for a matrix $M \in \mathbb{R}^{n \times n}$;
- $\|x\|$ – Euclidean norm for a vector $x \in \mathbb{R}^n$;
- $\lambda_{\max}(\bullet)$ – maximum eigenvalue of a matrix;
- $\tau_{\max} = \max\{\tau_1, \dots, \tau_r\}$.

The main idea of the Kertész method for exponential evaluation of solutions (1.1) is to construct a difference inequality for the quadratic Lyapunov function $v(\phi) \in C^1[-\tau, 0]$ in the form of:

$$v(t) \leq d v(t - 2\tau), \quad t \geq 2\tau, \text{ for some constant } d \in (0, 1).$$

The starting point is the inequality for the derivative of the Lyapunov functional in the form $\dot{v}(t) \leq -\mu \|x(t)\|^2$ for some $\mu > 0$.

To obtain an exponential estimate, four main steps must be performed:

1. A lower bound for the solution is constructed $x(t)$, namely the function $M(t)$, which depends on the value of the Lyapunov functional, $v(t)$ such that for an arbitrary sufficiently large t exists $s \in [t - \tau, t]$ such that $\|x(s)\| \geq M(t)$.

2. An upper bound is constructed for $\dot{x}(t)$, namely the function $L(t)$ (depends on the value $v(t - \tau)$), that for an arbitrary sufficiently large t we get $\|\dot{x}(t)\| \leq L(t)$.

3. A lower bound for the solution is constructed $x(t)$, namely the function $M(t)$ (depends on the value of the Lyapunov functional $v(t)$), which for an arbitrary sufficiently large t there is such an interval $I \subset [t - \tau, t]$, who $\|x(s)\| \geq M(t)/2$ for any $s \in I$.

4. A difference inequality is constructed for the quadratic Lyapunov functional $v(\phi)$ using integration on the interval $s \in [t - \tau, t]$ assessments $\dot{v}(t) \leq \mu \|x(t)\|^2$ for some $\mu > 0$.

We consider the Lyapunov functional in the form:

$$v(\phi) = \phi^T(0)\phi(0) + \sum_{m=1}^r \int_{-\tau_m}^0 g^T(\phi(s))V_m(s)g(\phi(s))ds, \quad (1.4)$$

where $V_m(s) \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $s \in [-\tau_m, 0]$ – some positive definite matrix functions.

Let us calculate the derivative of the functional along the solutions of the system (1.1):

$$\begin{aligned} \dot{v}(\phi) = & (-x^T(t)A^T + \sum_{m=1}^r g^T(x(t - \tau_m))W_m^T)x(t) + x^T(t)(-Ax(t) + \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m))) + \\ & + \sum_{m=1}^r (g^T(x(t))V_m(t)g(x(t)) - g^T(x(t - \tau_m))V_m(t - \tau_m)g(x(t - \tau_m))) = \xi^T \Xi \xi, \end{aligned} \quad (1.5)$$

where $\xi = (x(t), g(x(t)), g(x(t - \tau_1)), \dots, g(x(t - \tau_r)))^T$,

$$\Xi = \begin{bmatrix} -2A & \theta & W_1 & W_2 & \dots & W_r \\ \theta & \sum_{m=1}^r V_m(t) & \theta & \theta & \dots & \theta \\ W_1^T & \theta & -V_1(t-\tau_1) & \theta & \dots & \theta \\ W_2^T & \theta & \theta & -V_2(t-\tau_2) & \dots & \theta \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ W_r^T & \theta & \theta & \theta & \dots & -V_r(t-\tau_r) \end{bmatrix},$$

where $\theta \in \mathbb{R}^{n \times n}$ is a matrix with zero elements.

Auxiliary Statement 1.1. According to [19] for arbitrary vectors $y, z \in \mathbb{R}^n$ and matrices $C \in \mathbb{R}^{n \times n}$ we have:

$$2y^T C^T z \leq z^T P^{-1} z + y^T C^T P C y,$$

where P – arbitrary positive definite matrix.

Consider the component $2g^T(x(t-\tau_m))W_m^T x(t)$ in the formula (1.5). For any fixed solution x and fixed t we can apply the auxiliary statement 1.1, where instead of C , y and z let's put $W_m, g(x(t-\tau_m))$ and $x(t)$ respectively. We get:

$$2g^T(x(t-\tau_m))W_m^T x(t) \leq x^T(t)P_m^{-1}x(t) + g^T(x(t-\tau_m))W_m^T P_m W_m g(x(t-\tau_m)),$$

for an arbitrary positive definite matrix P_m .

Applying the upper bound in (1.5), we obtain:

$$\begin{aligned} \dot{\nu} &\leq x^T(t) \left(-2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} \right) x(t) + \sum_{m=1}^r g^T(x(t)) V_m(t) g(x(t)) + \\ &+ \sum_{m=1}^r g^T(x(t-\tau_m)) (W_m^T P_m W_m - V_m(t-\tau_m)) g(x(t-\tau_m)) = \xi^T E_1 \xi, \end{aligned} \tag{1.6}$$

where $\Xi_1 = \begin{bmatrix} -2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} & \theta & \theta & \dots & \theta \\ \theta & V_m(t) & \theta & \dots & \theta \\ \theta & \theta & W_1^T P_1 W_1 - V_1(t-\tau_1) & \dots & \theta \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \theta & \theta & \theta & \dots & W_r^T P_r W_r - V_r(t-\tau_r) \end{bmatrix}.$

Proposition 1.1. Let the system (1.1) be such that there exist positive definite matrices P_1, \dots, P_r , for which the matrix is:

$$\Xi_2 = -2A + \sum_{m=1}^r (P_m^{-1} + \text{diag}(l^2)W_m^T P_m W_m)$$

s negatively definite.

In the last formula $\text{diag}(l^2) = \text{diag}(l_1^2, \dots, l_r^2)$.

Then there is $\mu_1 < 0$ such that $\dot{v}_{(1)} \leq \mu_1 \|x(t)\|^2$.

Proof. Continuing formula (1.6) and using assumption (1.2) for $g(\bullet)$, can be written:

$$\begin{aligned} \dot{v}_{(1)} \leq & x^T(t) \left(-2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} \right) x(t) + \sum_{m=1}^r x^T(t) \text{diag}(l) V_m(t) \text{diag}(l) x(t) + \\ & + \sum_{m=1}^r g^T(x(t - \tau_m)) (W_m^T P_m W_m - V_m(t - \tau_m)) g(x(t - \tau_m)). \end{aligned}$$

Replacing $W_m^T P_m W_m$ на V_m , we get:

$$\dot{v}_{(1)} \leq x^T(t) \left(-2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} + \sum_{m=1}^r \text{diag}(l) W_m^T P_m W_m \text{diag}(l) \right) x(t) \leq \lambda_{\max}(\Xi_2) \|x(t)\|^2 = \mu_1 \|x(t)\|^2.$$

Proposition 1.1 is proved.

In the scalar case, we consider the inequality:

$$\dot{v}_1 \leq \left(-2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} + W_m^2 P_m l^2 \right) x^2(t).$$

The right-hand side of the last inequality has a minimum value if $W_m \neq 0$ and $P_m = 1/|W_m|$, $m = \overline{1, r_{RNN}}$. In this case:

$$\dot{v}_1 \leq \left(-2A + (1 + l^T l) \sum_{m=1}^r |W_m| \right) x^2(t). \quad (1.7)$$

We use the auxiliary results obtained for a linear nonstationary system with delay, based on the inequality for the derivative of the Lyapunov functional (1.4).

Auxiliary statement 1.2. For an arbitrary:

$t \geq \tau_{\max}$ exists $s \in [t - \tau_{\max}, t]$ such that $\|x(s)\| \geq M(t)$,

where
$$M(t) = \left(\frac{\nu(t)}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m} \right)^{1/2}.$$

Auxiliary statement 1.3. If $\dot{\nu}_{(1)} \leq 0$ than $\|x(t)\| \leq L(t)$, $t \geq \tau_{\max}$,

where
$$L(t) = \left(\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\| \right) (\nu(t - 2\tau_{\max}))^{1/2}.$$

Auxiliary statement 1.4. For arbitrary $t \geq 2\tau_{\max}$ exists $s \in [t - \tau_{\max}, t]$ such that

for any $\theta \in I$ correlation $\|x(\theta)\| \geq \frac{M}{2}$ is performed when

$$I = [s - M/2L_1; s + M/2L_1] \cap [t - \tau_{\max}, t], \quad M \text{ with auxiliary statement 1.2 and}$$

$$L_1 = \left(\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\| \right) (\nu(t - 2\tau_{\max}))^{1/2}.$$

Proposition 1.2. Suppose that the assumption of Proposition 1.1 holds. Then there exists a positive constant $d < 1$ such that:

$$\nu(t) \leq d\nu(t - \tau_{\max}), \quad t \geq 2\tau_{\max}.$$

Proof. From Proposition 1.1 it follows that:

$$\dot{\nu}_{(1)} \leq \lambda_{\max}(\Xi_2) \|x(t)\|^2 < 0 \tag{1.8}$$

If $\nu(t^* - 2\tau_{\max}) = 0$ for some t^* , to $\nu(t^*) = 0$ and the statement is true for t^* .

Let's assume that $\nu(t^* - 2\tau_{\max}) > 0$ for some t^* . Let's assume from the opposite, that is:

$$\nu(t^*) > d\nu(t^* - \tau_{\max}) \tag{1.9}$$

From (1.8) it follows that:

$$\begin{aligned} 0 < \nu(t^*) &< \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \int_{t^* - \tau_{\max}}^{t^*} \|x(\theta)\|^2 d\theta \leq \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \int_I \left(\frac{M(t^*)}{2} \right)^2 d\theta \leq \\ &\leq \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \left(\frac{M(t^*)}{2} \right)^2 \min \left(\frac{\tau_{\max}}{2}; \frac{M(t^*)}{2L_1(t^*)} \right) \end{aligned}$$

Considering (1.9) for $M(t^*)/L_1(t^*)$, we have the following estimate:

$$\begin{aligned} \frac{M(t^*)}{L_1(t^*)} &= \left(\frac{\nu(t^*)}{\nu(t^* - 2\tau_{\max})} \right)^{1/2} \frac{1}{\left(1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m \right)^{1/2}} \frac{1}{\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\|} > \\ &> \frac{1}{\left(1 + l^T l \sum_{m=1}^r \|W_m\| |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m \right)^{1/2}} \frac{1}{\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\|} d^{1/2} \end{aligned}$$

We define a constant ρ as follows:

$$0 < \rho := \frac{1}{\left(1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m \right)^{1/2} + \|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\|}.$$

Then $\frac{M(t^*)}{L_1(t^*)} > \rho d^{1/2}$.

Therefore, $\nu(t^*) \leq \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \left(\frac{M(t^*)}{2} \right)^2 \min\left(\frac{\tau_{\max}}{2}; \frac{\rho d^{1/2}}{2} \right)$.

First, let's assume that $\tau_{\max} > \rho d^{1/2}$. From here:

$$\nu(t^*) \leq \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \frac{\nu(t^*)}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r (\lambda_{\max}(V_m(\bullet)))_{\tau_m} \tau_m} \frac{\rho d^{1/2}}{2}.$$

That is,

$$\nu(t^*) \leq \nu(t^* - \tau_{\max}) \frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} + \frac{\rho d^{1/2}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m}}.$$

In this case, let d is the only (positive) solution to the equation:

$$\frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} + \frac{\rho d^{1/2}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m}} = d,$$

or

$$d - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\rho d^{1/2}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m} d^{3/2} - 1 = 0. \quad (1.10)$$

Using (1.10), we can write $v(t^*) \leq dv(t^* - \tau_{\max})$, which is a contradiction. On the other hand, suppose that $\tau_{\max} \leq \rho d^{1/2}$.

Then,

$$v(t^*) \leq v(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \frac{1}{4} \frac{v(t^*)}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m} \frac{\tau_{\max}}{2}.$$

That is,

$$v(t^*) \leq v(t^* - \tau_{\max}) \frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\tau_{\max}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m}} + \frac{\tau_{\max}}{2}.$$

In this case, let d will look like:

$$d = \frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\tau_{\max}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m}}.$$

Then $v(t^*) \leq dv(t^* - \tau_{\max})$, which is also a contradiction.

Corollary 1.1. Assuming that the conditions of Proposition 1.2 hold, the constant $d < 1$ can be represented as:

$$d = \begin{cases} \frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\tau_{\max}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(W_m^T P_m W_m)|_{\tau_m} \tau_m}}, & \text{якщо } \tau_{\max} \leq \rho d^{1/2} \\ d_0, & \text{якщо } \tau_{\max} > \rho d^{1/2} \end{cases},$$

where d_0 is the only positive solution to the equation:

$$\frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\rho}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(W_m^T P_m W_m)|_{\tau_m} \tau_m} d^{3/2} - d + 1 = 0. \quad (1.11)$$

In the formula (1.11):

$$\rho := \frac{1}{\left(1 + l^T l \sum_{m=1}^r \lambda_{\max}(W_m^T P_m W_m) \tau_m\right)^{1/2}} \frac{1}{\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\|}.$$

The proof follows by substituting $W_m^T P_m W_m$ instead V_m .

Assertion 1.3. Let us assume that the assumption of Proposition 1.2 holds.

Then there exist constants $\lambda > 0$ та $k > 1$ such that:

$$v(t) \leq v(0)ke^{-\lambda t}, \quad t \geq 2\tau_{\max}.$$

Proof. Let λ and k have the form have the form:

$$0 < \lambda = -\frac{\log d}{2\tau_{\max}}, \quad 1 < k = \frac{1}{d}.$$

Let's assume that $t \geq 2\tau_{\max}$ – arbitrary time point from the interval $t \in [2i\tau_{\max}, 2(i+1)\tau_{\max})$.

Then:

$$\begin{aligned} v(t) &\leq v(t - 2\tau_{\max})d \leq v(t - 4\tau_{\max})d^2 \leq \dots \leq v(t - 2i\tau_{\max})d^i \leq \\ &\leq v(0)\frac{1}{d}d^{i+1} \leq v(0)ke^{-\lambda 2\tau_{\max}(i+1)} \leq v(0)ke^{-\lambda t}. \end{aligned}$$

Assertion 1.4. Let the assumptions of Proposition 1.2 hold.

Then there exist constants $k > 1$ and $\lambda > 0$:

$$\|x_t\|_{\tau_{\max}} \leq (v(0)k)^{1/2} e^{(\lambda/2)\tau_{\max}} e^{-(\lambda/2)t}, \quad t \geq 3\tau_{\max}.$$

The proof follows directly from the inequalities $\|x(t)\|^2 \leq v(t)$, $(\|x_t\|_{\tau_{\max}})^2 \leq v(t - \tau_{\max})$ and statements 1.3.

One of the most modern applications of differential equations with delay concerns the modeling of artificial neural networks. Such models allow us to study the convergence of recognition algorithms, which provides an analysis of their qualitative behavior.

In [20], Hopfield constructed a simplified model of a neural network in which each neuron is represented by a linear circuit consisting of a resistor and a capacitor and connected to other neurons through nonlinear sigmoid activation functions, which are called transfer functions. A review of the first works in models of neural networks based on differential equations with delay.

When analyzing publications in the field of modeling of artificial neural networks based on differential equations with delay, two general approaches can be distinguished.

The first studies the local behavior of such systems through comparison with a linearized system, applying the general methodology presented in [20, 21] for a two-neuron model, including a method based on Rouchet's theorem.

The method, which investigates the linear stability of a neural network model through the relationship with the characteristic transcendental equation, is implemented in for a model with four neurons.

For the qualitative behavior of the studied models, an important task is to take into account the Hopf bifurcation.

Another approach to studying stability concerns Lyapunov-Krasovsky functionals. The main advantage of this method is the possibility of obtaining constructive stability conditions. As a rule, these conditions are very flexible, because they include the parameters of Lyapunov-Krasovsky functionals with the possibility of optimization.

The general goal of works of this type is not only to study stability, but also to develop methods for calculating numerical values of the decay rate indices. Stability conditions and corresponding calculations of decay rates lead to the solution of linear-matrix inequalities. It should be noted that in the past decade, the linear-matrix inequality approach has been effectively used due to its computational feasibility and usefulness in many areas, especially in the stability analysis of neural networks.

The disadvantage of this direct approach is that the stability criterion, even in the simplest case, is fulfilled in terms of linear-matrix inequalities, which can be efficiently verified by numerical solutions using, for example, Matlab LMI Control Toolbox or Scilab LMITool, excluding analytical results necessary for qualitative analysis. Therefore, despite its universal nature, the approach based on Lyapunov-Krasovsky functionals, which leads to linear-matrix inequalities, does not provide a clear answer in theoretical considerations in the case of the need to obtain confirmation of the dependences of the decay rates and model parameters.

The next very important drawback of methods leading to linear-matrix inequalities is that in this way sufficient exponential stability is obtained. It is fulfilled even in the partial case using the decomposition method proposed in [21]. It should be noted that, contrary to the Lyapunov-Krasovsky functionals, the condition obtained by the indirect method corresponds to the result.

One of the most important stability problems concerning neural network models is the construction of estimates of exponential convergence in a clear form. A method for obtaining estimates of exponential decays is proposed, which leads to the solution of a scalar nonlinear inequality, using the results of [20] on the exponential estimate of solutions of linear systems, which are applied to compartmental systems in [21, 23].

For exponential estimates of neural network models, it is necessary to find the derivative of the Lyapunov-Krasovsky functionals. In [19, 21] another approach to constructing an exponential estimate for linear systems is proposed, which leads to the solution of nonlinear equations. Although this involves the construction of a Lyapunov-Krasovsky functional that satisfies some difference inequalities. In [24], clear estimates for Lyapunov-Krasovsky functionals that satisfy some difference-differential inequalities are obtained.

In [24, 26, 28], a neural network model is considered:

$$\dot{u}(t) = -Au(t) + \sum_{m=1}^r W_m f(u(t - \tau_m(t))) + J, \quad t > 0 \quad (1.12)$$

where $u(t) = (u_1(t), \dots, u_n(t))^T \in R^n$; n – number of neurons; u_i – local field state; $v_i = g_i(u_i)$ – neuron output i ; $J = (J_1, \dots, J_n) \in R^n$ – permanent input from outside the system; $A = \text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ – diagonal matrix with positive entries $a_i > 0$;

$W_m = (w_{ij}^m)_{n \times n}$, $m = \overline{1, r}$ – synaptic connection weight matrices.

Entries $W_m = (w_{ij}^m)_{n \times n}$, $m = \overline{1, r}$ can be positive (excitatory synapses) or negative (inhibitory synapses).

We introduce the notation $f(x(t)) = [f_1(x(t)), f_2(x(t)), \dots, f_n(x(t))]^T \in R^n$ – neuronal activation functions that do not monotonically decrease $\exists f_j(0) = 0$ and satisfy the condition:

$$0 \leq \frac{f_j(\xi_1) - f_j(\xi_2)}{\xi_1 - \xi_2} \leq l_j, \quad (1.13)$$

where $\xi_1, \xi_2 \in R, \xi_1 \neq \xi_2, j \in \overline{1, n}$.

Note that activation functions satisfying (1.2) imply the Lipschitz condition and are a special case of the activations presented in [29, 30, 32], where all activation functions used in neural network models that have gone from bounded to unbounded cases, from continuous to discrete, and from strictly monotone to nonmonotone are considered. Conditions similar to (1.13) are essential in obtaining results on the existence, uniqueness, and global asymptotic or exponential stability of the equilibrium point of a neural network model.

It should be noted that typical Lipschitz conditions $[f_j(\xi_1) - f_j(\xi_2)] \leq l_j[\xi_1 - \xi_2]$ can also be used for activation functions in cases where they do not require monotonicity.

Restricted functions $\tau_m(t)$ represent axonal signal transmission of discrete delays of the system with:

$$0 \leq \tau_m(t) \leq \tau_M, \tau_m(t) \leq \tau_D < 1, m = \overline{1, r}. \quad (1.14)$$

Condition (1.14) for the derivative $\tau_m(t)$ is used for discretely distributed time-delay variables, using the Lyapunov-Krasovskiy functional method when evaluating the derivative of the functional.

It is assumed that $u^* \in R^n$ the equilibrium point of the system (1.12). Let $x(t) = u(t) - u^*$, then the system (1.12) is transformed into a system with discretely distributed delay (1.1).

In the formula (1.1) $x(t) \in R^n$ is a state vector, $g(x) = f(x + u^*) - f(u^*)$. It should be noted that g belongs to the sectoral nonlinear class of functions defined by conditions (1.2).

The initial conditions associated with system (1.1) can be written as:

$$x(s) = \phi(s), \quad s \in [-\tau_M, 0], \quad (1.15)$$

where $\phi(s) \in C[-\tau, 0]$.

Considering any $\phi(s) \in C[-\tau, 0]$, under assumption (1.2), there exists a unique trajectory (1.1) starting from ϕ [32, 34]. The following studies will focus on system (1.1).

The system under consideration is:

$$\dot{x}(t) = -Ax(t) + F[x_t(\theta)], \quad t \geq 0, \quad x_0(\theta) = \phi(\theta), \quad \theta \in [-\tau, 0], \quad (1.16)$$

where $x(t) \in R^n$ – state vector $x_t \in C^1[-\tau, 0]$; $A \in R^{n \times n}$ – positive definite matrix; functional $F: C^1[-\tau, -\delta] \rightarrow R^n$ for some constant $\delta > 0$, $\delta < \tau$. Let $\alpha > 0$ is the maximum eigenvalue A .

Proposed method for finding exponential estimate $X(t, k, \lambda) = k|\phi(\theta)|^\tau e^{-\lambda t}$ involves the following steps.

Remark 1.1. For simplicity, the following notation for exponential estimates is used in the following $X(t, k, \lambda) = X(t, \lambda) = X(t)$, $Y(t, k, \lambda) = Y(t, \lambda) = Y(t)$.

Step 1. The Cauchy formula is written for (1.16)

$$x(t) = e^{-At} \phi(0) + \int_0^t e^{-A(t-s)} y(s) ds,$$

where $y(s) = F[x_s(\theta)]$. It follows that:

$$\|x(t)\| \leq X(t, k, \alpha) + \int_0^t (|\phi(\theta)|^\tau)^{-1} X(t-s, k, \alpha) \|y(s)\| ds. \quad (1.17)$$

Step 2. Choose $Y(s, \lambda)$ as an exponential estimate for $y(s)$, which corresponds to the Cauchy formula:

$$X(t, k, \lambda) = X(t, k, \alpha) + \int_0^t (|\phi(\theta)|^\tau)^{-1} X(t-s, k, \alpha) Y(s, k, \lambda) ds \quad (1.18)$$

Step 3. Let's consider distances:

$$p_1(t, k, \lambda) = \|x(t)\| - X(t, k, \lambda), \quad p_2(p, k, \lambda) = \|y(t)\| - Y(t, k, \lambda).$$

Subtracting (1.18) from (1.17), we obtain:

$$p_1(t, k, \lambda) \leq \int_0^t (|\phi(\theta)|^\tau)^{-1} X(t-s, k, \alpha) p_2(s, k, \lambda) ds.$$

Let's assume that $\lambda > 0$ such that:

$$p_2(s, k, \lambda) \leq \Phi[p_1(\bullet, k, \lambda)] \tag{1.19}$$

where $\Phi: C[-\tau, -\delta] \rightarrow R^1$ for some $\delta > 0$ is a monotonically increasing functional. It should be noted that $\Phi: C[a, b] \rightarrow R^1$ is a monotonically increasing quantity for $f(t) \leq g(t), t \in [a, b]$ then $\Phi[f] \leq \Phi[g]$.

Then we can write the condition:

$$p_1(t, k, \lambda) \leq \int_0^t (|\phi(\theta)|^\tau)^{-1} X(t-s, k, \alpha) \Phi[p_1(\bullet, k, \lambda)] ds \tag{1.20}$$

Step 4. Combining conditions (1.20) and:

$$\lambda > 0: \|\phi(t)\| < X(t, \lambda), t \in [-\tau, 0] \tag{1.21}$$

taking into account (1.20), we can find the parameter $\lambda > 0$ for exponential estimation $X(t, \lambda)$.

Assertion 1.5. Let system (1.1) be such that the matrix $-A$ has all its eigenvalues with negative real parts.

Let us choose $\alpha < 0$ so that:

$$-\alpha > \max_{1 \leq i \leq n} R(\lambda_i), \tag{1.22}$$

where $\lambda_i \in \sigma(-A)$. Then $k = \sup_{t \geq 0} \|e^{\alpha t} e^{-At}\| < \infty$.

There is a solution $\lambda > 0$ quasipolynomial inequality:

$$\frac{e^{-\lambda \tau M}}{k} (\alpha - \lambda) \geq \sum_{m=0}^r \|W_m\| l_m. \tag{1.23}$$

Then the score $\|x(t)\| \leq k |\phi(\theta)|^{\tau M} e^{-\lambda t}$ is true for the solution of system (1.1) for any $t \geq 0$. In inequality (1.23) $\lambda > 0$ is a number that satisfies the inequality (1.23).

Remark 1.2. Value k обмежене за умови, що матриця $-A$ має всі власні значення з негативними дійсними частинами.

Remark 1.3. Value α і k mean the following estimate of the norm of the matrix $\|e^{-At}\| \leq ke^{-\alpha t}$ for $t \geq 0$.

Remark 1.4. In the case of a diagonal matrix A with positive entries α can be chosen as $\alpha := \min_{1 \leq i \leq n} \{\alpha_i\}$ і $k = 1$.

Remark 1.5. By assumption (1.23) for positive λ is meant $\lambda < \alpha$, which is obvious.

Proof.

Step 1. For the solution $x(t)$ from system (1.1) by virtue of Cauchy's formula, the inequality follows:

$$x(t) = e^{-At} \phi(0) + \int_0^t e^{-A(t-s)} \sum_{m=1}^r W_m g(x(s - \tau_m(s))) ds, \quad (1.24)$$

which is being performed.

Entering the designation:

$$y(t) = x(t) + Ax(t) = \sum_{m=1}^r W_m g(x(s - \tau_m(s))). \quad (1.25)$$

Then, using (1.22), we obtain the inequality:

$$\|x(t)\| \leq k \|\phi(0)\| e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds \leq k |\phi(\theta)|^{z_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds, \quad (1.26)$$

which is being performed.

Need to evaluate $\|x(t)\|$, that is, to find $\lambda < 0$ such that:

$$\|x(t)\| \leq k |\phi(\theta)|^{z_M} e^{-\lambda t}. \quad (1.27)$$

Entering the designation:

$$X(t) \leq k |\phi(\theta)|^{z_M} e^{-\lambda t}.$$

If $Y(t)$ is an unknown function such that:

$$\|y(t)\| \leq Y(t),$$

for all $[-\tau_M, \infty)$.

Step 2. Function is selected $Y(t)$ so that:

$$X(t) = k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} Y(s) ds. \quad (1.28)$$

Inequality (1.28) does not guarantee that equality $\|y(t)\| \leq Y(t)$ is executed if $\|x(t)\| \leq X(t)$.

It can be confirmed that the function $Y(s) = |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda s}$ is a solution to (1.28). Indeed, we have:

$$\begin{aligned} k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} &= k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} k|\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda s} ds = \\ &= k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + k|\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\alpha t} \int_0^t e^{(\alpha-\lambda)s} ds = k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + k|\phi(\theta)|^{\tau_M} \frac{(\alpha - \lambda) e^{-\lambda t}}{\alpha - \lambda} \\ &\quad - \\ &\quad - k|\phi(\theta)|^{\tau_M} \frac{(\alpha - \lambda) e^{-\alpha t}}{\alpha - \lambda} = k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} =: X(t), \end{aligned}$$

for all $t \in [0, \infty)$.

Next you need to find the following $\lambda > 0$, that $\|x(t)\| \leq X(t)$, $\|y(t)\| \leq Y(t)$, $t \in [-\tau_M, \infty)$.

The interval was considered first $t \in [-\tau_M, 0]$. Correlation:

$$\|x(t)\| = \|\phi(t)\| \leq k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} = X(t)$$

is executed if $k \geq 1$ ($e^{\lambda t} \geq 1$ for $t \in [-\tau_M, 0]$ for all $\lambda \geq 0$).

On this interval, we can derive a similar inequality for $\|y(t)\|$.

Use:

$$y(t) = \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m(t))),$$

must have meaning $x(t)$ on the interval $[-2\tau_M, -\tau_M]$.

For certainty, we assume that $x(t) = \phi(-\tau_M)$ for any $t \in [-2\tau_M, -\tau_M]$.

Then, taking into account that $g_j(\bullet), j = \overline{1, n}$ are not decreasing, we can use the notation:

$$(g_1(|\phi(\theta)|^{\tau_M}), (g_2(|\phi(\theta)|^{\tau_M}), \dots, (g_n(|\phi(\theta)|^{\tau_M}))^T =: (g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})).$$

As a result, we obtained:

$$\begin{aligned} \|y(t)\| &= \left\| \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m(t))) \right\| \leq m = \sum_{m=1}^r \|W_m g(x(t - \tau_m(t)))\| \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| = \left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| \right) \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\|. \end{aligned}$$

Then,

$$\left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| \right) \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| e^{-\lambda t}.$$

The last inequality holds for $t \in [-\tau_M, 0)$ and for all $\lambda > 0$. So, to derive the inequality $\|y(t)\| \leq Y(t)$ must choose $\lambda > 0$, so:

$$(\alpha - \lambda) \frac{|\phi(\theta)|^{\tau_M}}{\|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\|} \geq \sum_{m=1}^r \|W_m\|. \quad (1.29)$$

Using (1.29), we obtain the inequality:

$$\|y(t)\| \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| e^{-\lambda t} \leq (\alpha - \lambda) |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} = Y(t)$$

Step 3. For further considerations, the notation is introduced:

$$p_1(t) = \|x(t)\| - X(t), \quad p_2(t) = \|y(t)\| - Y(t), \quad t \in [0, \infty).$$

On the interval $t \in [-\tau_M, 0)$ can be written that $p_1(t) \leq 0$ and $p_2(t) \leq 0$. To find $\lambda > 0$ so $\|x(t)\| \leq X(t)$ or $p_1(t) \leq 0$ for $t \geq 0$.

Can be calculated $p_1(t)$, subtracting (1.28) from (1.26):

$$p_1(t) \leq k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds -$$

$$\begin{aligned}
 & -k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} - \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} Y(s) ds = \\
 & = k \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} (\|y(s)\| - Y(s)) ds = k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} p_2(s) ds.
 \end{aligned} \tag{1.30}$$

Taking into account (1.30), we can estimate $p_2(s)$:

$$\begin{aligned}
 p_2(t) & = \|y(t)\| - Y(t) = \left\| \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m(t))) \right\| - Y(t) \\
 & \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - Y(t)
 \end{aligned}$$

Some identical transformations give:

$$\begin{aligned}
 Y(t) & = |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda t} = \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} k e^{\lambda \tau_M} |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda t} = \\
 & = \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda(t - \tau_M)} (\alpha - \lambda) = \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M).
 \end{aligned}$$

Then:

$$\sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - Y(t) = \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M).$$

With $\sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| \geq 0$ i $\frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \geq 0$ (under condition (1.29)) their difference only increases if we assume that $\lambda > 0$ satisfies (1.23).

We get:

$$\begin{aligned}
 & \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) = \\
 & = \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - \left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m \right) X(t - \tau_M).
 \end{aligned}$$

Because $X(t)$ monotonically decreases,

$$X(t - \tau_M) \geq X(t - \tau_k(t)), \quad m = \overline{1, r}.$$

Therefore, taking into account (1.2):

$$\begin{aligned}
 & \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - \left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m \right) X(t - \tau_M) \\
 & \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m \|x(t - \tau_m(t))\| - \sum_{m=1}^r \|W_m\| X(t - \tau_M(t))
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m (\|x(t - \tau_m(t))\| - X(t - \tau_m(t))) \\
 &= \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m p_1(t - \tau_m(t)).
 \end{aligned}$$

$$\text{That is } p_2(t) \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m p_1(t - \tau_m(t)), \quad t \geq 0. \quad (1.31)$$

Substituting estimate (1.31) into (1.30), we can write:

$$p_1(t) \leq k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} p_2(s) ds \leq k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} \left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m p_1(s - \tau_m(s)) \right) ds. \quad (1.32)$$

Step 4. We consider inequality (1.32) on the interval $t \in [0, \tau_M]$. Because $p_1 \leq 0$ для $t \in [-\tau_M, 0]$, then using (1.32), we can state that $p_1(t) \leq 0$ for all $t \in [0, \tau_M]$.

Under consideration $t \in [\tau_M, 2\tau_M]$. Because $p_1(t) \leq 0$ for all $t \in [0, \tau_M]$, then using (1.32), we can state that $p_1(t) \leq 0$ for all $t \in [\tau_M, 2\tau_M]$. From this we can conclude that $p_1(t) \leq 0, t \in [0, \infty)$.

This completes the proof.

Proposition 1.5 gives a simple method for computing the exponential decay rate, which depends on the delay. Analyzing inequality (1.23), we can see the general relationships between the estimates of the model characteristics.

Consequence 1.2. Value τ_M , which allows for local exponential stability, can be calculated from the inequality:

$$\tau_M \leq -\frac{1}{\lambda} \log\left(\frac{k}{\alpha - \lambda}\right) \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m.$$

The proof of the last inequality follows from (1.23).

Consequence 1.3. Assuming statement 1.5, there is an inverse relationship between τ_M и λ . That is, when the value of increases in model (1.1) τ_M the estimate of the exponential decay rate decreases λ and vice versa.

Proof. The proof follows from the dependence:

$$\tau_M(\lambda) := -\frac{1}{\lambda} \log\left(\frac{k}{\alpha - \lambda}\right) \sum_{m=1}^r \|W_m\|_{l_m},$$

for which the derivative is calculated:

$$\frac{d\tau_M}{d\lambda} = \left(\frac{1}{\lambda^2} \log\left(\frac{k}{\alpha - \lambda}\right) - \frac{1}{\lambda(\alpha - \lambda)}\right) \sum_{m=1}^r \|W_m\|_{l_m} \leq 0.$$

Consequence 1.4. For arbitrary $m = \overline{1, r_{RNN}}$ exponential decay rate λ , calculated on the basis of Proposition 1.5, is symmetric with respect to W_m , that is $\lambda(W_m) = \lambda(-W_m)$ and depends solely on the matrix norm $\|W_m\|$.

Proof. It follows from inequality (1.23), including matrix norms $\|W_m\|$.

The indirect proposed method can be applied to other models of neural networks with delay. According to whether the neural states (external states of neurons) or local field states (internal states of neurons) are taken as the basic variables, neural networks can be classified as static neural networks or local neural networks. For example, recurrent backpropagation neural networks are static neural networks:

$$x(t) = -Ax(t) + \sum_{m=1}^r g(W_m x(t - \tau_m(t))), \quad (1.33)$$

where x_i – neuron state i with $\sum_{m=1}^r \sum_{j=1}^n w_{ij}^m x_j(t - \tau_m(t))$ $r_{RNN} = 1$, $W_1 A = A W_1$ is performed and W_1 is inverse, the recurrent neural network model (1.33) can be easily transformed into formula (1.1) by introducing the variable $v(t) = W_1 x(t)$. However, in many applications it is impractical to assume that the matrix W_1 is inverse. Multi-neuron systems exhibiting short-term memory are modeled by irreversible networks. Furthermore, in the case of multiple delays, that is $r_{RNN} > 1$, To apply exponential convergence to (1.33), we assume $y(s) := \sum_{m=1}^r g(W_m x(s - \tau_m(s)))$ at step 1. It is advisable to use a static neural network [23], which allows considering multiple delays ($r_{RNN} > 1$).

Methods for obtaining estimates for exponential decay for neural networks with discrete and distributed delays, arising in solving scalar nonlinear inequalities, are considered in [23, 24] for application in cases of discrete delays.

A neural network with mixed delays is considered in the form:

$$\dot{x}(t) = -Ax(t) + \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta, \quad (1.34)$$

where $x(t) \in R^n$ – vector value; $A = \text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ is a diagonal matrix with positive entries $a_i > 0$; $W_{1,m} = (w_{ij}^{1,m})_{n \times n}$, $W_{2,m} = (w_{ij}^{2,m})_{n \times n}$, $m = \overline{1, r_{RNN}}$; – connection of weight matrices; $g(x(t)) = [g_1(x(t)), g_2(x(t)), \dots, g_n(x(t))]^T \in R^n$ denote neuronal activation functions that are bounded and do not monotonically decrease with $g_j(0) = 0$ and satisfy the condition (1.2):

In formula (1.34) the notation $\int g(x(\theta)) d\theta$ means $\left[\int g_1(x(\theta)) d\theta, \dots, \int g_n(x(\theta)) d\theta \right]^T \in R^n$.

In system (1.34), the second term is called the discrete delay, and the third term is called the continuous delay, which vary with time.

Bounded functions $\tau_m(t)$ represent mixed system delays (1.34) $0 \leq \tau_m(t) \leq \tau_M, \tau_m(t) \leq \tau_D < 1, m = \overline{1, r_{RNN}}$.

Limited features $h_m(t)$ represent the minimum threshold for continuous system delays (1.34) $h_{\min} \leq h_m(t) \leq \tau_m(t), m = \overline{1, r_{RNN}}, t > 0$.

Physical content of delays $h_m(t)$ and $\tau_m(t)$ is that they perform the function of a "managed memory" of the network if neurons are output to the network output only for a certain period of time. For example, the case is considered where discrete delays are "maximum" threshold values for continuous delays, although the results obtained below can be extended to cases in which there will be completely different "maximum" threshold values.

The initial conditions of system (1.34) have the form (1.3).

Assertion 1.6. Let system (1.34) be such that

- matrix A satisfies the inequality $\|e^{-At}\| \leq ke^{-at}$ для $t \geq 0$ and some $k \geq 1, \alpha > 0$. In the case of a diagonal matrix A with positive values $\alpha := \min_{1 \leq i \leq n} \{\alpha_i\}$

;

- there is a solution $\lambda > 0$ quasipolynomial inequality

$$\frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) \geq \sup_{t \geq 0} \left(\sum_{m=0}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_m(t) - h_m(t))) l_m \right). \quad (1.35)$$

Then the score $\|x(t)\| \leq k|\phi(0)|^{\tau_M} e^{-\lambda t}$ is true for the solution of system (1.34) for any $t \geq 0$, де $\lambda > 0$ λ provides $\lambda < a$.

Proof. For the solution $x(t)$ system (1.34) by virtue of the Cauchy formula, the equality holds:

$$x(t) = e^{-At} \phi(0) + \int_0^t e^{-A(t-s)} \left(\sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(s - \tau_m(s))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{s-\tau_m(s)}^{s-h_m(s)} g(x(\theta)) d\theta \right) ds. \quad (1.36)$$

The following notation is introduced::

$$y(t) = x(t) + Ax(t) = \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{s-\tau_m(s)}^{s-h_m(s)} g(x(\theta)) d\theta. \quad (1.37)$$

Then there is an inequality:

$$\|x(t)\| \leq k \|\phi(0)\| e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds \leq k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds. \quad (1.38)$$

Need to evaluate $\|x(t)\|$, that is, to find such $\lambda > 0$, what:

$$\|x(t)\| \leq k \phi(\theta)^{\tau_M} e^{-\lambda t} \quad (1.39)$$

The following notation is introduced:

$$X(t) = k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t}$$

and let $Y(t)$ – the unknown function is such that:

$$\|y(t)\| \leq Y(t)$$

For all $[-\tau_M, \infty)$.

Function $Y(t)$ is chosen so that:

$$X(t) = k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} Y(s) ds \quad (1.40)$$

Formula (1.40) does not guarantee that the inequality $\|y(t)\| \leq Y(t)$ is executed if $\|x(t)\| \leq X(t)$.

In this case, it is advisable to prove that the function $Y(s) = |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda s}$ is the solution (1.40).

First, the ratio is written:

$$\begin{aligned} k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} &= k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda s} ds = \\ &= k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + k|\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\alpha t} \int_0^t e^{(\alpha-\lambda)s} ds = \\ &= k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + k|\phi(\theta)|^{\tau_M} \frac{(\alpha - \lambda) e^{-\alpha t}}{\alpha - \lambda} - k|\phi(\theta)|^{\tau_M} \frac{(\alpha - \lambda) e^{-\alpha t}}{\alpha - \lambda} = \\ &= k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} =: X(t) \end{aligned}$$

This relationship holds for all $t \in [0, \infty)$.

To find $\lambda > 0$ such that $\|x(t)\| \leq X(t), \|y(t)\| \leq Y(t)$, $t \in [-\tau_M, \infty)$ interval under consideration $t \in [-\tau_M, 0]$. Relation $\|x(t)\| = \|\phi(t)\| \leq k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} = X(t)$ is executed if $k \geq 1$ started from $e^{\lambda t} \geq 1$ for $t \in [-\tau_M, 0]$ for all $\lambda > 0$.

On this interval, a similar inequality is derived for $\|y(t)\|$.

Starting with::

$$y(t) = \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r w_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta,$$

must have meaning $x(t)$ on the interval $[-2\tau_M, -\tau_M]$. To determine determinism $x(t) = \phi(-\tau_M)$ for any $t \in [-2\tau_M, -\tau_M]$. Than, considering that $g_j(\bullet), j = \overline{1, n}$ are not reduced and mean:

$$\left(g_1(\phi(\theta)^{\tau_M}), g_2(\phi(\theta)^{\tau_M}), \dots, g_n(\phi(\theta)^{\tau_M}) \right)^T =: g(\phi(\theta)^{\tau_M})$$

Then the following inequalities are obtained::

$$\begin{aligned} \|y(t)\| &= \left\| \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta \right\| \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \left\| W_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta \right\| \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| d\theta \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min}) \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min}) \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| = \\ &= \sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| \end{aligned}$$

Then:

$$\sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| \leq \sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| e^{-\lambda t}$$

The last inequality holds for $t \in [-\tau_M, 0]$ and for all $\lambda > 0$. To prove the inequality

$\|y(t)\| \leq Y(t)$ you need to choose $\lambda > 0$ so that:

$$\sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| \leq (\alpha - \lambda) |\phi(\theta)^{\tau_M}|. \quad (1.41)$$

Then:

$$\|y(t)\| \leq \sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(\phi(\bullet)^{\tau_M})\| e^{-\lambda t} \leq (\alpha - \lambda) |\phi(\theta)^{\tau_M}| e^{-\lambda t} = Y(t).$$

For further consideration, the following values are introduced:

$$\rho_1(t) = \|x(t)\| - X(t), \quad \rho_2(t) = \|y(t)\| - Y(t), \quad t \in [0, \infty).$$

Let us denote that on the interval $t \in [-\tau_M, 0]$, we have $\rho_1(t) \leq 0$ i $\rho_2(t) \leq 0$.

Let's find out now $\lambda > 0$ so $\|x(t)\| \leq X(t)$ or $\rho_1(t) \leq 0$ for $t \geq 0$.

Subtracting equation (1.40) from (1.38), we estimate $\rho_1(t)$

$$\begin{aligned} \rho_1(t) &\leq k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds - k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} - \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} Y(s) ds = \\ &= k \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} (\|y(s)\| - Y(s)) ds = k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} \rho_2(s) ds \end{aligned} \quad (1.42)$$

Taking into account (1.42), we can estimate $\rho_2(s)$:

$$\begin{aligned} \rho_2(t) &= \|y(t)\| - Y(t) = \left\| \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta \right\| - Y(t) \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - Y(t) \end{aligned}$$

As a result of identical transformations, we can write:

$$\begin{aligned} Y(t) &= |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda t} = \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} k e^{\lambda \tau_M} |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda t} = \\ &= \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda(t-\tau_M)} (\alpha - \lambda) = \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \end{aligned}$$

Then:

$$\begin{aligned} &\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - Y(t) = \\ &= \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \end{aligned}$$

Assuming that the difference of the expressions:

$$\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta \geq 0 \text{ та}$$

$\frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \geq 0$ is growing and considering that $\lambda \geq 0$ satisfies (1.35), we can

write that:

$$\begin{aligned}
 & \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \\
 & + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \frac{e^{-\lambda\tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \leq \\
 & \leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \|x(t - \tau_m(t))\| - \left(\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \right) X(t - \tau_M) + \\
 & + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \left(\sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \right) \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} X(t - \tau_M) d\theta
 \end{aligned}$$

Because $X(t)$ monotonically decreases, then:

$$X(t - \tau_M) \geq X(t - \tau_m(t)), m = \overline{1, r}.$$

Therefore, taking into account (1.2),

$$\begin{aligned}
 & \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \|x(t - \tau_m(t))\| - \left(\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \right) X(t - \tau_M) + \\
 & + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \left(\sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \right) \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} X(t - \tau_M) d\theta \leq \\
 & \leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \|x(t - \tau_m(t))\| - \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m X(t - \tau_m(t)) + \\
 & + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} X(t - \tau_m(t)) d\theta = \\
 & = \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \rho_1(t - \tau_m(t)) + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \rho_1(\theta) d\theta,
 \end{aligned}$$

The inequality obtained is:

$$\rho_2(t) \leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \rho_1(t - \tau_m(t)) + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \rho_1(\theta) d\theta, t \geq 0. \quad (1.43)$$

It can be written that:

$$\begin{aligned}
 \rho_1(t) & \leq k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} \rho_2(s) ds \leq \\
 & \leq k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} \left(\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \rho_1(s - \tau_m(s)) + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \int_{s-\tau_m(s)}^{s-h_m(s)} \rho_1(\theta) d\theta \right) ds,
 \end{aligned} \quad (1.44)$$

replacing the estimate (1.43) with (1.42). Considering inequality (1.44), on the interval $t \in [0, h_{\min}]$. Starting from $\rho_1(t) \leq 0$ for $t \in [-\tau_M, 0]$, based on (1.44) $\rho_1(t) \leq 0$ for all $t \in [0, h_{\min}]$.

Considering $t \in [h_{\min}, 2h_{\min}]$, it can be concluded that $\rho_1 \leq 0$, $t \in [0, \infty)$, because $\rho_1(t) \leq 0$ for all $t \in [0, h_{\min}]$. Use (1.44) $\rho_1(t) \leq 0$ for all $t \in [h_{\min}, 2h_{\min}]$.

This completes the proof.

Remark 1.6. Proposition 1.6 can be proved even for the difference function $\tau_m(t)$, which describes continuous delays in the model (1.34).

Consequence 1.5. In practice, formula (1.35) can be replaced by a quasipolynomial:

$$\frac{e^{-\lambda\tau_M}}{k}(\alpha - \lambda) \geq \sum_{m=0}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\|(\tau_M - h_{\min}))l_m. \quad (1.45)$$

Remark 1.7. Positive solution λ exists only for cases (1.35) or (1.45) exists only for cases $\alpha > \lambda$.

Using Proposition 1.6, we can estimate the lower memory threshold, which is allowed by exponential convergence (1.45). Analyzing inequality (1.45), we can use the relationships between the estimates of the model characteristics.

Consequence 1.6. Значення h_{\min} allows for local exponential stability with decay rate, using (1.45), it can be estimated by the inequality:

$$h_{\min} \geq \left(\sum_{m=0}^r \|W_{2,n}\|l_m \right)^{-1} \left(\sum_{m=0}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\|\tau_M)l_m - \frac{e^{-\lambda\tau_M}}{k}(\alpha - \lambda) \right). \quad (1.46)$$

Proof. This follows directly from the formula (1.45).

Consequence 1.7. Under the assumptions of corollary 1.6, there is a direct relationship between h_{\min} and λ . That is, when the value increases h_{\min} in model (1.34), the estimate of the exponential decay rate increases λ and vice versa.

Proof. It arises directly when considering the inequality:

$$h_{\min}(\lambda) := \left(\sum_{m=0}^r \|W_{2,n}\|l_m \right)^{-1} \left(\sum_{m=0}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\|\tau_M)l_m - \frac{e^{-\lambda\tau_M}}{k}(\alpha - \lambda) \right)$$

and finding its derivative:

$$\frac{dh_{\min}}{d\lambda} = \left(\sum_{m=0}^r \|W_{2,n}\|l_m \right)^{-1} \frac{e^{-\lambda\tau_M}}{k} [\tau_m(\alpha - \lambda) + 1] \geq 0.$$

Consequence 1.8. For arbitrary $m = \overline{1, r_{RNN}}$ exponential decay rate estimate λ , calculated based on Proposition 1.6, symmetric with respect to $W_{i,m}$ $i = 1, 2$, that is,

$$\lambda(W_{i,m}) = \lambda(-W_{i,m}).$$

In addition, the estimate depends on the matrix norm $\|W_{i,m}\|$, $i = 1, 2$.

Proof. It follows directly from inequality (1.2), including matrix norms $\|W_{i,m}\|$.

A numerical study of the dynamic behavior of a two-neural network with four delays was carried out according to the work [38]. A simple two-neural network with four delays was considered ($n = 2$, $r_{RNN} = 4$) for some constant speed b :

$$\begin{aligned} A &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad W_1 = \begin{pmatrix} b & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad W_2 = \begin{pmatrix} 0 & b \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \\ W_3 &= \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ b & 0 \end{pmatrix} \quad W_4 = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & b \end{pmatrix} \end{aligned} \tag{1.47}$$

$$g_1(x) = g_2(x) = \tanh(x), \quad x \in R^2$$

$$\tau_1 = \frac{13}{12}\pi, \quad \tau_2 = \frac{11}{12}\pi, \quad \tau_3 = \frac{7}{12}\pi, \quad \tau_4 = \frac{5}{12}\pi.$$

Considering the initial conditions $x_1(t) \equiv 0.001$, $x_2(t) \equiv 0.004$, $t \in [-\tau_M, 0]$ and using the statement, the magnitude of the exponential decay was calculated λ in the R package.

Investigating the recurrent neural network model, one can obtain the most well-known nonlinear behaviors of nonlinear dynamical systems with delay. According to the results of numerical simulation, one can observe a recurrent neural network that converges to an attractor or a limit cycle and an oscillator. Currently, the problem of training trajectories using continuous recurrent neural networks with delay, the leading parts of which are multilayer perceptrons, is relevant. Given the set of parameters, initial conditions and input trajectories of the model (1.34), a numerical integration from $t = 0$ до $t = 500$, using the RungeKutta method in the R package.

1.2 Pathogenetic mechanisms of action of metal-complex azo dyes

In a market economy, the most critical task for the textile industry is the production of competitive goods that meet global standards. In the dyeing and finishing industry, which is an integral part of the textile complex, success largely depends on the implementation of advanced technologies and organic dyes characterized by high resistance to physicochemical factors (light, laundering, friction, perspiration, ironing, etc.).

Currently, metal-complex dyes (syn. metal-containing azo dyes) are considered the most promising. Some manufacturers classify them as a distinct category within their overall assortment due to their superior colorfastness to light and wet processing. This determines their extensive application in dyeing wool, natural silk, polyamide fibers, leather, wood, and paper [39].

A dye is a chemical substance that produces color and can be used to impart color to various materials, such as fabrics, paper, and other substrates that absorb color (Yagub et al., 2014; Zeng et al., 2017). The use of synthetic dyes is becoming increasingly popular due to the disadvantages of natural dyes, which include their short shelf life, susceptibility to rapid fading under sunlight and after washing, and a limited color palette (Solís et al., 2012).

Most synthetic colorants are azo dyes, typically produced via diazotization of aromatic primary amines followed by coupling with electron-rich nucleophilic groups, such as amino acids and hydroxy acids. Due to their high water solubility, these dyes are difficult to remove using conventional treatment methods (Benkhaya et al., 2020; Hassan and Carr, 2018).

It is considered essential for all newly synthesized substances to undergo primary toxicity testing. However, given that over 25 million substances have been synthesized to date, while the known types of biological activity and diseases number in the thousands, a comprehensive screening of every single substance remains physically and, more importantly, economically unfeasible [40].

Azo dyes and their degradation products are highly toxic due to their carcinogenic, teratogenic, and mutagenic nature. Furthermore, exposure to synthetic azo dyes can cause genetic alterations, skin inflammation, hypersensitivity reactions, and skin irritation in humans, which can ultimately lead to other serious issues, including the deterioration of water quality [41].

Most carcinogenic azo dyes are chemical precursors (pro-carcinogens) that become active carcinogens only after metabolic activation within the body. Epidemiological data also confirm the carcinogenic hazards of azo dyes for humans. For instance, the first reports regarding the dangers of these chemical compounds originated in Germany, Switzerland, and England. In 1895, the German surgeon Ludwig Rehn described bladder cancer among men working in aniline production and with aniline dyes. Bladder cancer was detected 33.0 times more frequently among aniline industry workers than in the general population. Following Rehn's studies, a vast amount of data has emerged confirming the carcinogenic effects of aniline products, as well as α - and β -naphthylamines [39, 42].

Azo dyes are aromatic compounds characterized by one or more azo bonds ($-N=N-$). Annually, over 800,000 tons of dyes are produced globally, with azo dyes accounting for 60–70% of this volume. It is estimated that 10-15% of these substances enter the environment during the production process (Moutaouakkil et al., 2003).

Azo dyes are synthesized via diazotization, where a primary aromatic amine reacts with nitrous acid in the presence of excess inorganic acid, resulting in the formation of a diazo group ($-N=N-$); this group is subsequently coupled with a phenol or an amine. Another significant class of dyes, triphenylmethanes, also originates from aromatic amines. These substances serve not only as intermediates in dye manufacturing but are also utilized as pigments and intermediates in pharmacology, hairdressing, photography, and the fur and textile industries [39].

Azo dyes have a wide range of applications in the textile, leather, paper, food, pharmaceutical, and cosmetic industries. Sulfonic acid groups, which enhance water solubility, along with azo chromophore groups, provide these dyes with resistance to microbial attack (Kulla et al., 1983; Nachiyar and Rajakumar, 2004). Certain azo dyes

have been linked to bladder cancer in humans, splenic sarcoma, hepatocarcinoma, and nuclear abnormalities in experimental animals, as well as chromosomal aberrations in mammalian cells (Medvedev et al., 1988; Percy et al., 1989).

Azo compounds represent the most widely used and structurally diverse category of synthetic dyes, finding applications across the textile, pharmaceutical, and food sectors. Specifically, azo dyes constitute the broadest and most versatile class of colorants, accounting for over 50% of global dye production. Approximately 70% of dyes used in industrial processes are azo-based [43-46].

In 1991, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the use of over 3,000 tons of azo dyes in food, pharmaceuticals, and cosmetics [47]. It is estimated that more than 2,000 different variants of azo dyes are currently in use, with global production exceeding 700,000 tons [48, 49]. However, due to the presence of cytotoxic aromatic amines generated during their synthesis, the European Union and the State of California have implemented regulations restricting the use of certain azo dyes [50].

Azo dyes have found extensive application across various industries, particularly in the food and pharmaceutical sectors, due to their low cost, chemical stability, and colorfastness [51]. According to a report on the toxicity of food azo dyes published by the European Food Safety Authority (EFSA), dyes such as (Fig. 1) Sunset Yellow (SY), Tartrazine (TAR), Allura Red AC (ARAC), Carmoisine (CAR), and Ponceau 4R (P4R) do not exhibit mutagenic or carcinogenic activity [52]. Nevertheless, numerous studies conducted over the last 20 years indicate a negative impact of food azo dyes on animal and human health [53, 54, 55, 56]. For instance, laboratory studies on mice have shown that long-term consumption of these dyes led to alterations in liver and kidney cells, increased lipid oxidative stress, and resulted in hyperactivity and cognitive decline [57].

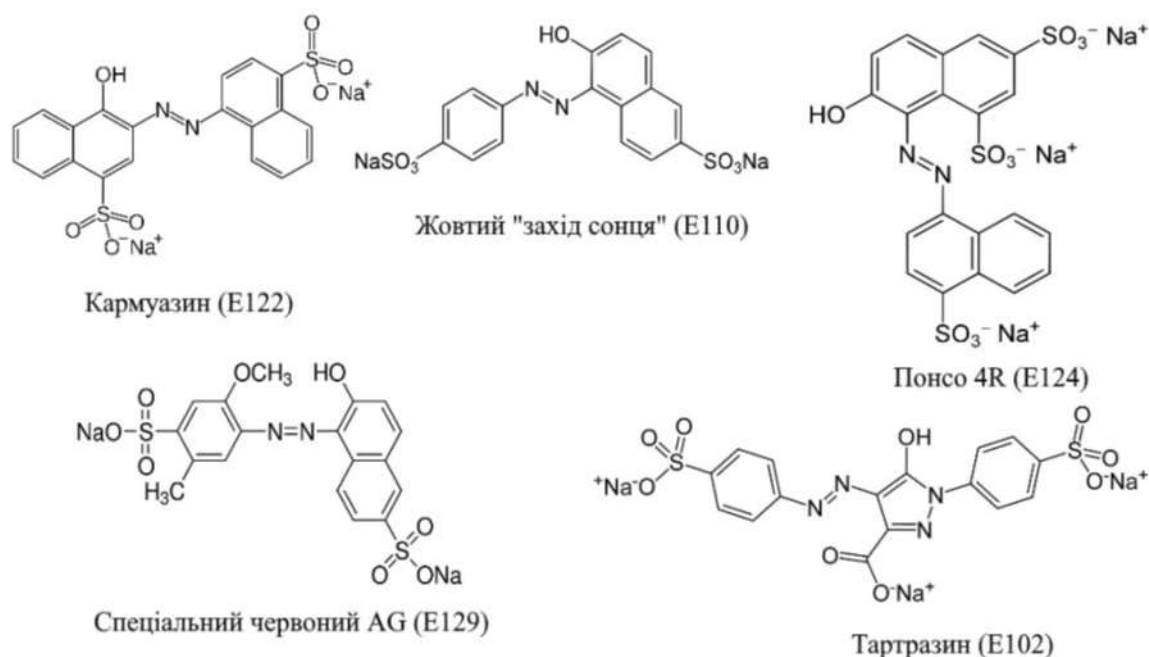


Figure 1. Chemical structures of food-grade azo dyes.

Synthetic dyes and anionic surfactants contain compounds that are potentially harmful to the environment, yet they remain essential in textile manufacturing (Christie, 2007). In northeastern Thailand, evidence suggests that silk-producing communities discharge dye-containing wastewater without treatment, raising significant environmental concerns (Thailand Institute of Scientific and Technological Research, 2004). One category of synthetic dyes causing environmental alarm is metal-complex azo acid dyes, commonly referred to as azo dyes. They are classified as acid dyes containing potentially toxic metals: copper, cobalt, aluminum, iron, nickel, and chromium (Clark, 2011; Jo et al., 2010; Christie, 2001; Hunger, 2003). These metals coordinate with dye ligands, such as sodium sulfate, ensuring color stability and strong attachment to the fiber (Clark, 2011; Adachi, 2004; Christie, 2001).

Azo dyes consist of one or more $R_1-N=N-R_2$ bonds. Studies have shown that both mammalian and microbial azoreductases cleave the azo bonds of these dyes, forming compounds that are potentially genotoxic. The human gastrointestinal tract contains a diverse microbiota comprising at least several thousand species. Both water-soluble and insoluble azo dyes can be reduced by intestinal bacteria. Certain metabolites produced by the gut microbiota have been found to be carcinogenic to humans, even

though the parent azo dyes themselves may not be classified as carcinogenic. Azoreductase activity is commonly detected in intestinal bacteria, where three types of azoreductases have been characterized: NADH-preferring flavin-dependent azoreductase, NADPH-preferring flavin-dependent azoreductase, and NADPH-preferring flavin-free azoreductase. This review highlights how azo dyes are metabolized by gut bacteria, the mechanisms of azo reduction, and the potential contribution of azo dye reduction by the intestinal microbiota to carcinogenesis and mutagenesis [58].

According to literature data, metabolites obtained under static culture conditions exhibited more pronounced genotoxic activity compared to those formed under shaking conditions. The authors also noted that, alongside their genotoxic effects, these compounds demonstrated significant potential for inducing the formation of superoxide anion radicals [59]. Although azo dyes are prohibited in most countries, their irrational use is still observed, particularly in developing nations [60].

Riazolans are anionic dyes representing a complex that contains a metal (chromium (VI) and cobalt) in a 1:2 ratio. These dyes exist as symmetrical, asymmetrical, and mixed complexes of the general formula, containing one or two sulfamide or sulfonic groups that provide water solubility. The formation of these intracomplex compounds involves the lone pair of electrons from the nitrogen atom of the azo groups; consequently, complex formation is accompanied by a bathochromic shift (deepening of color). The negative charge of the complex is uniformly distributed across all four oxygroups bonded to the metal [39].

Determination of acute toxicity parameters involves a set of quantitative indicators characterizing the rapid toxic impact of a substance on a living organism following a single administration or short-term contact. The primary parameter of acute toxicity is the LD₅₀ (median lethal dose) –the dose at which 50% of the experimental group of animals dies within a specified period after administration (usually 24 hours). The LD₅₀ value is expressed in milligrams of substance per kilogram of body weight (mg/kg) and allows for the comparison of toxicity across different compounds: the lower the LD₅₀, the higher the acute toxicity of the evaluated substance. In addition to

LD₅₀, other toxicometric parameters may be determined (e.g. LC₅₀ for inhalation exposure, or LD₀ and LD₁₀₀), providing additional information on the acute toxicity profile. These parameters are used in toxicological studies to classify substances by hazard degree, predict the risk of toxic effects, and compare the safety of chemical compounds [61].

Determination of the acute toxicity parameters for the organic dyes Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K was conducted on two animal species (rats and mice) via intragastric administration. The substances were administered as a 20% aqueous solution and a 20% suspension in a 1.5% starch gel, respectively. Acute toxicity parameters (DL₅₀, DL₁₆ Ta DL₈₄), were calculated using the probit analysis method. DL₀ and DL₁₀₀ values were determined based on the experimental results [62].

Tables 1 and 2 present the data characterizing acute poisoning in experimental animals following a single oral administration of the studied dyes.

Table 1

Toxicometric parameters upon single intragastric administration of dyes

Dye	Animal species	Doses, mg/kg			Interspecies resistance variability coefficient	Slope function ($\angle S$) of the "dose-effect" line
		LD ₁₆	LD _{50±m}	LD ₈₄		
Riazolan Bordeaux	Rats	4000	6500±840	9000	1.21	1.502
	Mice	3300	4900±750	6700		1.510
Riazolan Yellow 2K	Rats	4200	6200±970	9100	1.92	1.472
	Mice	1900	3230±450	4890		1.515

Table 2.

Median effective time of death of experimental animals upon single intragastric administration of dyes

Dye	Animal species	Dose, mg/kg	Median effective time of death, hours			Slope function ($\angle S$) of the "dose-effect" line
			ET ₁₆	ET _{50±S_x}	ET ₈₄	
Riazolan Bordeaux	Rats	7500	7.08	44.0±9,1	73.4	4.005

Continuation of table 2

	Mice	5000	9.52	44.0±18	99.2	2.284
Riazolan	Rats	10000	8.8	20.0±8,0	42.5	2.260
Yellow 2K	Mice	4500	4.64	9.8±2,0	20.7	2.115

The clinical picture of acute poisoning in rats was characterized by an unkempt appearance, hypokinesia (reduced locomotor activity), a delayed response to external stimuli, decreased appetite, and fecal staining matching the color of the dye. Death occurred in the lateral position within 1-2 days following dye administration.

The interspecies resistance variability coefficients for Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K were 1.21 and 1.92, respectively. According to the presented data, Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K do not exhibit significant interspecies resistance variability.

Following the administration of Riazolan Yellow 2K, an increase in the mass coefficients of the liver and adrenal glands was recorded in rats.

Upon necropsy of the animals that survived a single dose of Riazolan Bordeaux and were euthanized after 2 weeks, macroscopic examination of internal organs revealed an increase in the splenic mass coefficient in rats and a decrease in the hepatic mass coefficient in mice (Table 3).

Table 3.

Internal organ mass coefficients of rats and mice ($\bar{x} \pm S_x$) after single intragastric administration of Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K dyes

Animal Species	Heart	Lungs	Liver	Kidneys	Spleen	Adrenal Glands
Riazolan Bordeaux						
Rats	<u>3.17±0.10</u>	<u>9.5±1.0</u>	<u>37.6±1.8</u>	<u>8.03±.4</u>	<u>7.1±0.9*</u>	<u>0.24±0.01</u>
	2.9±0.04	10.9±1.1	38.5±2.6	7.4±0.6	3.8±0.3	0.21±0.01
Mice	<u>4.2±0.1</u>	<u>12.0±1.9</u>	<u>51.5±2.7*</u>	<u>11.0±0,3</u>	<u>7.6±1.0</u>	—
	4.2±0.1	9.8±1.5	63.9±3.0	12.0±0.06	10.6±2.5	

Continuation of table 3

Riazolan Yellow 2K						
Rats	<u>3.82±0.14</u>	<u>10.2±0.45</u>	<u>38.02±1.10*</u>	<u>7.28±0.31</u>	<u>5.58±0.29</u>	<u>0.32±0.02*</u>
	3.62±0.10	10.5±0.56	34.28±0.12	7.26±0.26	5.29±0.31	0.24±0.02
Mice	<u>4.31±0.15</u>	<u>10.6±1.36</u>	<u>56.81±2.0*</u>	<u>1.06±0.62</u>	<u>7.94±1.12</u>	–
	4.46±0.14	9.55±1.41	48.48±1.21	11.58±.,012	6.96±0.67	

Note: 1 Numerator – experimental group, denominator – control group; 2. * – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

The cumulative properties of the studied dyes were determined in female rats following repeated oral administration of stepwise increasing doses according to the method of Lim et al. (1961).

The initial dose of the dyes was 1/10 LD₅₀, which quantitatively corresponds to 650 mg/kg for Riazolan Bordeaux and 620 mg/kg for Riazolan Yellow 2K. Each experimental group consisted of 10 animals weighing between 220 and 240 grams.

Regarding the clinical picture of poisoning: the first deaths were recorded after animals received a cumulative dose of 14,440 mg/kg of Riazolan Bordeaux and 17,000 mg/kg of Riazolan Yellow 2K.

The last deaths occurred at cumulative doses of 57,390 mg/kg and 53,080 mg/kg, respectively. Data obtained from the study of the cumulative properties of Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K are presented in Tables 4 and 5.

Table 4.

Determination of the cumulative effect of Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow
2K

Dye	Animal Species	Number of LD ₅₀ doses administered ₀	Cumulative dose, mg/kg	Effect (Mortality, %)
Riazolan Bordeaux	Rats	2.2	14440	14.2
		4.4	28530	42.8
		5.6	36230	57.1
		7.9	51620	71.4
		8.8	57390	85.7
Riazolan Yellow 2K	Rats	2.74	17000	12.5
		3.87	22120	25.0
		4.6	28520	37.5
		5.77	35800	50.0
		8.56	53080	62.5

For Riazolan Bordeaux, the LD_{50n} (cumulative median lethal dose) was established at 31900±4300 mg/kg; the LD_{16n} and LD_{84n} values were 17100 and 59800 mg/kg, respectively. The slope function of the "cumulative dose–response" line was $\angle S = 1,8747$.

For Riazolan Yellow 2K, the LD_{50n} was established at 34700±4200 mg/kg; the LD_{16n} and LD_{84n} values were 19400 and 62600 mg/kg, respectively. The slope function of the "cumulative dose–response" line was $\angle S = 1,796$.

Table 5.

Toxicometric parameters of dyes upon repeated administration

Dye	Dose, mg/kg			Accumulation coefficient (K _{aac})	Slope function ($\angle S$) of the "total dose-effect" line
	LD _{16n}	LD _{50n±m}	LD _{84n}		
Riazolan Bordeaux	17100	31900±4300	59800	4,9	1.8747
Riazolan Yellow 2K	19400	34700±4200	62600	5,6	1.796

The accumulation coefficient (K_{acc}), calculated as the ratio of the cumulative median lethal dose (LD_{50n}) to the median lethal dose after a single administration in rats (LD₅₀), was 4.9 for Riazolan Bordeaux and 5.6 for Riazolan Yellow 2K. According to the obtained data, the cumulative properties of the Riazolans, based on the animal mortality criterion, are weakly expressed.

Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K are classified as moderately hazardous substances based on the LD₅₀ values (mice) following intragastric administration and belong to Hazard Class III (moderately hazardous substances).

These dyes exhibit insignificant interspecies resistance variability and indistinct cumulative properties. The risk of acute poisoning following ingestion is considered unlikely.

Azo dyes have been linked to skin and eye irritation in humans, as well as carcinogenic, mutagenic, and lethal effects on other organisms (Christie, 2007; Bae et al., 2006; Popma and Masser, 1999). The potentially harmful effects of metals,

particularly heavy metals such as copper and chromium, on aquatic organisms include growth inhibition, reproductive dysfunction (Segner, 2011; Hayat, 2007), and, in critical cases, lethality (Eisler, 1998).

Upon entering the body, a vast number of substances undergo metabolic modification mediated by cellular enzymatic systems [40].

The local irritating effect of Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K was investigated by administering finely dispersed powders into the eyes of rats and by triple application of a 50% aqueous paste to a depilated (hair-free) area of the rats' skin with a four-hour exposure.

The animals were examined prior to the study (baseline), and at 1 hour and 16 hours post-application. The evaluated parameters included skin fold thickness, skin temperature, and visual observation (Table 6) [63].

According to the results obtained, the studied dyes exhibited no local irritating effect following triple application, as there were no statistically significant differences in skin fold thickness or skin temperature between the control and experimental sites.

Table 6.
Skin condition indicators of rats after triple application (4-hour exposure) of Riazolan
Bordeaux and Riazolan Yellow 2K pastes

Indicators	Baseline (Initial background)	1 hour after application	16 hours after application
Riazolan Bordeaux			
Skin fold thickness, mm	<u>0.85±0.03</u>	<u>0.85±0.04</u>	<u>0.3±0.06</u>
	0.99±0.032	0.7±0.02	0.98±0.03
Skin temperature, °C	<u>36.1±0.1</u>	<u>36.2±0.1</u>	<u>36.2±0.041</u>
	36.2±0.2	36.3±0.2	36.3±0.09
Visual observation	–	No changes	No changes
Riazolan Yellow 2K			
Skin fold thickness, mm	<u>0.981±0.018</u>	<u>0.97±0.016</u>	<u>0.6±0.057</u>
	0.94±0.038	0.95±0.029	0.91±0.028
Skin temperature, °C	<u>36.2±0.036</u>	<u>36.2±0.048</u>	<u>36.2±0.034</u>
	36.3±0.028	36.3±0.032	36.3±0.024
Visual observation	–	No changes	No changes

According to the experimental data, Riazolan Yellow 2K did not exhibit the potential for percutaneous absorption (skin resorption). In contrast, Riazolan Bordeaux caused a statistically significant decrease in hemoglobin levels and red blood cell count, as well as an increase in serum aspartate aminotransferase (AST) activity (Table 7).

Table 7.

Dynamics of physiological and biochemical parameters in the study of percutaneous (skin-resorptive) action in rats upon dermal application of Riazolan Bordeaux paste (rats, $\bar{x} \pm Sx$)

Indicators	Baseline (Initial background)		After 20 applications	
	Control	Experimental	Control	Experimental
Body weight, g	171.5±5.0	168.4±4.2	186.1±4.7	176.3±7.2
Locomotor activity (confined space)	8.1±1.5	8.3±0.9	7.6±1.7	5.8±1.2
Hole-board test count	5.2±0.4	5.5±0.5	4.8±0.7	4.2±0.3
Daily diuresis, mL	6.3±0.4	5.2±0.6	7.1±0.2	5.9±0.2
Urine specific gravity, g/cm ³	1.010±0.002	1.012±0.003	1.015±0.006	1.017±0.013
Urinary urea, mg/mL	11.77±1.18	12.04±0.45	11.37±0.26	12.14±0.39
Urinary creatinine, mg/dL	4.68±0.31	4.53±0.33	4.88±0.40	4.90±0.49
Urinary protein, mg/mL	0.061±0.005	0.063±0.004	0.073±0.006	0.069±0.009
Urinary chlorides, mmol/L	36.68±2.41	35.73±.,72	40.44±2.27	32.2±3.39
Erythrocytes, 10 ⁶ μL	7.713±0.15	7.683±0.23	8.483±0.096	7.33±0.175*
Hemoglobin, g/dL	16.2±0.4	16.6±0.5	16.4±0.39	14.38±0.3*
Leukocytes, 10 ³ μL	14.8±1.2	14.9±0.9	14.10±0.6	15.7±1.3
Blood urea, mg/mL	1.57±0.22	1.58±0.34	1.98±0.22	1.45±0.19
Serum creatinine, mg/dL	1.34±0.09	1,36±0,07	1.35±0.08	1.24±0.09
Serum chlorides, mmol/L	106.5±1.7	107.1±1.8	109.1±1.2	113.8±2.5
Serum AST activity, mmol/L	2.16±0.36	2.11±0.24	1.58±0.07	1.99±0.13*
Serum ALT activity, mmol/L	1.97±0.24	2.09±0.3	1.64±0.22	1.84±0.15

Note:* – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

In rats euthanized upon completion of the study, an increase in the relative weights of the heart and spleen was observed (Table 8).

Thus, Riazolan Bordeaux demonstrates the ability to penetrate intact skin. When analyzing the experimental findings, it should be noted that all Riazolan variants exhibit a similar profile of general systemic toxicity based on the results of acute, subacute, and chronic studies.

Table 8.

Internal organ mass coefficients during skin-resorptive action of Riazolan Bordeaux
and Riazolan Yellow 2K ($x \pm Sx$)

Experimental Conditions	Heart	Lungs	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenal Glands
Riazolan Bordeaux	<u>3.052±0.05*</u>	<u>7.89±0.88*</u>	<u>33.34±0.98</u>	<u>4.33±0.36*</u>	<u>6.47±0.23</u>	<u>0.213±0.017</u>
	2.69±0.09	2.68±0.65	32.28±0.46	3.37±0.16	6.33±0.15	0.255±0.013
Riazolan Yellow 2K	<u>3.69±0.33</u>	<u>7.97±0.79</u>	<u>31.87±0.62</u>	<u>4.66±0.51</u>	<u>6.3±0.23</u>	<u>0.314±0.031</u>
	3.69±0.95	7.68±0.65	31.28±0.42	4.37±0.51	6.54±0.15	0.285±0.014

Notes: 1. Numerator – experimental group, denominator – control group; 2. * – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

It has been reported that azo dyes – Amaranth, Allura Red, and New Coccine – which are currently used as food colorants in Japan, induce specific DNA damage in the mouse colon. To investigate species-specific differences in DNA damage between rats and mice, each dye was administered to male mice (1 and 10 mg/kg) and male rats (10, 100, and 1000 mg/kg) via oral gavage. Samples of the brain, lungs, liver, kidneys, glandular stomach, colon, urinary bladder, and bone marrow were collected at 3 hours (for mice) and at 3, 6, 12, and 24 hours (for rats) post-treatment.

The alkaline comet assay revealed DNA damage in the mouse colon 3 hours after the administration of all dyes at a dose of 10 mg/kg. However, none of the dyes induced DNA damage in rats. Azo dyes must undergo metabolic reduction in the colon to bind to DNA. To determine the transit time of the dyes to the colon following administration, gastric emptying and intestinal transport were studied in mice and rats using Brilliant Blue FCF (BB) as an indicator. The gastric half-emptying time was 70

and 80 minutes for mice and rats, respectively; approximately 60% of BB was cleared from the stomach within 1 hour after gastric intubation in both species. BB reached the colon of mice and rats at 1 and 3 hours post-administration, respectively. Considering the wide dose range and the sampling timeline, which adequately covers the transit time to the colon, rats appear to be insensitive to DNA damage caused by these azo dyes [64].

Based on their acute toxicity parameters, Riazolan Bordeaux and Yellow 2K are classified as Hazard Class III (Moderately Hazardous Substances) according to the toxicity scale. The cumulative properties of Riazolans are weakly expressed (Table 9).

Table 9.

Toxicometric parameters upon intragastric administration of Riazolans

Toxicometric Parameters	Animal Species and Sex	Riazolan Bordeaux	Riazolan Yellow 2K
Median lethal dose, mg/kg (LD ₅₀)	Female rats	6500.0	6200.0
	Female mice	4900.0	3230
	Male rats	–	–
Accumulation coefficient (K _{acc.})	Female rats	4.9	5.6

At the same time, Riazolans are quite similar in the nature of their toxic action. Their toxic impact upon repeated intragastric administration was manifested by uniform alterations, which primarily indicated a systemic response in the form of inhibited body weight gain and an increase in the mass coefficients of the heart, kidneys, spleen, liver, and adrenal glands.

Changes in the functional state of the nervous system were manifested by alterations in behavioral reactions (decreased locomotor activity in a confined space, reduced head-dipping frequency in the hole-board test, and an increase in the summation-threshold index [STI/SPP]).

Hematological changes were characterized by a decrease in red blood cell count and hemoglobin levels against a background of reticulocytosis, an increase in chloride content in the urine and blood serum, and a decrease in alanine aminotransferase (ALT)

activity. Urinalysis revealed increased protein, creatinine, and chloride levels, along with a decrease in urea content.

The characteristic toxic effect of Riazolans upon repeated intragastric administration involves an impact on the hematopoietic system, the functional state of the nervous system, enzyme system activity, and hepatic and renal functions [63].

During the investigation of the effects of chronic (60-day) oral administration in rats of dyes MY (430 mg/kg), MG (13.75 mg/kg), SIII (250 mg/kg), and their combination (YGR: MY 143.33 + MG 4.52 + SIII 83.33 mg/kg), a significant decrease in grip strength, spontaneous locomotor activity, as well as the activity of acetylcholinesterase (AChE), monoamine oxidase-B (MAO-B), and mitochondrial complexes I and II was established compared to the control group. The activation of free radical processes and the development of oxidative stress are universal mechanisms that play a key role in the realization of the action of most toxic agents [65, 66].

Experimental studies demonstrate that organic Riazolans can stimulate the activity of lipid peroxidation (LPO) processes in biological systems. This is manifested by an increase in the levels of malondialdehyde (MDA) and other products of lipid peroxide degradation, which serve as markers of oxidative stress. Under the influence of Riazolans, free radical oxidation reactions are activated, potentially leading to cell membrane damage, alterations in the functioning of enzyme systems, and impairment of the body's antioxidant defense [67, 68, 69].

The impact of various toxic factors leads to a shift in the balance between pro-oxidant and antioxidant systems toward the pro-oxidant side, resulting in the development of so-called "oxidative stress." Under these conditions, oxidative stress emerges from an imbalance between the excessive production of reactive oxygen species (ROS) and the inability of antioxidant systems to ensure their neutralization [65].

The mechanism of action is explained by the ability of Riazolans to form active radical products that interact with membrane polyunsaturated fatty acids (PUFAs),

initiating lipid peroxidation (LPO) chain reactions. This effect is particularly pronounced under chronic or repeated exposure to the substance.

Biochemical assessment revealed a marked enhancement of lipid peroxidation processes against a background of decreased levels of reduced glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), and catalase (CAT), indicating the development of oxidative stress. Histopathological examination of the corpus striatum demonstrated significant structural damage to the nervous tissue

Thus, the results obtained allow for the conclusion that a link exists between azo dye exposure and behavioral changes in rats, mediated by disturbances in biochemical and neurochemical processes. Based on the findings, the development of a neurotoxic effect can be established, manifested by motor impairments associated with increased oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inhibition of AChE and MAO-B, and morphological damage to neurons in the corpus striatum [60].

The clinical picture of subacute poisoning with Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K was generally uniform and largely similar to the manifestations of intoxication observed in the acute experiment. However, it was characterized by less pronounced clinical symptoms compared to the acute course.

A progressive decrease in succinate dehydrogenase (SDH) activity was noted in the liver and heart of rats following poisoning with elevated doses of the food dye Azorubine. A more pronounced reduction in this enzyme's activity was observed at a dose of 100 mg/kg, both in the liver (by 1.7-fold by the end of the experiment) and in the heart (by 1.3-fold). A similar decrease was recorded during the study of cytochrome oxidase activity. Alongside the inhibited activity of energy metabolism enzymes, alterations were observed in the primary substrates of energy metabolism – glucose and glycogen. Hyperglycemia was noted against a background of decreased glycogen content in the liver and heart of rats after Azorubine poisoning. The 100 mg/kg dose of the dye proved to be more toxic, as evidenced by statistically significant changes in energy supply processes throughout the entire experiment [70].

Under the influence of Riazolan Bordeaux, an increase in the mass coefficients of the heart, kidneys, and spleen was observed, whereas the effect of Riazolan Yellow 2K

was accompanied by an elevation in the mass coefficients of the liver, kidneys, and adrenal glands (Table 10).

Table 10.
 Internal organ mass coefficients upon repeated oral administration of Riazolan
 Bordeaux and Riazolan Yellow 2K ($x \pm Sx$)

Experimental Conditions	Heart	Lungs	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenal Glands
Riazolan Bordeaux	$\frac{3.57 \pm 0.21^*}{2.79 \pm 0.11}$	$\frac{8.73 \pm 0.48}{8.43 \pm 0.59}$	$\frac{36.05 \pm 0.51}{35.87 \pm 0.47}$	$\frac{5.23 \pm 0.27^*}{4.56 \pm 0.32}$	$\frac{7.24 \pm 0.3^*}{6.28 \pm 0.3}$	$\frac{0.22 \pm 0.01}{0.21 \pm 0.01}$
Riazolan Yellow 2K	$\frac{3.78 \pm 0.59}{3.32 \pm 0.82}$	$\frac{6.64 \pm 0.68}{6.51 \pm 0.52}$	$\frac{35.8 \pm 1.4^*}{31.18 \pm 1.8}$	$\frac{5.18 \pm 0.5^*}{4.48 \pm 0.33}$	$\frac{8.12 \pm 0.5^*}{6.32 \pm 0.4}$	$\frac{0.259 \pm 0.02^*}{0.186 \pm 0.02}$

Notes: 1. Numerator – experimental group, denominator – control group; 2. * – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

It is known that upon repeated or chronic exposure, organic Riazolans are capable of disrupting the balance of neurotransmitter systems, which is manifested in decreased adaptive responses to stress factors and increased sensitivity to novel stimuli.

Studies have shown that exposure to organic Riazolans in animals induces behavioral changes, including increased or disorganized locomotor activity and disturbances in orientation responses. It has been established that the action of Riazolans leads to a decrease in nervous system tone, alterations in heart rate, and blood glucose levels, indicating an impact on the autonomic centers and the overall functional activity of the nervous system [71].

Chronic exposure to Riazolans results in changes in spontaneous locomotor activity and impaired coordination of movements, signifying a disruption of the functional state of the CNS [72].

Alterations in the functional state of the nervous system were manifested by the modification of behavioral reactions: a decrease in locomotor activity in a confined space and an increase in the Summation-Threshold Index (STI/SPP) under the influence of Riazolan Bordeaux. Riazolan Yellow 2K also caused a decrease in

locomotor activity in a confined space, a reduction in head-dipping frequency (hole-board test), and an increase in STI/SPP (following 20 consecutive administrations).

Thus, organic Riazolans possess a potentially hazardous effect on the nervous system, even in the absence of overt morphological lesions, emphasizing the need for monitoring their use and implementing preventive measures in occupational settings.

According to experimental studies of various Riazolan types (metal-complex azo dyes), it has been established that their exposure may be accompanied by changes in the hematopoietic system, especially upon repeated or inhalation exposure. Hematological changes under the influence of azo dyes may be associated with their metabolic activation and the formation of aromatic amines, which exert a toxic effect on the blood system and hematopoietic organs [73].

The results of the investigation of hematological and biochemical parameters during the experiment are presented in Table 11.

Table 11.

Hematological and biochemical parameters of rats ($x \pm Sx$ upon repeated oral administration of Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K

Indicator	Riazolan Bordeaux		Riazolan Yellow 2K	
	Baseline	After 20 administrations	Baseline	After 20 administrations
Summation-threshold index (STI), ms	$5,9 \pm 0,5$	$8,2 \pm 0,3^*$	$7,68 \pm 0,2$	$7,33 \pm 0,33^*$
	$5,8 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,5$	$7,32 \pm 0,48$	$6,17 \pm 0,47$
Hole-board test count (3 min)	$5,6 \pm 0,8$	$3,5 \pm 1,5$	$6,92 \pm 0,52$	$3,33 \pm 0,42^*$
	$5,4 \pm 1,6$	$4,8 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,56$	$5,83 \pm 0,79$
Locomotor activity (confined space, 3 min)	$4,9 \pm 0,9$	$4,2 \pm 1,2^*$	$6,5 \pm 0,58$	$4,0 \pm 0,77^*$
	$5,2 \pm 1,1$	$6,8 \pm 1,0$	$6,8 \pm 0,42$	$7,67 \pm 1,76$
Urinary protein, mg/mL	$0,16 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,01$	$0,074 \pm 0,009$	$0,4 \pm 0,019^*$
	$0,15 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,012$	$0,07 \pm 0,014$
Urinary urea, mg/mL	$12,6 \pm 0,9$	$10,1 \pm 0,2$	$13,92 \pm 0,057$	$9,99 \pm 1,051^*$
	$12,3 \pm 1,04$	$12,2 \pm 1,3$	$14,32 \pm 0,78$	$10,43 \pm 0,066$
Urinary chlorides, mmol/L	$101,4 \pm 21,3$	$143,8 \pm 14,9^*$	$102,3 \pm 7,2$	$80,09 \pm 7,69$
	$99,6 \pm 16,8$	$84,3 \pm 6,4$	$108,5 \pm 5,8$	$84,27 \pm 6,4$
Erythrocytes, $10^6/\mu\text{L}$	$8,23 \pm 0,18$	$7,82 \pm 0,14^*$	$8,36 \pm 0,42$	$7,79 \pm 0,206^*$
	$8,52 \pm 0,21$	$8,48 \pm 0,11$	$8,29 \pm 0,32$	$8,48 \pm 0,09$

Continuation of table 11

Hemoglobin, g/dL	$15,53 \pm 0,28$	$15,11 \pm 0,29^*$	$12,54 \pm 0,49$	$12,66 \pm 0,49$
	$15,61 \pm 0,14$	$16,39 \pm 0,28$	$12,32 \pm 0,58$	$12,39 \pm 0,38$
Reticulocytes, %	$38,4 \pm 1,6$	$44,1 \pm 1,9^*$	$70,6 \pm 5,38$	$88,4 \pm 5,32^*$
	$36,6 \pm 2,0$	$38,7 \pm 2,1$	$68,5 \pm 5,42$	$65,9 \pm 6,18$
Leukocytes, $10^3 \mu\text{L}$	$14,9 \pm 0,9$	$13,47 \pm 1,66$	$6,18 \pm 0,49$	$6,82 \pm 0,34$
	$14,8 \pm 1,2$	$14,95 \pm 0,67$	$6,29 \pm 0,52$	$6,32 \pm 0,67$
Serum chlorides, mmol/L	$110,7 \pm 1,4$	$130,3 \pm 5,6^*$	$89,7 \pm 1,54$	$111,78 \pm 2,64$
	$111,2 \pm 1,6$	$110,0 \pm 1,3$	$91,4 \pm 1,79$	$109,09 \pm 1,28$
Serum ALT activity, mmol/L	$1,88 \pm 0,21$	$2,03 \pm 0,016$	$2,19 \pm 0,19$	$1,44 \pm 0,17^*$
	$2,3 \pm 0,18$	$1,64 \pm 0,02$	$2,24 \pm 0,15$	$1,94 \pm 0,022$

Notes: 1. Numerator – experimental group, denominator – control group; 2. * – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

The identified alterations were characterized by a decrease in red blood cell (RBC) count and hemoglobin (Hb) levels against a background of reticulocytosis, alongside an increase in urinary and serum chloride concentrations under the influence of Riazolan Bordeaux. The administration of Riazolan Yellow 2K was also accompanied by a reduction in RBC count and an increase in reticulocyte content (following 20 consecutive doses).

A decrease in alanine aminotransferase (ALT) activity was recorded in the blood of the experimental animals. Urinalysis revealed elevated levels of protein, creatinine, and chlorides, as well as a decrease in urea content (after the 20-dose administration). A characteristic feature of the toxic action of Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K upon repeated intragastric administration is their impact on the hematopoietic system, the functional state of the nervous system, enzymatic activity, as well as hepatic and renal functions.

Determination of acute and chronic inhalation thresholds was conducted using 36-cell inhalation chambers. The effects of a single inhalation exposure to high aerosol concentrations of the studied dyes were evaluated in female white rats. The maximum achievable concentrations were $390.4 \pm 12.6 \text{ mg/m}^3$ for Riazolan Bordeaux and $408.6 \pm 12.4 \text{ mg/m}^3$ for Riazolan Yellow 2K. No lethal cases were recorded throughout the entire experimental period.

In animals exposed to Riazolan Bordeaux aerosol at a concentration of $390.4 \pm 12.6 \text{ mg/m}^3$, alterations in physiological parameters were observed immediately following the exposure and 16 hours later: these included a decrease in locomotor activity in a confined space, an increase in the Summation-Threshold Index (STI/SPP), and an elevated respiratory rate. Sixteen hours post-exposure, a reduction in red blood cell (RBC) count and hemoglobin (Hb) levels, along with a decrease in serum aspartate aminotransferase (AST) activity, was noted. Elevated concentrations of urea and chlorides were recorded in the urine. Meanwhile, internal organ mass coefficients in the experimental animals did not differ from control values.

Upon a single exposure to Riazolan Bordeaux aerosol at a concentration of $57.1 \pm 3.9 \text{ mg/m}^3$, an increase in STI and respiratory rate was observed after 4 hours. Sixteen hours post-exposure, elevated urinary urea levels and decreased AST activity were detected. Internal organ mass coefficients remained unchanged. By the 8th day following inhalation at both concentrations, all parameters returned to control levels. At the lower concentration of Riazolan Bordeaux ($11.7 \pm 1.8 \text{ mg/m}^3$), no significant changes in the physiological status of the organisms were found. Thus, the concentration of 57.1 mg/m^3 can be considered close to the acute threshold (Lim_{ac}), while 11.7 mg/m^3 is established as a non-effective concentration.

In animals exposed to Riazolan Yellow 2K aerosol at a concentration of $408.6 \pm 12.4 \text{ mg/m}^3$, a decrease in locomotor activity, an increase in the Summation-Threshold Index (STI/SPP), and an elevated respiratory rate were observed as early as 1 hour post-exposure. After 16 hours, the trend toward tachypnea persisted, and the red blood cell (RBC) count in the blood decreased. In the blood serum, elevated levels of creatinine and urea, along with a decrease in cholinesterase activity, were observed. Urinalysis revealed increased levels of chlorides, urea, and protein.

By the end of the observation period, all studied parameters returned to the physiological baseline. Under conditions of a single inhalation exposure to Riazolan Yellow 2K at a concentration of 52.7 mg/m^3 , an increase in STI to 8.86 ± 0.28 (compared to 7.78 ± 0.32 in the control group) and an increase in respiratory rate to 112.5 ± 3.98 (compared to 101.7 ± 4.84 in the control group) were recorded after one

hour. In the blood serum, a decrease in cholinesterase activity to 81.4 ± 4.38 (control – 108.9 ± 5.21) and an increase in creatinine levels to 2.08 ± 0.013 (vs. 1.76 ± 0.062 in the control) were observed. Sixteen hours post-exposure, elevated urinary urea content was noted. However, all parameters normalized by the conclusion of the observation period.

A four-hour inhalation exposure to Riazolan Yellow 2K aerosol at a lower concentration (9.4 mg/m^3) did not induce any changes in the studied indicators throughout the entire observation period. In rats euthanized after the completion of the observation, an increase in the mass coefficients of the liver and spleen was detected only following exposure to the high aerosol concentration (408.6 mg/m^3) (Table 11). These results allow for the concentration of 52.7 mg/m^3 of Riazolan Yellow 2K aerosol to be considered close to the acute threshold (Lim_{ac}), while the concentration of 9.4 mg/m^3 can be regarded as non-effective.

Table 12.

Internal organ mass coefficients ($\bar{x} \pm Sx$) of rats following a single inhalation exposure
to Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K

Concentration, mg/m^3	Heart	Lungs	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenal Glands
Riazolan Bordeaux						
390,4±12,6	2,4±0,12	7,8±0,44	34,8±1,67	5,1±0,38	5,9±0,44	0,22±0,012
57,1±3,9	2,8±0,24	8,0±0,42	36,2±1,92	4,7±0,52	6,2±0,32	0,24±0,013
11,7±1,8	2,7±0,22	8,2±0,54	35,7±1,45	4,8±0,38	6,0±0,44	0,22±0,015
Control	2,7±0,10	8,1±0,36	35,5±1,58	4,7±0,35	6,4±0,22	0,23±0,020
Riazolan Yellow 2K						
408,6±12,4	3,8±0,21	7,5±0,55	37,6±1,92*	5,6±0,29*	6,3±0,38	0,20±0,011
52,7±6,3	3,5±0,018	6,8±0,42	34,5±1,32	4,8±0,26	6,8±0,36	0,19±0,015
9,4±1,12	3,6±0,15	6,7±0,58	33,9±1,42	4,6±0,33	6,7±0,44	0,19±0,016
Control	3,7±0,081	6,8±0,62	32,0±1,74	4,4±0,31	6,6±0,31	0,19±0,014

Note:* – statistically significant difference compared to the control group $p < 0,05$.

When assessing the comparative toxicity of dyes containing a metal atom in their structure, it is inappropriate to rely solely on the results of acute experiments. Many such compounds are characterized by the development of chronic intoxications

resulting from prolonged exposure to low concentrations or repeated episodes of mild acute poisoning.

Chronic inhalation exposure to aerosols of Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K over a 4-month period (exposure for 4 hours daily, 6 days a week) was investigated in male rats. The animals were examined prior to the experiment, after 2 weeks, monthly thereafter, and following the recovery period. Aerosol concentrations were selected at levels close to the acute inhalation thresholds (LD_{50}) and to the calculated Tentative Safe Exposure Levels (TSEL/OBRV) for the air of the working zone. Control animals were kept under identical conditions but without exposure to the dyes.

Prolonged inhalation exposure to Riazolan Bordeaux at a concentration of 43,8 mg/m^3 induced a clinical picture of intoxication similar to that observed upon gastrointestinal administration. Experimental animals exhibited inhibited body weight gain, and by the end of the experiment, these parameters differed significantly from the control values.

After two weeks of exposure (43.8 mg/m^3), an increased respiratory rate, a decrease in the Summation-Threshold Index (SPP), and an increase in the number of Heinz bodies in erythrocytes were recorded. The identified alterations persisted until the completion of the study.

After two months of exposure, a decrease in behavioral activity was observed (including locomotor activity in a confined space and head-dipping frequency), alongside a reduction in red blood cell count, hemoglobin levels, reticulocytes, and white blood cell count. In the blood serum, a decrease in urea content and cholinesterase activity, and an increase in chloride concentration were recorded. Urinalysis revealed a reduction in 16-hour diuresis and elevated levels of urea and protein. These disturbances persisted until the end of the experiment.

By the third month, a decrease in total serum protein and aspartate aminotransferase activity was established. Meanwhile, the morphological blood composition and the ratio of protein fractions did not differ significantly from control values throughout the study. Following the recovery period, no differences between

the experimental and control groups were detected, indicating the reversibility of the changes.

Under the inhalation exposure to Riazolan Bordeaux at a concentration of 11,6 mg/m³ statistically significant alterations were recorded during the 3rd and 4th months of the study: a decrease in the activity of nervous processes, an increased respiratory rate, elevated urinary urea and protein, increased blood reticulocytes, elevated serum chlorides, and decreased cholinesterase activity. Following the recovery period, these parameters returned to baseline.

Macroscopic examination of the internal organs of rats euthanized after the completion of the inhalation exposure revealed an increase in the mass coefficients of the heart, lungs, and kidneys. Inhalation exposure to Riazolan Bordeaux aerosol at the lower concentration (3,2 mg/m³) did not induce any significant changes in the studied parameters throughout the entire observation period.

Consequently, based on the results of the chronic experiment, the concentration of 11.6 mg/m³ can be considered the chronic threshold (Lim_{ch}), while 3,2 mg/m³ is established as the no-observed-effect level (NOEL).

Histological examination of the liver revealed lymphocytic infiltration of the portal tracts, as well as granular and, in some areas, vacuolar degeneration of cells, predominantly in the centrilobular regions (central parts of the lobules). In the kidneys, granular degeneration of the epithelial cells of the convoluted tubules was noted, while in the heart, focal granular degeneration of cardiomyocytes was observed.

Histological examination of the internal organs of rats exposed to inhalation of Riazolan Bordeaux at a concentration of 11,6 mg/m³, did not reveal significant tissue alterations. Analysis of the internal organs following the recovery period showed an absence of the differences (other than body weight gain) observed during the experiment, indicating the reversibility of the changes.

The chronic inhalation exposure of Riazolan Yellow 2K aerosol was investigated at concentrations of 37,3 mg/m³ and 7,5 mg/m³. Two months after the onset of exposure (37,3 mg/m³), a decrease in behavioral activity (head-dipping frequency and locomotor activity in a confined space), along with an increase in heart rate (HR), respiratory rate,

and the number of Heinz bodies, were noted. By the third month, a decrease in daily diuresis, an increase in urine specific gravity, and elevated levels of urinary protein and urea were observed. In the blood, the red blood cell count decreased, while in the serum, creatinine and urea levels, as well as cholinesterase and AST activity, were reduced. After four months, a decrease in hemoglobin and blood urea levels was detected.

The body weight gain of the experimental rats was lower than that of the control group by the end of the study. The levels and ratios of serum protein fractions did not differ significantly from the control values throughout the experiment. Following the recovery period, no differences were observed between the control and experimental groups, confirming the reversibility of the identified changes.

Upon necropsy of the rats euthanized after the completion of the inhalation exposure, an increase in the hepatic mass coefficient was observed. Histological examinations revealed necrotic changes in hepatocytes in the centrilobular regions (central parts of the liver lobules), granular degeneration of the epithelium of the convoluted tubules in the kidneys, and mucus accumulation in the small bronchi of the lungs. After the recovery period, only indistinct signs of necrotic changes in hepatocytes persisted in a small number of rats, indicating the overall reversibility of the observed lesions.

During the examination of experimental animals exposed to Riazolan Yellow 2K aerosol inhalation at a concentration of 7,5 mg/m³, the 3rd–4th months of the study revealed a decrease in locomotor activity in a confined space, an increase in the Summation-Threshold Index (SPP) and urinary urea levels, a reduction in red blood cell count, an increase in Heinz bodies in the blood, and a decrease in serum AST activity.

The direction of these alterations was analogous to those observed at the higher concentration of Riazolan Yellow 2K; however, the magnitude of the effects was less pronounced. Certain physiological parameters (such as head-dipping frequency, respiratory rate, and the presence of Heinz bodies in erythrocytes) did not differ from

those of the control animals. Conversely, at an aerosol concentration of 7,5 mg/m³, these indicators exhibited consistent and stable alterations.

Histological examination of the internal organs of rats subjected to inhalation of Riazolan Yellow 2K aerosol at a concentration of 7,5 mg/m³, revealed no significant structural tissue changes. Following the recovery period, no differences in the studied parameters between control and experimental animals were identified.

Thus, according to the chronic experiment data, a Riazolan Yellow 2K aerosol concentration of 7,5 mg/m³, during inhalation exposure can be considered close to the chronic threshold (Lim_{ch}).

Given the extensive use of azo dyes as colorants in food products, pharmaceuticals, and cosmetics, the safety and potential health risks associated with their ingestion are a matter of increasing concern. Among these, tartrazine is currently the most widely utilized food colorant. Research has demonstrated that tartrazine exhibits nephrotoxic and hepatotoxic effects in rodents at a dose of 500 mg/kg of body weight. Furthermore, it adversely affects fertility and reproductive function in mice and rats at doses ranging from 200 to 500 mg/kg. In studies involving *Danio rerio* (Zebrafish) embryos, certain azo dyes were found to induce developmental delay, edema, and embryonic mortality, along with structural anomalies at elevated concentrations [74].

The effects on gonads and embryogenesis were investigated in male rats subjected to chronic inhalation exposure of Riazolan Bordeaux at concentrations of 43, mg/m³ and 11,6 mg/m³, as well as Riazolan Yellow 2K at concentrations of 37,3 mg/m³ and 7,5 mg/m³.

The functional state of germ cells (including acid and osmotic resistance, the presence of abnormal forms, and sperm concentration) did not differ significantly between the control and experimental groups (Table 13).

Table 13.

Functional state of spermatozoa in white male rats during inhalation exposure to
Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K aerosols

Dye Concentration, mg/m ³	Sperm Count, million/g.	Osmotic Resistance, % NaCl	Acid Resistance, pH	Abnormal Sperm Forms, %
Riazolan Bordeaux				
Control	2.72±0.74	4.3±0.33	4.3±0.20	5.3±0.4
43,8±3,6	2.40±0.88	4.2±0.14	4.04±0.14	5,3±0.4
11,6±1,2	2.47±0.45	4.0±0.27	4.3±.,18	5.0±0.3
3,2±0,2	2.64±0.32	4.1±0.9	4.3±0.15	5.2±0.3
Riazolan Yellow 2K				
Control	3.28±0.83	2.94±0.12	5.063±0.12	4.540±0.23
37,3±4,2	3.31±0.69	2.82±0.13	5.022±0.14	4.986±0.25
7,5±1,2	2.898±0.52	3.025±0.11	4.856±0.17	4.892±0.3

Visual examination of the male reproductive organs revealed no pathological changes, such as hemorrhages, atrophy, or inflammatory processes. Furthermore, no differences were identified between the animals of the control and experimental groups. All indicators remained within the physiological normal range (Table 14).

The potential effect of the studied dyes on reproductive function was evaluated in female rats under conditions of inhalation exposure throughout the entire gestation period. The concentrations were 42,7 mg/m³ and 12,4 mg/m³ for Riazolan Bordeaux, and 35,6 mg/m³ and 7,0 mg/m³ for Riazolan Yellow 2K. On the 20th day of gestation, the animals were euthanized for further investigation.

Table 14.

Macroscopic examination indicators and mass coefficients of reproductive organs in
male white rats during chronic inhalation exposure to Riazolan Bordeaux and
Riazolan Yellow 2K aerosols

Dye Concentration, mg/m ³	Macroscopic Examination of Testes		Reproductive Organ Mass Coefficients, g/100g		
	Relative Density, g/mg	Dimensions, cm ²	Testes	Prostate	Seminal Vesicles
Riazolan Bordeaux					
Control	0.956±0.069	2.57±0.15	0.451±0.051	0.180±0.014	0.349±0.051
43.8±3.6	1.048±0.139	2.47±0.19	0.450±0.042	0.191±0.031	0.340±0.001
11.6±1.2	1.036±0.044	2.44±0.14	0.448±0.052	0.185±0.016	0.329±0.016
3.2±0.2	1.018±0.139	2.37±0.19	0.433±0.047	0.171±0.031	0.334±0.001

Continuation of table 14

Riazolan Yellow 2K					
Control	1.232±0.17	2.019±0.092	0.446±0.051	0.172±0.020	0.292±0.024
37.3±4.2	0.986±0.13	1.815±0.079	0.387±0.052	0.162±0.031	0.272±0.031
7.5±1.2	1.218±0.15	1.832±0.068	0.379±0.052	0.165±0.016	0.278±0.026

During the visual inspection, the presence of hemorrhages, purulent deposits, and other pathological signs was taken into account (Table 15).

Table 15.

Reproductive function indicators of female white rats during inhalation exposure to Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K aerosols

Indicators	Control	Concentration, mg/m ³		Control	Concentration, mg/m ³	
		42,7±2,2	12,4±1,2		35,6±3,2	7,0±2,1
	Riazolan Bordeaux			Riazolan Yellow 2K		
Number of fetuses per female						
– Live fetuses	9,63±0,7	10,0±0,9	9,25±0,5	8,83±0,5	7,7±1,2	8,33±1,2
– Dead fetuses	0,63±0,38	0,57±0,29	0,5±0,27	1,17±0,47	2,67±1,73	1,67±0,33
– Corpora lutea	11,5±0,5	11,14±0,9	11,88±0,8	11,00±0,4	9,0±1,3	9,0±1,0
– Implantation sites	10,25±0,6 5	10,43±0,89	10,25±0,49	10,33±0,6 5	10,±0,54	12,7±0,33
Body weight gain, g	111,38±1 0,2	79,73±8,3	110,63±4,2	81,66±4,9	81,7±4,9	88,3±9,3
Ovarian mass coefficient, *10 ⁽⁻⁴⁾	1,07±0,07	1,24±0,09	1,19±0,08	1,26±0,07	1,27±0,07	1,47±0,09
Embryo weight, g	4,60±0,09	4,09±0,05	4,04±0,04	2,517±0,0 3	2,53±0,04	2,79±0,04
Craniocaudal size, sm	3,97±0,03	3,82±0,02	3,89±0,02	3,35±0,02	3,38±0,03	2,8±0,04
Relative placental density, g/ml	0,992±0,01	1,03±0,014	1,05±0,006	1,053±0,01	1,06±0,01	1,04±0,02
Placental weight, g	0,703±0,02	0,72±0,012	0,74±0,017	0,54±0,03	0,55±0,02	0,52±0,01
Placental diameter, sm	1,614±0,02	1,6±0,014	1,57±0,013	1,53±0,015	1,53±0,02	1,45±0,01*
Total embryonic mortality, %	16,54±4,32	12,97±3,43	13,49±2,45	19,60±3,5	31,0±9,83	33,9±9,95
Pre-implantation loss, %	11,126±3,3	10,75±1,8	11,70±1,5	8,77±0,09	9,86±9,9	11,6±8,9
Post-implantation loss, g	5,93±3,7	5,57±2,7	2,083±2,8	11,39±4,7	11,25±9,2	12,25±7,7

Note: * – statistically significant difference compared to the control group (p < 0,05)

Based on these data, Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K are not characterized by gonadotoxic or embryotoxic effects.

Foreign authors have investigated the mutagenic properties of the water-soluble food monoazo dye Red 2G. It was demonstrated that the commercial preparation of this dye induces mutations in bacteria when tested with metabolic activation. Following further purification using the fluctuation test on the E. coli NP2urrA strain, the purified Red 2G did not induce mutations; however, it acquired the potential to cause mutations following oxidation [75].

The allergenic properties of Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K were evaluated via intradermal sensitization of guinea pigs at doses of 50 and 200 mkg. Testing was conducted on days 11-12 following administration. The following immunological tests were utilized:

- SLAT – Specific Leukocyte Agglomeration Test.
- SLLT – Specific Leukocyte Lysis Test.

Additionally, the WBC differential count (leukocyte formula) and serum protein fractions were investigated, eosinophil levels were determined, and skin reactions were evaluated (Table 16).

Table 16.

Assessment of sensitizing properties of Riazolan Bordeaux and Riazolan Yellow 2K following intradermal administration to guinea pigs at doses of 50 and 200 mg

Indicators	Dose, mkg		Dose, mkg	
	50	50	200	50
	Riazolan Bordeaux		Riazolan Yellow 2K	
1	2	3	4	5
Positive skin reaction, scores	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$
SLAT, %	$\frac{1,04 \pm 0,05}{1,01 \pm 0,03}$	$\frac{0,96 \pm 0,04}{1,02 \pm 0,02}$	$\frac{1,03 \pm 0,03}{1,04 \pm 0,04}$	$\frac{1,05 \pm 0,02}{1,04 \pm 0,04}$
SLLT, %	$\frac{5,44 \pm 1,05}{4,71 \pm 1,07}$	$\frac{6,38 \pm 2,09}{7,6 \pm 1,88}$	$\frac{5,28 \pm 1,29}{5,24 \pm 1,21}$	$\frac{5,75 \pm 1,58}{5,24 \pm 1,21}$
WBC differential count, %:				
– Neutrophils	$\frac{26,6 \pm 3,17}{26,4 \pm 1,86}$	$\frac{28,4 \pm 2,94}{26,4 \pm 1,86}$	$\frac{24,7 \pm 3,11}{24,8 \pm 3,11}$	$\frac{25,3 \pm 3,51}{24,8 \pm 3,11}$
– Monocytes	$\frac{3,0 \pm 0,77}{3,5 \pm 1,11}$	$\frac{3,6 \pm 0,86}{3,5 \pm 1,11}$	$\frac{2,5 \pm 0,64}{3,1 \pm 0,43}$	$\frac{3,2 \pm 0,57}{3,1 \pm 0,43}$

Continuation of table 16

– Lymphocytes	$\frac{67,4 \pm 3,14}{67,4 \pm 2,32}$	$\frac{66,2 \pm 5,03}{67,4 \pm 2,32}$	$\frac{68,5 \pm 3,15}{68,3 \pm 3,21}$	$\frac{67,1 \pm 3,21}{68,3 \pm 3,21}$
Serum protein fractions, %				
– Albumins	$\frac{50,9 \pm 2,09}{50,0 \pm 2,32}$	$\frac{50,1 \pm 3,93}{50,0 \pm 2,32}$	$\frac{52,8 \pm 1,94}{52,2 \pm 2,03}$	$\frac{51,9 \pm 2,46}{52,2 \pm 2,03}$
– Globulins: $\alpha_1 + \alpha_2$	$\frac{23,7 \pm 0,77}{24,5 \pm 1,56}$	$\frac{22,6 \pm 2,47}{24,5 \pm 1,56}$	$\frac{22,6 \pm 0,78}{22,1 \pm 1,04}$	$\frac{22,8 \pm 1,36}{22,1 \pm 1,04}$
β	$\frac{12,6 \pm 0,72}{13,5 \pm 0,90}$	$\frac{12,7 \pm 0,88}{13,5 \pm 0,90}$	$\frac{12,2 \pm 0,58}{12,8 \pm 0,67}$	$\frac{12,9 \pm 0,75}{12,8 \pm 0,67}$
γ	$\frac{12,6 \pm 1,14}{11,6 \pm 0,62}$	$\frac{11,28 \pm 1,02}{11,6 \pm 0,62}$	$\frac{12,4 \pm 1,29}{12,9 \pm 0,88}$	$\frac{12,6 \pm 1,15}{12,9 \pm 0,88}$

Notes: Numerator – experimental group, denominator – control group. 2* – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

According to the experimental data obtained, none of the applied tests exceeded the physiological normal ranges. No statistically significant differences were identified between the indicators of the control and experimental groups. Thus, sensitizing properties are not characteristic of Riazolan Bordeaux and Yellow 2K.

Experimental studies of the toxicological properties of Riazolan Bordeaux and Yellow 2K across various administration routes allow for these compounds to be classified as moderately toxic based on the LD₅₀ criterion. For Riazolan Bordeaux, penetration through intact skin is possible, whereas Riazolan Yellow 2K exhibits no local irritating or percutaneous (skin-resorptive) action.

Specific allergenic, mutagenic, embryotoxic, or gonadotoxic effects are not characteristic of these dyes. Under inhalation exposure, they exert a general systemic toxic effect on the animal organism, primarily influencing the functional state of the nervous system (alterations in behavioral responses, increased spontaneous locomotor activity), while causing a reduction in red blood cell count and hemoglobin levels, decreased serum enzyme activity, and an increase in urinary protein and chloride concentrations

In determining the acute toxicity parameters, the organic dyes Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh were administered intragastrically as 20% and 50% suspensions in a 1.5% starch gel to rats and mice.

Clinical picture of poisoning: Following administration, the animals appeared depressed and hypokinetic (showed reduced mobility). After 45 minutes, labored intermittent respiration and slight tremors were observed; reactions to external stimuli (light, sound) were delayed. After 1 hour, the extremities (paws, ears, tail) were stained the color of the dye, the coat was ruffled (unkempt), responses to touch were weak, and animals showed no interest in food. After 1.5 hours, deaths occurred in the ventral position. The majority of the animals died within 1-2 days. After 24 hours, the surviving animals exhibited ruffled coats and fecal staining matching the dye color; food consumption was poor, and activity remained low. On the 2nd day, the condition persisted, with dye staining remaining in the perineal area; however, food intake began to resume, and activity increased. By the 4th–5th days, the animals' condition returned to normal, feces showed no traces of the dye, and the rats were active and feeding. No further signs of poisoning were observed. In mice, the symptoms were dominated by general systemic toxicity (lethargy, weakened reflexes, etc.), resembling those observed in rats (at a dose of 5000 mg/kg body weight). By the 3rd-4th days, the mice had fully recovered their activity.

For Riazolan Yellow 14-92, the LD₅₀ was established at 11700 ± 1100 mg/kg body weight (female rats), 10009±800 mg/kg body weight (male rats), and 4620±570 mg/kg body weight (mice). For Riazolan Red 2Zh, the LD₅₀ was established at 11757±1508 mg/kg (female rats) (Table 17).

Table 17.

Toxicometric parameters upon single intragastric administration of Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh dyes

Dye Name	Animal Species and Sex	Doses, mg/kg			Slope funcio∠S	Coefficient of lethal dose variability
		LD ₁₆	LD ₅₀ ±m	LD ₈₄		
Riazolan Yellow 14-92	Female rats	8480	11770±1100	15060	1.334	1.762
	Male rats	7700	10009±800	12400	1.269	1.610
Riazolan Yellow 14-92	Male mice	2980	4620±650	7160	1.551	2.402
Riazolan Red 2Zh	Female rats	8060	11757±1508	15454	1.387	1.917

For mice, the LD50 value was not reached - administration of the maximum achievable dose of Riazolan Red 2Zh (5000 mg/kg) did not cause any animal deaths. The LD₁₆ and LD₈₄ values were 8480 and 15060 mg/kg for Riazolan Yellow 14-92, and 8060 and 15454 mg/kg for Riazolan Red 2Zh, respectively. During necropsy of animals administered a dose of 5000 mg/kg body weight, macroscopic examination of the internal organs in rats revealed an increase in the kidney mass coefficient (Table 18).

Table 18.

Internal organ mass coefficients of rats and mice ($\bar{x} \pm S_x$) following a single intragastric administration of Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh dyes

Animal Species and Sex	Heart	Lungs	Liver	Kidneys	Spleen	Adrenal Glands
Riazolan Yellow 14-92						
Female rats	$\frac{3.72 \pm 0.15}{3.45 \pm 0.09}$	$\frac{10.3 \pm 0.86}{10.7 \pm 0.68}$	$\frac{37.83 \pm 1.2^*}{34.02 \pm 0.9}$	$\frac{7.18 \pm 0.28}{7.16 \pm 0.23}$	$\frac{5.62 \pm 0.27}{5.19 \pm 0.26}$	$\frac{0.31 \pm 0.02^*}{0.23 \pm 0.02}$
	Male rats	$\frac{3.84 \pm 0.12}{3.54 \pm 0.11}$	$\frac{11.32 \pm 0.67}{11.1 \pm 0.73}$	$\frac{37.7 \pm 1.32^*}{33.18 \pm 0.9}$	$\frac{7.64 \pm 0.3}{7.26 \pm 0.25}$	$\frac{5.46 \pm 0.31}{5.82 \pm 0.28}$
Riazolan Red 2Zh						
Female rats	$\frac{2.76 \pm 0.06}{2.77 \pm 0.03}$	$\frac{5.48 \pm 0.20}{5.57 \pm 0.19}$	$\frac{27.7 \pm 0.264}{27.8 \pm 0.245}$	$\frac{5.59 \pm 0.19^*}{4.98 \pm 0.17}$	$\frac{3.30 \pm 0.21}{3.37 \pm 0.15}$	$\frac{0.260 \pm 0.012}{0.241 \pm 0.01}$
Female mice	$\frac{5.57 \pm 0.19}{5.46 \pm 0.18}$	$\frac{10.39 \pm 1.14}{10.35 \pm 0.98}$	$\frac{49.64 \pm 1.59}{49.5 \pm 1.07}$	$\frac{17.39 \pm 1.12}{17.2 \pm 0.47}$	$\frac{6.98 \pm 0.33}{6.54 \pm 0.43}$	-

Notes: 1. Numerator – experimental group, denominator – control group. 2.* – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

No changes in organ mass coefficients were observed in mice. Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh are not characterized by pronounced interspecies resistance variability. The interspecies resistance variability coefficients for Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh are 2.18 and 2.35, respectively..

The cumulative properties of Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh were investigated in female rats following repeated intragastric administration of stepwise increasing doses according to Lim's subchronic toxicity method (1961). The initial dose was 1/10 LD₅₀. The LD_{50n} values were established at 36500±4300 and

71280±11472 mg/kg body weight, respectively. The LD_{16n} and LD_{84n} values were 16200 mg/kg and 56900 mg/kg body weight for Riazolan Yellow 14-92, and 45640 and 96920 mg/kg body weight for Riazolan Red 2Zh. The slope function of the dose-response line ($\angle S$) was 1.905 and 1.460, respectively. The accumulation coefficients (K_{acc}) were 5.43 for Riazolan Yellow 14-92 and 6.06 for Riazolan Red 2Zh, indicating weakly expressed cumulative properties of these dyes. Based on the LD₅₀ (mice) upon intragastric administration, the organic dye Riazolan Yellow 14-92 is categorized as Hazard Class III (moderately hazardous substances), characterized by insignificant interspecies resistance variability and weak cumulative properties. According to the LD₅₀ (rats), the organic dye Riazolan Red 2Zh belongs to Hazard Class IV (low-hazard substances), also without pronounced interspecies variability or accumulation. The probability of developing acute poisoning following ingestion is low.

The nature of the toxic effect on the experimental animals was investigated following repeated oral administration of Riazolan Yellow 14-92 to rats as a 20% suspension in 1.5% starch gel at a dose of 1/10 LD₅₀ (1100 mg/kg) over a one-month period. The animals were examined prior to the experiment and upon its completion. Riazolan Yellow 14-92 induced alterations in behavioral reactions (decreased locomotor activity in a confined space) and reduced the Summation-Threshold Index (SPP). Urinalysis revealed increased levels of protein, creatinine, and chlorides, alongside a decrease in urea content. A decrease in aspartate and alanine aminotransferase activities was recorded in the blood (Table 19).

Table 19.
 Hematological and biochemical parameters of rats ($\bar{x} \pm S_x$) during repeated oral administration of Riazolan Yellow 14-92

Indicator	Riazolan Yellow 14-92	
	Baseline	After 20 administrations
Summation-threshold index (STI), ms	8,73±0,46	6,14±0,83*
	7,90±0,54	8,94±0,76
Hole-board test count (3 min)	5,9±0,57	4,4±0,86
	6,3±0,74	6,5±0,78
Locomotor activity (confined space, 3 min)	6,3±0,56	4,2±0,73*
	6,7±0,50	6,8 ±0,84
Urinary protein, mg/mL	0,117±0,014	0,252±0,016*
	0,123±0,018	0,149±0,014

Continuation of table 19

Urinary urea, mg/mL	14,23±0,74	11,62±0,72*
	13,84±0,67	14,74±0,53
Urinary creatinine, mg/dL	7,9±0,94	14,73±2,53*
	8,1±0,87	7,9±1,86
Erythrocytes, 10 ⁶ /μL	6,48±0,32	6,38±0,42*
	6,29±0,44	6,48±0,37
Hemoglobin, g/dL	12,39±0,58	12,36±0,51*
	12,22±0,64	12,52±0,43
Reticulocytes, ‰	69,7±6,39	61,2±5,43*
	72,8±5,86	73,4±6,12
Cholinesterase activity, mmol/L	102,4±5,24	74,5±6,83*
	98,8±6,12	102,6±5,74
Serum ALT activity, mmol/L	2,18±0,188	1,56±0,152*
	2,26±0,162	1,96±0,148

Note: 1. Numerator – experimental group, denominator – control group. 2* – statistically significant difference compared to the control group (p < 0,05).

In rats euthanized upon completion of the exposure, internal organ examination revealed an increase in the mass coefficients of the liver, kidneys, and adrenal glands (Table 21).

Repeated oral administration of Riazolan Red 2Zh at a dose of 1176 mg/kg (1/10 LD₅₀) five times a week for one month allowed for the identification of its toxic profile in experimental animals. Examinations were conducted prior to the experiment (baseline), as well as after 5, 10, and 20 administrations (Table 20).

Table 20.

Indicators (X±Sx) of the physiological state of experimental animals during repeated oral administration of the organic dye Riazolan Red 2Zh

Indicators	Baseline	After 5 administrations	After 10 administrations	After 20 administrations
Head-dipping frequency (3 min)	5,0±0,60	4,8±0,70	4,2±0,44	2,60±0,40*
	4,8±0,90	4,6±0,95	4,4±0,60	4,50±0,60
Locomotor activity (3 min)	10,1±0,94	9,0±0,86	11,1±0,61	10,6±0,60
	11,9±1,18	11,0±1,54	10,7±0,65	11,8±0,68
STI (SPP), ms	6,5±0,43	6,5±0,50	7,1±0,23*	7,2±0,33*
	5,5±0,50	5,6±0,56	6,1±0,18	6,1±0,17
Erythrocytes, 10 ⁶ /μL	7,938±0,090	6,810±0,140*	7,674±0,089*	5,835±0,248*
	7,954±0,100	7,730±0,080	7,947±0,078	6,570±0,104

Continuation of table 20

Hemoglobin, g/dL	$13,21 \pm 0,24$	$11,97 \pm 0,16^*$	$12,44 \pm 0,35^*$	$12,03 \pm 0,31^*$
	$13,03 \pm 0,23$	$12,61 \pm 0,17$	$13,74 \pm 0,26$	$13,40 \pm 0,29$
Serum AST, mmol/L	$0,877 \pm 0,015$	$0,790 \pm 0,05$	$0,406 \pm 0,042^*$	$0,413 \pm 0,031^*$
	$0,893 \pm 0,022$	$0,850 \pm 0,057$	$0,916 \pm 0,064$	$0,878 \pm 0,055$
Serum ALT, mmol/L	$0,578 \pm 0,028$	$0,580 \pm 0,046$	$0,295 \pm 0,022^*$	$0,292 \pm 0,020^*$
	$0,594 \pm 0,022$	$0,600 \pm 0,055$	$0,422 \pm 0,015$	$0,493 \pm 0,025$
Serum cholinesterase, $\mu\text{mol/L}$	$9,128 \pm 0,98$	$8,930 \pm 0,95$	$7,84 \pm 0,34^*$	$6,27 \pm 0,81^*$
	$9,690 \pm 0,87$	$9,240 \pm 0,75$	$10,78 \pm 1,10$	$9,31 \pm 1,01$

Note: 1. Numerator – experimental group, denominator – control group. 2. – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

Upon repeated oral administration of Riazolan Red 2Zh, alterations in blood parameters were observed (a decrease in red blood cell count and hemoglobin levels from the fifth administration until the conclusion of the experiment). Following ten administrations, an increase in the STI (SPP) was identified along with a simultaneous decrease in the head-dipping frequency; in the blood serum, a reduction in AST, ALT, and cholinesterase activity was recorded (Table 20).

At the end of the experiment, an increase in chloride and creatinine levels in the serum and urine was observed. During necropsy of the animals euthanized after the completion of the study, examination of internal organs revealed no significant differences compared to the control group (Table 21).

In the study of the local-irritating and percutaneous (skin-resorptive) effects of chromium-containing dyes, it was established that a single administration of finely dispersed dye powder into the conjunctival sac of rats caused no damage to the ocular mucosa or surrounding tissues during a three-day observation period. Only short-term mechanical irritation (animals rubbing the eye with their paw) was noted.

Table 21.

Internal organ mass coefficients ($X \pm S_x$) upon repeated oral administration of
Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh

Dye Name	Heart	Lungs	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenal Glands
Riazolan Yellow 14-92	$\frac{3.81 \pm 0.69}{3.24 \pm 0.73}$	$\frac{6.58 \pm 0.77}{6.41 \pm 0.62}$	$\frac{34.5 \pm 1.6^*}{30.42 \pm 1.4}$	$\frac{5.21 \pm 0.6}{4.86 \pm 0.43}$	$\frac{7.96 \pm 0.4^*}{6.21 \pm 0.3}$	$\frac{0.256 \pm 0.019^*}{0.184 \pm 0.018}$
Riazolan Red 2Zh	$\frac{2.87 \pm 0.04}{2.82 \pm 0.03}$	$\frac{7.11 \pm 0.41}{7.75 \pm 0.53}$	$\frac{29.91 \pm 1.45^*}{30.5 \pm 1.06}$	$\frac{4.78 \pm 0.40}{4.86 \pm 0.25}$	$\frac{6.23 \pm 0.21}{6.65 \pm 0.11}$	$\frac{0.259 \pm 0.011}{0.279 \pm 0.012}$

Note: 1. Numerator – experimental group, denominator – control group. 2. – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

The obtained observations (ocular reaction, absence of edema, hyperemia, etc.) suggest that Riazolan Red 2Zh exerts a weak irritating effect on the ocular mucosa.

A single application (4-hour exposure) of a 50% aqueous paste of the dyes to a depilated (hair-free) area of rat skin caused no alterations in skin status indicators. Visually, only staining of the experimental skin area and slight dryness were observed, both of which resolved within 2–3 days. Skin fold thickness and body temperature were evaluated 1 and 16 hours after substance application (Table 22). Thus, Riazolan Yellow 14-92 and Red 2Zh do not exert a local irritating effect.

Table 22

Skin condition indicators in rats following triple application (4-hour exposure) of
Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh

Indicators	Baseline (Initial background)	1 hour post-application	16 hours post-application
Riazolan Yellow 14-92			
Skin fold thickness, mm	$\frac{1,12 \pm 0,09}{1,14 \pm 0,06}$	$\frac{1,13 \pm 0,07}{1,17 \pm 0,05}$	$\frac{1,10 \pm 0,08}{1,15 \pm 0,09}$
	$\frac{33,8 \pm 0,09}{34,2 \pm 0,11}$	$\frac{34,2 \pm 0,11}{34,32 \pm 0,08}$	$\frac{34,1 \pm 0,14}{33,9 \pm 0,16}$
Skin temperature, °C	$\frac{33,8 \pm 0,09}{34,2 \pm 0,11}$	$\frac{34,2 \pm 0,11}{34,32 \pm 0,08}$	$\frac{34,1 \pm 0,14}{33,9 \pm 0,16}$
	Riazolan Red 2Zh		
Skin fold thickness, mm	$\frac{1,47 \pm 0,09}{1,30 \pm 0,06}$	$\frac{1,46 \pm 0,09}{1,36 \pm 0,06}$	$\frac{1,47 \pm 0,08}{1,37 \pm 0,06}$
	$\frac{34,5 \pm 0,20}{34,5 \pm 0,18}$	$\frac{34,7 \pm 0,14}{34,4 \pm 0,11}$	$\frac{34,6 \pm 0,11}{34,6 \pm 0,12}$

Note: Numerator – experimental group, denominator – control group.

The percutaneous (skin-resorptive) action of Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh was investigated in white female rats following 20-fold dermal application (4-hour exposure) to a specific skin area and 20-fold application of the dye to the tails of the experimental animals (4-hour exposure).

The animals were examined prior to the experiment (baseline) and upon its completion. The study evaluated behavioral reactions, hematological parameters (erythrocyte count, hemoglobin levels, and leukocyte count), and serum biochemical parameters, including the activity of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, and cholinesterase. Additionally, chloride, urea, creatinine, and total protein levels were determined in both serum and urine.

The results obtained indicate that none of the studied physiological indicators of the experimental animals showed statistically significant differences compared to the control group. Furthermore, during pathomorphological examination of the internal organs of rats euthanized at the conclusion of the experiment, no differences between the experimental and control groups were identified. Thus, Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh do not exhibit the potential for absorption through intact skin.

To determine the acute and chronic thresholds under inhalation exposure conditions, a single inhalation exposure to high aerosol concentrations of Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh was studied in white female rats. At the maximum achievable concentrations ($348,6 \text{ mg/m}^3$ and $535,6 \text{ mg/m}^3$, respectively), no animal deaths were recorded throughout the entire observation period.

During the examination of the animals immediately following the completion of exposure and 16 hours later, an increase in locomotor activity in a confined space, a decrease in the Summation-Threshold Index (SPP) and respiratory rate, an increase in urinary urea content, and elevated serum creatinine levels were identified under the influence of Riazolan Yellow 14-92.

Upon a single inhalation exposure to Riazolan Yellow 14-92 at a concentration of $154,6 \text{ mg/m}^3$, a decrease in STI (SPP) to $4,12 \pm 0,42$ (compared to $6,86 \pm 0,39$ in the control) and a reduction in respiratory rate to $109,63 \pm 4,18$ (vs. $123,4 \pm 5,43$ in the control) were recorded. Additionally, urinary urea levels reached $14,56 \pm 0,65$ (control

12,42±0,54), serum creatinine levels increased to 1,74±0,084 (vs. 1,49±0,063 in the control), and cholinesterase activity decreased to 86,7±5,84 (compared to 112,4±5,64 in the control).

By the 8th day post-inhalation, parameters in the experimental groups showed no difference from the control group. Exposure at a concentration of 54,6 mg/m³ led to a decrease in respiratory rate and an increase in renal urea excretion 16 hours after inhalation; other parameters remained unchanged. At a concentration of 12,4 mg/m³, no alterations in physiological indicators were observed throughout the entire observation period.

In animals euthanized after the completion of the observation, an increase in the hepatic mass coefficient was identified only at the highest aerosol concentration (348,6 mg/m³). Consequently, the concentration of 54,6 mg/m³ can be considered close to the acute threshold (L_{imac}), while 12,4 mg/m³ is established as a non-effective concentration.

One hour following the inhalation of Riazolan Red 2Zh at a concentration of 535 mg/m³, an increase in behavioral responses was observed (head-dipping frequency – 9,7±0,63 vs. 6,9±0,48 in the control; locomotor activity in a confined space – 5,5±0,34 vs. 4,2±0,42 in the control), alongside a decrease in STI (SPP) (4,6±0,22 vs. 6,5±0,31 in the control).

Similar alterations were recorded at a concentration of 180,2 mg/m³. Sixteen hours post-exposure, the increased head-dipping frequency (at 535 mg/m³) and altered locomotor activity (at both 535 and 180,2 mg/m³) persisted. At a concentration of 43,7 mg/m³, a trend toward increased animal activity was noted. By the 4th day, parameters in animals exposed to the highest concentration remained significantly different from the control group. All indicators normalized by the 8th day.

Alterations in whole blood and serum parameters 16 hours post-inhalation at 535 mg/m³ were manifested by a decrease in red blood cell count and hemoglobin levels, reduced ALT and cholinesterase activity, and an increase in AST activity. At 180,2 mg/m³, a decrease in cholinesterase activity was recorded. On the 4th day, the reduction in ALT and cholinesterase activity persisted at the 535 mg/m³ concentration. By the

end of the observation period (day 8), all investigated blood and serum parameters had returned to the physiological baseline.

The chronic inhalation exposure to Riazolan Yellow 14-92 was investigated in male rats using a 36-cell inhalation chamber. The animals were examined prior to the experiment, after 2 weeks, monthly at 1, 2, 3, and 4 months, and following the recovery period. Aerosol concentrations of Riazolan Yellow 14-92 were selected at levels close to the acute inhalation threshold (Lim_{ch}) and the calculated Tentative Safe Exposure Level for the air of the working zone. Repeated inhalation exposure induced an increase in the number of Heinz bodies in erythrocytes, a decrease in the Summation-Threshold Index (SPP) and respiratory rate, as well as a reduction in cholinesterase activity. The identified alterations were reversible, and by the end of the observation period, physiological indicators returned to the baseline.

Upon necropsy of the rats following the completion of inhalation exposure, macroscopic examination of the internal organs revealed no differences in organ mass coefficients between the control and experimental groups.

Histological examination demonstrated the presence of necrotic changes in hepatocytes within the centrilobular regions (central parts of the liver lobules), granular degeneration of the epithelium in the convoluted tubules of the kidneys, and mucus accumulation in the small bronchi of the lungs. Following the recovery period, these alterations were no longer detected, indicating their reversibility. It was established that the chronic inhalation threshold (Lim_{ch}) for Riazolan Yellow 14-92 (over a 4-month period, with 4-hour daily exposure, 6 days a week) is approximately $14,6 \text{ mg/m}^3$.

Analysis of the distribution of chromium among various organs and tissues revealed its high affinity for lung tissue and the reticuloendothelial system. In individuals with prolonged occupational exposure to chromium, this element accumulates in the lungs in significant quantities and remains detectable even after cessation of work with the metal [62].

The degree of chromium accumulation in the lungs depends on its chemical form: Cr(VI) is typically eliminated rapidly from the lung tissue, whereas Cr(III) is retained

for a prolonged period. Sparingly soluble chromium compounds are also capable of long-term deposition in the lungs following inhalation.

In the study of the specific action of chromium-containing dyes, macroscopic examination of the reproductive organs of animals subjected to chronic exposure at a concentration of 51,2 mg/m³ revealed no differences between the control and experimental groups. The functional state of germ cells (including acid and osmotic resistance, the presence of abnormal forms, and sperm concentration) also showed no significant differences between the groups (Table 23).

Table 23.

Functional state of spermatozoa in male white rats during inhalation exposure to
Riazolan Yellow 14-92 aerosols

Dye Concentration, mg/m ³	Sperm Count, million/g	Osmotic Resistance, % NaCl	Acid Resistance pH units	Abnormal Sperm Forms, %
Control	3.194±0.763	2.85±0.12	4.96±0.12	4.52±0.21
51.2±3.6	3.283±0.654	2.74±0.14	5.02±0.134	4.92±0.23
14.6±1.3	2.968±0.456	3.11±0.113	4.834±0.16	4.82±0.24

During the examination of the reproductive organs of the rats, no pathological changes (hemorrhages, atrophy, or signs of inflammation) were visually detected. No differences were established between the control and experimental groups. All parameters remained within the physiological normal range (Table 24).

Table 24.

Macroscopic examination indicators and mass coefficients of reproductive organs in male white rats during chronic inhalation exposure to Riazolan Yellow 14-92 aerosol

Dye Concentration, mg/m ³	Macroscopic Examination of Testes		Reproductive Organ Mass Coefficients, g/100 g		
	Relative Density, g/ml	Dimensions, cm ²	Testes	Prostate	Seminal Vesicles
Control	1.211±0.14	2.011±0.096	0.442±0.059	0.164±0.019	0.287±0.021
51.2±,6	1.16±0.15	1.918±0.089	0.373±0.048	0.157±0.014	0.266±0.023
14.6±1.3	1.196±0.16	1.833±0.078	0.399±0.051	0.162±0.017	0.274±0.031

The potential effect of Riazolan Red 2Zh on reproductive function was investigated in male rats under conditions of repeated oral administration at a dose of 1175 mg/m³ (1/10 LD₅₀).

Investigation of the functional state of germ cells (concentration, osmotic and acid resistance, and the number of abnormal forms), as well as examination of the reproductive organs (relative density, dimensions, and mass coefficients), revealed no statistically significant differences compared to the corresponding indicators of the control group animals (Tables 25, 26).

Table 25

Functional state of spermatozoa in male white rats under conditions of repeated oral administration of Riazolan Red 2Zh.

Experimental Conditions	Sperm Count, million.	Osmotic Resistance, % NaCl	Acid Resistance, pH units	Abnormal Sperm Forms, %
Control	2.52±0.94	4.25±0.21	4.60±0.16	5.15±0.40
Experimental	2.44±0.76	4.30±0.24	4.45±0.17	5.45±0.35

Table 26

Macroscopic examination indicators and mass coefficients of reproductive organs in male white rats during repeated oral exposure to Riazolan Red 2Zh

Experimental Conditions	Macroscopic Examination of Testes		Reproductive Organ Mass Coefficients, g/100 g		
	Relative Density, g/cm ³	Dimensions, cm ²	Testes	Prostate	Seminal Vesicles
Control	1.148±0.056	2.54±0.0255	0.656±0.035	0.164±0.012	0.375±0.08
Experimental	1.160±0.010	2.48±0.084	0.603±0.048	0.148±0.011	0.294±0.05

The potential effect of Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh on the reproductive function of rats was investigated by intragastric administration of the dyes to female rats at a dose of 1/10 LD₅₀ throughout the entire gestation period. On the 20th day of gestation, the animals were euthanized. During the visual examination, the

presence of hemorrhages and purulent deposits on the placenta was recorded. Additionally, the number of resorbed fetuses (resorptions) was determined.

According to the data obtained, in the experimental females exposed to Riazolan Yellow 14-92, the embryo weight and craniocaudal size were smaller compared to the values of the control group (Table 27).

Table 27.

Reproductive function indicators of female white rats during oral administration of Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh dyes

Indicators	Control	Experimental	Control	Experimental
	Riazolan Red 2Zh		Riazolan Yellow 14-92	
Number of fetuses per female:				
- Live fetuses	9,626±0,71	10,0±0,87	10,14±0,643	10,26±0,668
- Dead fetuses	0,625±0,38	0,57±0,29	0,623±0,214	0,710±0,462
- Corpora lutea	11,5±0,5	11,14±0,96	11,76±0,512	11,97±0,633
- Implantation sites	10,25±0,648	10,43±0,89	10,13±0,642	10,9±0,682
Female body weight gain, g	111,38±10,18	79,73±8,28	112,74±6,912	107,32±7,133
Ovarian mass coefficient, *10 ⁽⁻⁴⁾	1,07±0,07	1,24±0,09	1,163±0,079	1,092±0,051
Embryo weight, g	4,60±0,098	4,09±0,05	4,29±0,086	3,96±0,042*
Craniocaudal size, cm	3,97±0,034	3,82±0,02	3,93±0,029	3,74±0,012*
Relative placental density, g/cm ³	0,992±0,011	1,03±0,014	1,053±0,01	1,04±0,02
Placental weight, g	0,703±0,017	0,72±0,012	0,74±0,03	0,72±0,01
Placental diameter, cm	1,614±0,015	1,6±0,014	1,53±0,015	1,578±0,014
Total embryonic mortality, %	16,54±4,32	12,97±3,43	15,46±3,94	13,62±4,11
Pre-implantation loss, %	11,126±3,321	10,75±1,76	11,19±3,36	7,96±2,81
Post-implantation loss, %	5,93±3,71	5,57±2,67	6,03±3,69	6,89±3,74

Note:* – statistically significant difference compared to the control group (p < 0,05).

This can be attributed to the general systemic toxicity of Riazolan, which was administered in substantial doses, as other parameters (number of live and dead fetuses, corpora lutea, implantation sites, embryonic mortality, pre- and post-implantation loss, etc.) showed no statistically significant differences between the experimental and control groups. Consequently, Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh do not

adversely affect reproductive function.

The assessment of the allergenic properties of Riazolan Yellow 14-92 was conducted via intradermal sensitization of light-colored guinea pigs at doses of 50 and 200 mcg. Testing was performed on days 11-12. The Specific Leukocyte Agglomeration Test (SLAT) and the Specific Leukocyte Lysis Test (SLLT) were utilized as allergological assays. Indirect indicators included the WBC differential count, serum protein fractions, and eosinophil levels, along with skin reaction evaluation (Table 28).

According to the results obtained, none of the tests performed exceeded physiological norms, and no statistically significant differences were established between the control and experimental groups. Thus, Riazolan Yellow 14-92 is not characterized by sensitizing properties.

Table 28.

Assessment of sensitizing properties of Riazolan Yellow 14-92 and Riazolan Red 2Zh following intradermal administration of 50 and 200 mg of the substance to guinea pigs

Indicators	Doses, mcg		Doses, mcg	
	50	200	200	50
	Riazolan Yellow 14-92		Riazolan Red 2Zh	
Positive skin reaction, scores	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$
SLAT, %	$\frac{1,05 \pm 0,04}{1,04 \pm 0,03}$	$\frac{1,07 \pm 0,05}{1,04 \pm 0,04}$	$\frac{1,03 \pm 0,02}{1,04 \pm 0,03}$	$\frac{1,06 \pm 0,07}{1,04 \pm 0,04}$
SLLT, %	$\frac{5,43 \pm 1,24}{5,38 \pm 1,19}$	$\frac{5,47 \pm 1,27}{5,38 \pm 1,19}$	$\frac{5,37 \pm 1,29}{5,30 \pm 1,21}$	$\frac{5,25 \pm 1,58}{5,24 \pm 1,21}$
WBC differential count, %:				
– Neutrophils	$\frac{10,3 \pm 2,27}{10,2 \pm 1,96}$	$\frac{10,17 \pm 2,24}{24,8 \pm 3,11}$	$\frac{14,7 \pm 3,11}{14,8 \pm 3,11}$	$\frac{15,3 \pm 3,51}{14,8 \pm 3,11}$
– Eosinophils	$\frac{1,71 \pm 0,22}{1,68 \pm 0,26}$	$\frac{1,74 \pm 0,36}{1,68 \pm 0,26}$	$\frac{1,5 \pm 0,24}{1,1 \pm 0,23}$	$\frac{1,2 \pm 0,27}{1,1 \pm 0,23}$
– Monocytes	$\frac{9,46 \pm 0,63}{10,12 \pm 0,48}$	$\frac{10,21 \pm 0,78}{10,12 \pm 0,48}$	$\frac{10,5 \pm 0,15}{10,3 \pm 0,21}$	$\frac{9,41 \pm 0,21}{10,3 \pm 0,21}$
– Lymphocytes	$\frac{78,5 \pm 4,73}{78,0 \pm 5,08}$	$\frac{7,8 \pm 5,14}{78,0 \pm 5,08}$	$\frac{68,5 \pm 3,15}{68,3 \pm 3,21}$	$\frac{67,1 \pm 3,21}{68,3 \pm 3,21}$

Note: 1. Numerator – experimental group, denominator – control group.

The only representative of the Riazolan dye group containing an iron atom is Riazolan Green 4Zh. The median lethal dose (LD_{50}) upon intragastric administration in mice was 9870 ± 760 mg/kg body weight.

The clinical picture of poisoning was characterized by the following manifestations: one hour after administration, the animals exhibited ruffled coats, an unsteady gait, and an unkempt appearance; after two hours, the mice responded sluggishly to stimuli. Deaths were recorded within 18 hours. The median effective time of death (ET_{50}) was $6,9 \pm 1,0$ hours. During necropsy of animals administered a dose of 7500 body weight, no pathological changes in internal organs were detected.

Following intraperitoneal administration in white rats of a 50% dye solution in 2% starch gel at doses of 500, 1,000, 3,000, 4,500, and 6,750 mg/kg body weight, the experimentally established LD_{50} value was 2540 ± 610 mg/kg.

In the clinical picture of poisoning, symptoms of general systemic toxicity predominated: the animals were excited, curled into a ball, and exhibited abdominal guarding (tucked-in abdomen). Deaths began 30-40 minutes after substance administration. Surviving animals regained locomotor activity and responded actively to sound and touch within the first hour. A greenish tint of the paws and ears persisted throughout the entire observation period. The body weight of animals in the experimental groups remained lower than that of the control group throughout the experiment. During the necropsy of animals euthanized (under ether anesthesia) at the end of the observation period, green discoloration of the kidneys was observed. Additionally, an increase in the mass coefficients of the liver and spleen, and a decrease in the mass coefficients of the adrenal glands, were noted. Toxicometric parameters following single intragastric and intraperitoneal administration of the dye are presented in Table 29.

Table 29.

Toxicometric parameters (mg/kg) upon single administration of Riazolan Green 4Zh dye

Animal Species and Route of Administration	LD ₁₆	LD _{50±m}	LD ₈₄	Coefficient of lethal dose variability
Mice, intragastric	7920	9870 ±760	12300	1.55
Rats, intraperitoneal	1100	2540±610	5890	5.35

Based on the LD₅₀ criterion and in accordance with state safety standards, Riazolan Green 4Zh belongs to Hazard Class IV (low-hazard substances). The local irritating effect was investigated by administering finely dispersed powder into the eyes of rats and by a single application to a depilated (hair-free) area of the skin with a 4-hour exposure. It was established that the dye exerts no local irritating effect on the skin or ocular mucosa. A tentative assessment of the percutaneous (skin-resorptive) action of the dye was conducted on white female rats via 20-fold immersion of 2/3 of the tail into the dye powder (4-hour exposure, 5 times per week). It was found that Riazolan Green 4Zh does not penetrate intact skin, meaning it exhibits no resorptive effect. The toxic profile of the dye was studied during repeated oral (intragastric) administration to male rats at a dose of 1000 mg/kg body weight for 30 days (5 administrations per week). The animals were examined prior to the experiment (baseline), as well as after 5, 10, and 20 administrations. After 5 administrations, a decrease in behavioral reactions and a reduction in red blood cell (RBC) and reticulocyte counts in the blood were noted in the rats (Table 30).

Table 30.

Functional, hematological, and biochemical indicators ($\bar{x} \pm S_x$) in rats following repeated intragastric administration of Riazolan Green 4Zh

Indicators	Baseline	After 5 administrations	After 10 administrations	After 20 administrations
Head-dipping frequency (3 min)	<u>2,9±0,6</u>	<u>1,0±0,4*</u>	<u>2,6±0,3</u>	<u>2,1±0,4</u>
	3,0±0,5	2,7±0,6	2,8±0,5	2,6±0,5
STI (SPP), ms	<u>8,7±0,4</u>	<u>9,8±1,3</u>	<u>9,0±0,4</u>	<u>7,1±0,9</u>
	8,6±0,5	8,4±0,4	8,0±0,4	8,0±0,2

Continuation of table 30

Locomotor activity (confined space, 3 min)	$\frac{2,6 \pm 0,4}{2,9 \pm 1,3}$	$\frac{0,7 \pm 0,4^*}{2,2 \pm 0,3}$	$\frac{3,1 \pm 0,6}{2,9 \pm 0,7}$	$\frac{3,2 \pm 0,7}{2,6 \pm 0,7}$
Daily diuresis, mL	$\frac{5,07 \pm 0,12}{4,95 \pm 0,06}$	$\frac{4,86 \pm 0,16}{4,9 \pm 0,09}$	$\frac{4,49 \pm 0,39}{4,25 \pm 0,20}$	$\frac{6,14 \pm 0,08}{6,17 \pm 0,10}$
Urinary protein, mg/mL	$\frac{0,04 \pm 0,003}{0,044 \pm 0,003}$	$\frac{0,043 \pm 0,002}{0,044 \pm 0,002}$	$\frac{0,105 \pm 0,017^*}{0,53 \pm 0,002}$	$\frac{0,039 \pm 0,001}{0,043 \pm 0,003}$
Urinary chlorides, mmol/L	$\frac{93,6 \pm 1,8}{92,6 \pm 1,7}$	$\frac{92,9 \pm 2,16}{93,4 \pm 1,9}$	$\frac{175,2 \pm 10,5^*}{94,2 \pm 2,1}$	$\frac{68,6 \pm 2,9}{65,2 \pm 1,8}$
Urinary creatinine, mg/dL	$\frac{6,0 \pm 0,12}{5,86 \pm 0,15}$	$\frac{5,96 \pm 0,11}{6,01 \pm 0,08}$	$\frac{7,68 \pm 0,16^*}{6,0 \pm 0,15}$	$\frac{6,94 \pm 0,32^*}{6,13 \pm 0,09}$
Erythrocytes, $10^6/\mu\text{l}$	$\frac{7,56 \pm 0,04}{7,58 \pm 0,06}$	$\frac{6,42 \pm 0,16^*}{7,38 \pm 0,08}$	$\frac{6,98 \pm 0,06^*}{7,27 \pm 0,08}$	$\frac{7,51 \pm 0,18}{7,58 \pm 0,13}$
Hemoglobin, g/dL	$\frac{14,15 \pm 0,16}{14,01 \pm 0,28}$	$\frac{13,04 \pm 0,46}{14,0 \pm 0,33}$	$\frac{14,07 \pm 0,18}{13,88 \pm 0,31}$	$\frac{14,3 \pm 0,42}{14,08 \pm 0,32}$
Leukocytes, $10^3/\mu\text{l}$	$\frac{7,94 \pm 0,13}{7,93 \pm 0,14}$	$\frac{7,49 \pm 0,19}{7,81 \pm 0,21}$	$\frac{10,17 \pm 0,62^*}{7,65 \pm 0,22}$	$\frac{8,06 \pm 0,28}{7,82 \pm 0,19}$
Reticulocytes, ‰	$\frac{31,3 \pm 0,56}{31,5 \pm 1,05}$	$\frac{21,4 \pm 0,7^*}{31,7 \pm 0,58}$	$\frac{33,4 \pm 0,89^*}{29,3 \pm 1,28}$	$\frac{34,0 \pm 2,34}{30,3 \pm 1,17}$
Serum thymol turbidity test, units	$\frac{1,69 \pm 0,06}{1,7 \pm 0,06}$	$\frac{1,63 \pm 0,07}{1,68 \pm 0,09}$	$\frac{2,0 \pm 0,17}{1,74 \pm 0,07}$	$\frac{2,15 \pm 0,12^*}{1,68 \pm 0,09}$
Total serum protein, g/dL	$\frac{7,19 \pm 0,08}{7,09 \pm 0,09}$	$\frac{7,27 \pm 0,09}{7,13 \pm 0,08}$	$\frac{6,8 \pm 0,12^*}{7,13 \pm 0,09}$	$\frac{7,26 \pm 0,11}{7,12 \pm 0,08}$
Serum chlorides, mmol/L	$\frac{129,5 \pm 1,2}{125,2 \pm 1,8}$	$\frac{128,1 \pm 1,6}{127,3 \pm 1,5}$	$\frac{126,2 \pm 3,1}{120,4 \pm 1,1}$	$\frac{100,7 \pm 1,98}{111,2 \pm 2,1}$
Serum AST activity, mmol/L	$\frac{2,65 \pm 0,03}{2,63 \pm 0,04}$	$\frac{2,64 \pm 0,03}{2,63 \pm 0,03}$	$\frac{1,83 \pm 0,07^*}{2,65 \pm 0,04}$	$\frac{1,93 \pm 0,06^*}{2,62 \pm 0,04}$
Serum ALT activity, mmol/L	$\frac{2,55 \pm 0,02}{2,53 \pm 0,02}$	$\frac{2,51 \pm 0,01}{2,54 \pm 0,01}$	$\frac{1,19 \pm 0,08^*}{2,53 \pm 0,03}$	$\frac{1,89 \pm 0,06^*}{2,55 \pm 0,02}$

Note: 1. Numerator – experimental group, denominator – control group; 2* – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0,05$).

Following 10 administrations, a decrease in red blood cell count was observed, while reticulocyte levels were higher than those in the control group. Leukocytosis was also detected. In the blood serum, total protein content and the activity of ALT and AST enzymes decreased. Urinalysis revealed increased concentrations of chlorides, creatinine, and total protein.

By the end of the experiment (after 20 administrations), morphological blood parameters had normalized. In the urine, creatinine levels decreased, yet the difference compared to the control group remained statistically significant. Serum analysis showed increased turbidity in the thymol turbidity test, AST and ALT activities remained suppressed, and chloride content decreased (Table 30).

The results of the subchronic experiment indicate that repeated administration of the dye exerts a general systemic toxic effect on the rat organism, with a primary impact on the blood and enzyme systems.

Experimental data obtained from the study of the toxicological properties of Riazolan Green 4Zh across various exposure routes allow for this compound to be characterized as low-toxicity based on the LD₅₀ criterion. The dye exhibits no percutaneous (skin-resorptive) action and does not irritate the skin or ocular mucosa. Upon repeated exposure, it exerts a general systemic toxic effect, primarily influencing the functional state of the nervous system (alterations in behavioral responses), decreasing erythrocyte and reticulocyte counts, suppressing serum enzyme activity, and elevating urinary protein levels.

A comparison of toxicity parameters (LD₅₀) and the observed physiological changes in animals under the influence of Riazolan Green 4Zh allows for its classification as Hazard Class IV (low-hazard substances) in accordance with state safety standards.

Based on the results of toxicological tests conducted on rodents (rats, mice) and guinea pigs, it was established that compounds of the Riazolan group exhibit general systemic toxic activity. The nervous system (manifested by behavioral disturbances, alterations in respiratory rate, and changes in the summation-threshold index) and the hematopoietic system proved to be the most vulnerable to their effects. The latter was characterized by a decrease in hemoglobin and erythrocyte levels against a background of compensatory reticulocytosis. Furthermore, a negative impact on the functional state of the kidneys and liver was identified, confirmed by a decrease in the activity of key blood enzymes (cholinesterase, ALT, and AST). Notably, all impaired physiological functions gradually recovered following the cessation of exposure, indicating the reversibility of the alterations.

Evaluation of local effects established that these dyes exert minimal irritating impact on the epidermis and conjunctiva, while their ability to penetrate the skin barrier (percutaneous absorption) is absent. No signs of mutagenicity, allergenicity, reproductive toxicity, or embryotoxicity were recorded.

Based on the calculated toxicometric parameters (LD_{50} , $Limch$, and $Limac$), the studied substances were classified according to state safety standards. Specifically, Riazolan Yellow 2K, Yellow 14-92, and Bordeaux were identified as Hazard Class III (moderately hazardous), while Riazolan Green 4Zh and Red 2Zh were categorized as Hazard Class IV (low-hazard substances).

1.3 Digital transformation of ECG: functional and biochemical markers of myocardial ischemia

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of mortality and morbidity worldwide [76], therefore, it is important to assess baseline myocardial functional status to determine disease prognosis and possible impact on modifiable risk factors. One such key parameter is left ventricular ejection fraction (LVEF).

In a study by Y. Liu et al., the relationship between LVEF and mortality and adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) in patients with coronary artery disease (CAD) was evaluated [77]. The authors noted that individuals with LVEF <55% had a more than 3.5-fold higher mortality rate than patients with LVEF \geq 55% [77]. They also found a positive correlation between LVEF <55% and an increased risk of MACCE [77]. Given the unfavorable prognosis for individuals with LVEF below 55%, our study also included dividing patients with CHD into groups with LVEF <55% and LVEF \geq 55%, to obtain additional diagnostic markers of myocardial status, including differentiated ECG parameters.

In the work of M.H. Kim et al. studied the effect of taking calcium channel blockers (CCBs), compared with taking beta-blockers, in acute myocardial infarction on the prognosis of the disease and established a clear dependence on LVEF [78]. The incidence of 1-year cardiac death and MACCE was significantly higher in patients receiving CCB in the group with LVEF <50%, but this did not apply to the group with LVEF \geq 50%. [78]. In the work of Z. Lei et al. in order to determine the relationship of LVEF after myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) with subsequent prognosis, patients were divided into two groups depending on LVEF (LVEF <50% and LVEF \geq 50%) and established a correlation of lower LVEF with worse prognosis [76]. In our study, we also considered it appropriate to divide patients with STEMI into two groups with LVEF <50% and LVEF \geq 50%, since the results of the above-mentioned studies indicate significant differences between these groups.

In the work of N. Lamblin et al. studied the impact of LV systolic dysfunction on secondary medical prevention and clinical outcome in patients with stable angina

(SA) [79]. To achieve the goals of their work, 4184 patients with a mean LV EF of $57.50 \pm 10.80\%$ were examined and individuals were divided into groups depending on LV EF. More than half of the patients had $LVEF \geq 60\%$ (55.20%), LVEF from 59 to 46% was in 29.40% of people, LVEF from 45 to 36% was in 10.50% of patients, and $LVEF \leq 35\%$ - only 4.9% of the study participants [79]. The authors noted a significantly higher cardiovascular death for patients with the lowest LV EF, compared with the reference group with $LVEF \geq 60\%$ [79]. In our study participants with a diagnosis of SA, the same mean value of LVEF was obtained as in the above work – $57.62 \pm 0.55\%$. The division of patients depending on LVEF in patients with SA included groups with $LVEF \geq 60\%$ and $LVEF < 60\%$ (since we examined significantly fewer patients - individuals with LVEF below 60% were combined into one group).

Recently, changes in C-reactive protein (CRP) in patients with CVD have also attracted much attention, as its involvement in the pathophysiology of atherosclerosis and coronary heart disease has been studied [80]. CRP is an acute phase protein, while CVD is classified as an inflammatory condition [81]. A large body of clinical data indicates that CRP determination has prognostic value in CVD, and is also a risk factor and biomarker for CVD [82]. In our study, the division into comparison groups depending on the CRP value concerned only patients with STEMI (patients with STEMI with $CRP \geq 0.5$ mg/dL were compared with a group of individuals with STEMI with a CRP level < 0.5 mg/dL).

Patients were examined at the Chernivtsi Clinical Cardiology Center. Before conducting clinical and diagnostic procedures, all participants gave written informed consent to be included in the scientific study and to use personal data in accordance with legislative norms and taking into account the provisions of the Declaration of Helsinki (1975, 1983).

To achieve the goal, 135 patients with CHD were examined, who were divided into comparison groups: 48 patients with $LVEF < 55\%$ and 87 patients with $LVEF \geq 55\%$. STEMI was identified in 45 of 135 patients and divided depending on LVEF: 17 patients with $LVEF < 50\%$ and 28 patients with $LVEF \geq 50\%$. Stable angina (SA) was recorded in 90 of 135 patients and divided into groups depending on LVEF: 51

patients with LVEF <60% and 39 patients with LVEF \geq 60%. Depending on the CRP level, 2 groups with SA were formed, numbering 46 people: 18 patients with CRP level \geq 0.5 mg/dl and 28 patients with CRP level <0.5 mg/dl.

Inclusion criteria in the study – verified diagnoses of CHD, STEMI and SA. Exclusion criteria: severe decompensated pathologies, congenital and acquired heart defects, oncological diseases, breastfeeding and pregnancy.

To assess the quality of life of patients, a questionnaire was conducted using the EQ-5D-5L questionnaire system with the EQ-VAS visual analog scale. The participants of the study were measured for heart rate (HR), analyzed for CRP, ET-1 levels, echocardiography (EchoCG), coronary ventriculography (CVG), and differentiated ECG parameters using their own medical software platform “Smart-ECG” (copyright registration certificate No. 73687 dated 05.09.2017). To determine changes in the digitized ECG, ECG recording was performed using a 12-channel electrocardiograph “Ucard-200”. ECG analysis based on the “Smart-ECG” software and diagnostic complex included the construction of the first derivative of the T wave with the calculation of the ratio of maximum velocities (MSR), which describes the maximum velocity on the second knee of the T wave to the maximum velocity on the first knee of the T wave during ECG differentiation, as well as the description of the phenomena of the repolarization phase in myocardial ischemia with the quantitative assessment of the ST segment slope (“ST slope”) with the calculation of the ST segment slope height (STH, mm).

Statistical processing of the study results was carried out using Microsoft Office Excel 2016 spreadsheets. Taking into account the law of distribution of quantitative characteristics (assessment according to the Shapiro-Wilk criterion), parametric and non-parametric comparison methods were used: with a normal distribution, the Student method was used (data are presented as the mean (M) and the error of the mean (m), with a non-normal distribution, the Mann-Whitney test (U) (data are presented as the median (Me) and interquartile range (IQR)). The chi-square test and Fisher's exact test were used to compare relative indicators. The critical level of statistical significance

was accepted at a p level of less than 0.05, the trend was determined at a p level of less than 0.1.

It is worth noting that the comparison of data was carried out only within one nosology. Data from patients with CHD with LVEF <55% were compared only with patients with CHD with LVEF \geq 55%, patients with STEMI with LVEF <50% - only with patients with STEMI with LVEF \geq 50%, patients with SA with LVEF <60% - only with patients with SA with LVEF \geq 60%. The division into groups depending on the CRP value concerned only those with a diagnosis of SA (the group with SA with CRP \geq 0.5 mg/dl was compared only with the group of patients with SA with CRP <0.5 mg/dl).

The mean age of patients with CHD with LVEF <55% was 61.73 \pm 1.54 years, while the mean age of patients with CHD with LVEF \geq 55% was 55.91 \pm 1.31 years (p=0.007).

In patients with coronary artery disease with LVEF <55%, diabetes mellitus (DM) was more frequently recorded - 10 (20.83%) versus 7 (8.05%) cases in the group with coronary artery disease with LVEF \geq 55% (p=0.032), and there was also a tendency towards a more frequent occurrence of recurrent myocardial infarction (MI) in individuals with LVEF <55%, compared to patients with LVEF \geq 55% - 6 (12.5%) versus 4 (4.60%) cases (p=0.093).

According to the results of the EQ-VAS visual analog scale, a lower quality of life was found in patients with CHD with LVEF <55%, compared to those with LVEF \geq 55%, which in percentage terms was Δ -18.41% (55.00 \pm 2.88 vs. 67.41 \pm 1.88%, p<0.001).

According to the value of HR, an increase of Δ by 9.90% was established in the group of patients with CHD with LVEF <55%, compared with the group of people with LVEF \geq 55% (79.06 \pm 2.37 vs. 71.94 \pm 1.41 beats/min, p=0.012).

The level of ET-1 and CRP was determined in 46 participants with different LVEF in CHD (in the group with LVEF <55% in 12 patients, and in the group with LVEF \geq 55% in 34 patients). In the group with LVEF <55%, higher ET-1 values were found compared to the group with LVEF \geq 55%, which in percentage terms was an

increase of Δ +41.81% (10.21 (7.69; 11.65) vs. 7.20 (6.40; 9.89) pg/ml at $p=0.040$). Slightly higher CRP levels were also recorded in patients with LVEF <55% compared to those with LVEF \geq 55%, which was Δ +51.43% (0.53 (0.35; 0.70) vs. 0.35 (0.27; 0.53) mg/dl at $p=0.124$).

According to Echocardiography, patients with CHD with LVEF <55% had an increase in Δ in left atrial (LA) parameters by 8.74% (4.73 \pm 0.06 vs. 4.35 \pm 0.05 sm), end systolic size (ESS) by 18.34% (4.13 \pm 0.09 vs. 3.49 \pm 0.05 sm) and end diastolic size (EDS) by 8.20% (5.54 \pm 0.09 vs. 5.12 \pm 0.06 sm), compared to individuals with LVEF \geq 55% (in all cases $p<0.001$).

Lower MSR values were recorded in the group with CHD with LVEF <55%, compared to the group with LVEF \geq 55%, which was Δ -15.48% (0.71 \pm 0.03 vs. 0.84 \pm 0.03 at $p=0.004$), however, higher STH values were noted in patients with LVEF <55%, compared to individuals with LVEF \geq 55%, which was an increase of Δ +25.00% (0.65 \pm 0.04 vs. 0.52 \pm 0.03 mm at $p=0.022$).

The results of CVG were evaluated in 31 patients with coronary artery disease with LVEF <55% and 22 patients with LVEF \geq 55%. In patients with coronary artery disease with LVEF <55%, lesions of the anterior interventricular branch of the left coronary artery (AIBLA) were more often observed - 23 (74.19%) versus 9 (40.91%) patients with LVEF \geq 55% at $p=0.012$.

The mean age of patients with STEMI with LVEF <50% was 61.76 \pm 2.05 years, while for patients with STEMI with LVEF \geq 50% - 60.86 \pm 2.08 years ($p=0.772$).

In patients with STEMI with LVEF <50%, there was a tendency for more frequent recurrence of MI compared to the group with STEMI with LVEF \geq 50% - 4 (23.53%) versus 1 (3.57%) cases at $p=0.055$.

Higher HR values after STEMI are characteristic of the group with LVEF <50% compared to the group with LVEF \geq 50%, which in percentage terms amounted to Δ +13.51% (84.00 (76.00; 92.00) versus 74.00 (66.50; 84.00) beats/min at $p=0.083$).

Analyzing the echocardiographic data, we found an increase in Δ in the STEMI group with LVEF <50%, compared to the group with LVEF \geq 50%, in terms of the values of the ESS (Δ +22.22%) (4.40 (3.90; 4.50) versus 3.60 (3.20; 3.90) sm at

$p < 0.001$) and the EDS ($\Delta +14.00\%$) (5.70 (5.20; 5.80) versus 5.00 (4.75; 5.45) sm at $p=0.008$).

According to the results of the differentiated ECG, slightly higher STH values were recorded at maximum ST segment elevation in individuals from the STEMI group with LVEF $< 50\%$, compared to the group with LVEF $\geq 50\%$, which was an increase of $\Delta +30.05\%$ (2.51 (1.90; 3.16) vs. 1.93 (1.49; 2.36) mm at $p=0.060$).

The results of CVG were analyzed in 16 patients with STEMI with LVEF $< 50\%$ and 24 patients with LVEF $\geq 50\%$. According to CVG data, slightly more frequent lesions of the left ventricular septal defect were noted in the STEMI group with LVEF $< 50\%$, compared to individuals with LVEF $\geq 50\%$ (13 (81.25%) vs. 14 (58.33%) cases at $p=0.091$).

The mean age of patients with SA with LVEF $< 60\%$ was 58.84 ± 1.73 years, while in those with SA with LVEF $\geq 60\%$ it was 53.13 ± 1.98 years ($p=0.033$).

Lower quality of life, according to the EQ-VAS visual analog scale, was recorded in the group with SA with LVEF $< 60\%$, compared to the group with LVEF $\geq 60\%$, which in the ratio of changes Δ was $\Delta -4.93\%$ (72.16 ± 1.30 vs. 75.90 ± 1.40 % at $p=0.053$).

The level of CRP and ET-1 was analyzed in 29 patients with SA with LVEF $< 60\%$ and 17 patients with LVEF $\geq 60\%$. In the group with SA with LVEF $< 60\%$, compared with the group with LVEF $\geq 60\%$, there was a trend towards higher values of CRP, which in percentage terms was $\Delta +51.52\%$ (0.50 (0.29; 0.67) vs. 0.33 (0.26; 0.49) mg/dl at $p=0.076$) and ET-1 ($\Delta +28.69\%$) (9.15 (7.00; 11.18) vs. 7.11 (6.71; 9.05) pg/ml at $p=0.075$).

Analyzing the results of EchoCG, in the group with SA with LVEF $< 60\%$, compared to the group with LVEF $\geq 60\%$, we noted an increase in Δ in LA values by 8.81% (4.57 ± 0.07 vs. 4.20 ± 0.08 sm, at $p=0.001$), ESS by 16.52% (3.88 ± 0.07 vs. 3.33 ± 0.06 sm at $p < 0.001$), EDS by 7.57% (5.40 ± 0.08 vs. 5.02 ± 0.08 sm at $p=0.001$) and a trend towards higher values of LVEF thickness by 4.27% (1.22 ± 0.01 vs. 1.17 ± 0.02 sm at $p=0.076$).

The analysis of CVG data was performed in 8 patients with SA with LVEF <60% and 5 patients with LVEF \geq 60%. In patients with SA with LVEF <60%, a trend towards more frequent two-vessel and three-vessel CA lesions was recorded, compared with patients with LVEF \geq 60% (4 (50.00%) vs. 0 (0%) cases at $p=0.098$).

The mean age of patients with SA with CRP \geq 0.5 mg/dl was 61.00 (47.00; 70.00) years, while the group with SA with CRP <0.5 mg/dl was 60.50 (50.00; 67.25) years ($p=0.928$).

Participants with SA with CRP \geq 0.5 mg/dl had more frequent occurrence of various types of rhythm disturbances, compared to the group with SA with CRP <0.5 mg/dl – 8 (44.44%) versus 5 (17.86%) cases ($p=0.042$).

A trend towards higher HR values was recorded in the group with SA with CRP level \geq 0.5 mg/dl, compared to the group with CRP level <0.5 mg/dl, which in percentage terms is $\Delta +9.85\%$ (72.50 (65.00; 83.50) vs. 66.00 (57.50; 76.00) beats/min at $p=0.055$).

In the group with SA with CRP level \geq 0.5 mg/dl, an increase Δ in ET-1 was noted, which was $\Delta +58.10\%$, compared to the group with CRP level <0.5 mg/dl (10.83 (9.94; 12.64) vs. 6.85 (6.26; 7.63) pg/ml at $p<0.001$).

According to Echocardiography, an increase of Δ in the group with SA with a CRP level \geq 0.5 mg/dl in the value of the ESS by 6.49% was recorded, compared to the group with a CRP level <0.5 mg/dl (3.94 (3.62; 4.30) vs. 3.70 (3.33; 3.87) sm at $p=0.041$) and a trend towards higher values of the EDS ($\Delta +6.29\%$) (5.58 (5.21; 6.05) vs. 5.25 (5.00; 5.56) sm at $p=0.083$), while lower values were established in the value of the LVEF ($\Delta -8.33\%$) (55.00 (53.25; 57.75) vs. 60.00 (55.50; 63.00) % at $p=0.012$).

The MSR value of the differentiated ECG was significantly lower in patients with SA with a CRP level \geq 0.5 mg/dL compared to the group with a CRP level <0.5 mg/dL, which in percentage terms was $\Delta -41.12\%$ (0.63 (0.52; 0.74) versus 1.07 (0.96; 1.19) at $p=0.001$). Given the significant difference in MSR between the groups, we also described changes in MSR depending on the direction of the T wave to expand the understanding of the reasons for the above-mentioned percentage difference. In patients with negative T wave direction, lower MSR values were determined in the ischemic zone, compared to patients with positive T wave direction, which in percentage terms

was Δ -43.24% (0.63 (0.50; 0.72) vs. 1.11 (1.03; 1.23) at $p < 0.001$). Negative T wave direction also caused significantly higher CRP levels, which was an increase of Δ by 103.70% (0.55 (0.50; 0.69) vs. 0.27 (0.24; 0.31) mg/dl at $p < 0.001$). It is worth noting that the presence of various types of arrhythmias in individuals with negative T wave direction causes a greater decrease in the MSR in the ischemic zone, compared to individuals with no history of arrhythmias and negative T wave direction, but not significantly (0.61 (0.45; 0.74) vs. 0.63 (0.54; 0.73) at $p = 0.535$)

We analyzed CVG in 4 patients with SA with CRP level ≥ 0.5 mg/dl and 6 patients with SA with CRP level < 0.5 mg/dl. For individuals with SA with CRP level ≥ 0.5 mg/dl, compared to individuals with CRP level < 0.5 mg/dl, a trend towards more frequent two-vessel and three-vessel CA damage was established (3 (75.00%) vs. 1 (16.67%) at $p = 0.114$).

Patients with CHD with LVEF $< 55\%$ and with SA with LVEF $< 60\%$ are likely to be older, compared with individuals with CHD with LVEF $\geq 55\%$ and with SA with LVEF $\geq 60\%$, therefore age can be considered a marker of lower LVEF.

According to the EQ-VAS visual analog scale, which is an accessible and widely used questionnaire tool for quality of life [83], lower CHD indicators were noted for the group with LVEF $< 55\%$ and with SA with LVEF $< 60\%$, compared with the group with CHD with LVEF $\geq 55\%$ and with SA with LVEF $\geq 60\%$, respectively.

The results of the study by L. Savic et al. confirm that the presence of at least one noncardiac background pathology in patients after STEMI is more characteristic of those with reduced LVEF, and patients with reduced, as well as with preserved LVEF after STEMI, in the presence of at least one noncardiac disease, had a higher 8-year mortality, compared with the group of people without noncardiac background pathologies [84]. Our work demonstrates that in patients with coronary artery disease with LVEF $< 55\%$, compared with people with LVEF $\geq 55\%$, background morbidity was more often registered, among which diabetes and recurrent MI were the priority; in patients with STEMI with LVEF $< 50\%$, compared with the group with STEMI and LVEF $\geq 50\%$, recurrent MI occurred more often; in people with SA with a CRP level ≥ 0.5 mg/dl, compared with a CRP value < 0.5 mg/dl, the presence of various types of rhythm

disturbances is inherent. Therefore, an increase in the incidence of this comorbidity with lower LVEF and higher CRP values leads to a negative prognosis.

In our study, we found that higher HR values were found in patients with CHD with LVEF <55%, STEMI with LVEF <50% and STEMI with CRP ≥ 0.5 mg/dl, compared with patients with CHD with LVEF $\geq 55\%$, STEMI with LVEF $\geq 50\%$ and STEMI with CRP <0.5 mg/dl, respectively, which leads to increased cardiovascular risk. Almost all epidemiological studies that aimed to answer the question of the relationship between HR and total or CVD and mortality reported that higher HR values are associated with a higher risk of all-cause mortality and cardiovascular events [85]. In the study by Ch. Perret-Guillaume et al. It has been shown that a 10-bpm increase in heart rate is associated with at least a 20% increase in the risk of cardiac death, and this increase is similar to that observed with a 10-mmHg increase of cardiovascular events [85].

In the work of P. Ridker et al., the CRP levels in 27,939 patients were monitored for 8 years and found that the probability of CVD increased with increasing CRP levels [82]. The study of J. Danesh et al. involving 6,000 patients revealed an increased risk of acute CVD in patients with higher CRP [86]. ET-1 is considered a potent vasoconstrictor, plays a significant role in the pathogenesis of many CVDs, including arterial hypertension, heart failure and coronary heart disease. In the work of J. Chen et al., a correlation between high levels of ET-1 and coronary heart disease was found [87]. The study of T. Tsutamoto established the effect of ET-1 on LV remodeling after MI and confirmed the increase in its plasma level in the post-infarction period [88]. According to the results of our study, CRP and ET-1 levels were significantly higher in patients with LVEF <55% for CHD and with LVEF <60% for SA, compared with individuals with LVEF $\geq 55\%$ for CHD and LVEF $\geq 60\%$ for SA, which confirms the greater severity of inflammation in ischemia with lower LVEF.

Patients with LVEF <55% for CHD and LVEF <60% for SA, compared with individuals with LVEF $\geq 55\%$ for CHD and LVEF $\geq 60\%$ for SA, respectively, had significantly higher values of the LA index, which provokes the occurrence of negative cardiac events, since remodeling of the LA cavity refers to adverse electrophysiological,

cellular and structural changes in myocardial tissue in response to pressure and volume overload [89].

Ischemia is characterized by changes in the electrical properties of the heart [90], which leads to pathological processes of the repolarization phase, with changes in the amplitude, structure and polarity of the T wave [91]. Under conditions of ischemia, the IMR of the differentiated ECG undergoes a transformation towards its decrease, since the disturbance of electrogenesis involves the symmetrization of the T wave [92]. In our work, we noted a correlation of a lower IMR with lower values of LV EF and higher levels of CRP. This confirms a more significant ischemic lesion and more severe disorders of the repolarization phase in patients with CHD with LV EF <55%, compared with the group of patients with CHD with LV EF \geq 55%, and with SA with a CRP level \geq 0.5 mg/dl, compared with patients with SA with CRP <0.5 mg/dl. It is worth noting that the negative direction of the T wave and the presence of various types of rhythm disturbances in patients with SA also cause a more pronounced decrease in MSR, which indicates deeper ischemic changes.

The ST segment undergoes changes in ischemic myocardial damage in the form of a shift above or below the isoline [93]. Using the capabilities of ECG digitization, more pronounced changes in the STH index were noted in patients with LVEF <55% in CHD and higher STH values during the period of maximum ST segment elevation in patients with STEMI with LVEF <50%, which reflects a greater electrical dissonance of the affected myocardial area and deeper ischemic changes in this cohort of individuals. In the work of Z.V. Chen et al. confirmed that a decrease in LVEF <55% is more characteristic of patients with MI with damage to the left ventricular outflow tract, compared with a group of patients with MI with coronary lesions not associated with left ventricular outflow tract [94]. It was noted that in MI associated with damage to the left ventricular ejection fraction, there is a significant disruption of microcirculation, severe ischemia occurs with a larger area of necrosis, which increases LV systolic dysfunction [94]. Our findings confirm these results, since in the group of patients with LV EF <55% for CHD and with LV EF <50% for STEMI, compared with individuals with LV EF \geq 55% for CHD and LV EF \geq 50% for STEMI, the left ventricular ejection fraction was

also significantly more frequently damaged. More hemodynamically significant CA lesions were observed in patients with SA with LVEF <60% and with CRP levels ≥ 0.5 mg/dL, compared with individuals with SA with LVEF $\geq 60\%$ and with SA with CRP <0.5 mg/dL, which places this group in a cohort of patients with increased risk and unfavorable cardiovascular prognosis.

Conclusions

1. In patients with CHD with LVEF <55%, background morbidity was more often recorded, among which diabetes and recurrent MI were the priority; they had a lower quality of life, according to the EQ-VAS scale; they were characterized by higher heart rate, according to clinical examination data; a tendency to higher CRP levels; higher LA, ESS, EDS, according to EchoCG results; lower MSR values, but higher STH of differentiated ECG; more frequent lesions of the left ventricle, according to CVG results, compared with individuals with LVEF $\geq 55\%$.

2. In patients with STEMI with LVEF <50%, recurrent MI was more often noted; higher heart rate, according to clinical data; higher ESS and EDS values, according to EchoCG results; slightly higher STH values during the period of maximum ST segment elevation of differentiated ECG; more frequent damage to the left atrium of the left ventricle, according to the analysis of CVG, compared to individuals with LVEF $\geq 50\%$.

3. In patients with SA with a CRP level ≥ 0.5 mg/dl, a more frequent occurrence of various types of arrhythmias was recorded; higher heart rate, according to clinical examination; lower MSR values of differentiated ECG. They are characterized by a tendency to more frequent occurrence of two-vessel and three-vessel lesions of the coronary artery, according to CVG, compared with individuals with a CRP level <0.5 mg/dl. The negative direction of the T wave, as well as the presence of various types of rhythm disturbances in patients with SA, cause a more significant decrease in MSR.

4. The values of LVEF <55% for CHD, LVEF <50% for STEMI, LVEF <60% for SA, CRP ≥ 0.5 mg/dl for SA are associated with worse indicators of clinical, laboratory and instrumental methods of examination, which allow describing the state of the ischemic myocardium, and ECG digitization based on the medical software "Smart-ECG" allows expanding diagnostic capabilities.

1.4 Функціональний стан системи мати-плацента-плід у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією

Загальні показники гіпертензивних розладів у вагітних жінок (ГРВ) ускладнюють близько 10% вагітностей і є основною причиною материнської та перинатальної захворюваності й смертності [95-98].

Хронічна артеріальна гіпертензія (ХАГ) під час вагітності є провідною причиною несприятливих материнських та перинатальних наслідків в усьому світі, а своєчасна діагностика сприятиме їх зниженню. Розробка критеріїв прогнозування порушень функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних з гіпертензивними розладами, а саме з хронічною артеріальною гіпертензією, на підставі оцінки сукупності факторів ангіогенезу, гормонального профілю та даних доплерометрії сприятиме зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень, а саме прееклампсії та затримки росту плода.

З метою оцінки діагностичної цінності сукупності факторів ангіогенезу, гормонального профілю, даних доплерометрії проведено аналіз у 61 вагітної, які пройшли скринінгове обстеження у I триместрі.

За результатами проведеного дослідження встановлені основні показники функціонального стану системи мати-плацента-плід та їх діагностичні властивості, значення яких зведено у відповідні диференційно-діагностичні таблиці. Аналіз достовірності відмінностей (порогове значення р-критерію $\leq 0,05$) і мір інформативності ознак дозволив визначити та виділити із загального масиву саме ті ознаки, які є валідними.

Обстеження вагітних жінок у проспективному дослідженні виконали в терміни вагітності 11-12 тижнів. З метою дослідження функціонального стану системи мати-плацента-плід здійснили дослідження рівня маркерів ангіогенезу, а саме плацентарного фактору росту (ПРФ) як про-ангіогенний фактор, та плацентарну розчинну fms-подібну тирозинкіназу (sFlt-1) як антиангіогенний фактор та гормонального профілю – хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ),

прогестерону (ПГ) та естрадіолу (Е) в сироватці крові у вагітних основної групи – вагітні з хронічною артеріальною гіпертензією (група I, n=61) та контрольної групи – здорові вагітні (група II, n=27). Оцінюючи середні показники рівнів ангіогенних факторів, встановили статистично значиму різницю між групами, $p > 0,05$ (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні показників ангіогенезу у групах вагітних

Показники	I група, n=61 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	контрольна група, n=27 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	P
ПФР, пг/мл	9,1 (3,8;19,2)	33,6 (26,8;45,6)	<0,001
sFlt-1, пг/мл	1700,9 (1315,6;2005,6)	1419,7 (1060,3;1673,5)	<0,05
K	184,5 (59,5;565,3)	34,7 (24,1;53,7)	<0,001

Встановлено, що рівень ПФР був достовірно зниженим у осіб I групи в 3,7 разів: 9,1 (3,8;19,2) пг/мл проти 33,6 (26,8;45,6) пг/мл у жінок II групи, $p < 0,001$.

Показник sFlt-1, навпаки, був вищим у вагітних із ХАГ: 1700,9 (1315,6;2005,6) пг/мл проти 1419,7 (1060,3;1673,5) пг/мл, $p < 0,05$.

Враховуючи зміни в показниках маркерів ангіогенезу, було вирішено розрахувати співвідношення цих факторів (розчинної fms-подібної тирозинкінази до плацентарного фактора росту) один до одного. Показник співвідношення sFlt-1 до ПФР було прийнято позначати за допомогою коефіцієнта «K». Відповідно, K був достовірно збільшеним у осіб I групи в 5,3 разів: 184,5 (59,5;565,3) од. проти 34,7 (24,1;53,7) од., $p < 0,001$.

В результаті оцінювання показників рівня гормонів у вагітних, а саме ПГ, Е, ХГЛ, не встановили статистично значимої різниці між групами, $p > 0,05$ (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні гормонів вагітності у групах вагітних

Показники	I група, n=61 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	контрольна група, n=27 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	p
ПГ, нг/мл	33,8 (26,2;43,8)	30,5 (27,1;44,9)	>0,05
Е, пг/мл	2226,8 (1488,3;3333,3)	2512,9 (1778,4;3562,5)	>0,05
ХГЛ, нг/мл	534,6 (424,9;611,3)	501,3 (456,9;616,9)	>0,05

Дещо інша ситуація склалася при порівнянні співвідношень ПФР та гормонів вагітності між собою (табл. 3).

Таблиця 3

Співвідношення між ПФР та гормонами вагітності у групах жінок

Показники	I група, n=61 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	контрольна група, n=27 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	p
ХГЛ/ПФР, од.	51,8 (22,6;168,6)	14,8 (10,4;17,8)	<0,001
Е/ПФР, од.	309,7 (129,1;724,6)	70,0 (49,2;96,2)	<0,001
ПГ/ПФР, од.	4,8 (1,5;9,2)	1,0 (0,6;1,2)	<0,001

Так, показник ХГЛ/ПФР у 3,5 разів перевищував у жінок із ХАГ відповідний показник вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. Індекс Е/ПФР перевищував у 4,4 рази, а ПГ/ПФР – у 4,8 разів, відповідно, $p < 0,001$ для всіх показників.

Кореляційний аналіз між показниками ангіогенезу та гормонами вагітності в I групі жінок з ХАГ дозволив встановити, що ПФР та ПГ мали зворотній зв'язок слабкої сили ($R = -0,29$) між собою, рівні ПГ та Е – прямий зв'язок середньої сили ($R = +0,50$). Між іншими даними значущі кореляції статистично не визначилися (табл.4).

Таблиця 4

Результати кореляційного аналізу між показниками ангіогенезу та
гормонів вагітності у I групі

Показники	ПФР	sFlt-1	ПГ	Е	ХГЛ
ПФР	-	-0,13	-0,29*	-0,21	-0,19
sFlt-1		-	-0,06	0,05	0,07
ПГ			-	0,5*	0,13
Е				-	0,1
ХГЛ					-

Примітка. * - $p < 0,05$.

Відповідний аналіз у жінок контрольної групи показав, що ПФР та ХГЛ мали прямий зв'язок середньої сили ($R = + 0,43$) ($p < 0,05$). Інші показники не мали достовірних зв'язків між собою (табл. 5).

Таблиця 5

Результати кореляційного аналізу між показниками ангіогенезу та
гормонів вагітності у контрольній групі

Показники	ПФР	sFlt-1	ПГ	Е	ХГЛ
ПФР	-	-0,09	0,04	0,16	0,43*
sFlt-1		-	0,12	-0,13	0,13
ПГ			-	0,25	0,22
Е				-	0,2
ХГЛ					-

Примітка. * - $p < 0,05$.

Таким чином, встановлено, що у I триместрі вагітності (11-12 тижнів гестації) у жінок із ХАГ визначається зрушення балансу між про- та антиангіогенними факторами, що проявляються статистично достовірним ($p < 0,05$) зростанням рівнів sFlt-1 (1700,9 пг/мл) та зниженням рівнів ПФР в 3,7

разів (9,1 пг/мл) і, відповідно, зростанням рівнів коефіцієнту К в 5,3 разів (sFlt-1/ПФР) (184,5).

Середні показники рівнів естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну у вагітних з ХАГ статистично достовірно не відрізняються від показників контрольної групи ($p>0,05$). Але за результатами кореляційного аналізу показники ПФР та ПГ мають зворотній зв'язок між собою у вагітних із ХАГ ($r=-0,29$, $p<0,05$).

При розрахунку кореляції ПФР та гормонів встановлено, що у вагітних з ХАГ має місце їх зростання відповідно групи контролю, а саме показник ХГЛ корелює з ПФР (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 рази, Е корелює з ПФР (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 рази та ПГ корелює з ПФР (4,8 од. проти 1,0 од.) у 4,8 разів, $p<0,001$ для всіх показників. Дані зміни свідчать про наявність порушень ангиогенезу у вагітних з ХАГ, починаючи з I триместру гестації.

Серед показників доплерометрії визначали систоло-діастолічне співвідношення правої (СДСп) та лівої (СДСл) маткових артерій, індекс резистентності правої (ІРп) та лівої (ІРл) маткових артерій, пульсаційний індекс правої (ПІп) та лівої (ПІл) маткових артерій.

Аналізуючи показники СДС у групах пацієток, визначили, що СДСп у групах вагітних із ХАГ достовірно не відрізнялися від значень контрольної групи: 3,72 (3,64-3,89) од. для СДСп та 3,72 (3,64-3,89) од. для СДСл у I групі проти 3,72 (3,45-3,84) од. та 3,7 (3,47-3,89) од., відповідно – у контрольній групі, $p>0,05$.

Показники СДСл у групах пацієток, у групах вагітних із ХАГ також достовірно не відрізнялися від значень контрольної групи: 3,72 (3,64-3,89) од. для СДСл у I групі проти 3,7 (3,47-3,89) од., $p>0,05$.

При аналізі показників ІР у групах пацієток, встановили, що показники ІРп в групах вагітних із ХАГ достовірно не відрізнялися від значень здорових вагітних: 0,76 (0,71;0,8) од. проти 0,76 (0,7;0,8), $p>0,05$.

Показники ІРл в групах вагітних із ХАГ також достовірно не відрізнялися від значень здорових вагітних: 0,76 (0,71-0,78) од. для ІРл од. та 0,76 (0,73;0,78) од., відповідно, у контрольній групі, $p > 0,05$.

Порівнюючи результати вимірювання ІІ у вагітних І групи встановили, що показники ІІп статистично достовірно ($p < 0,001$) перевищували значення здорових вагітних: 1,73 (1,65;1,8) од. для проти 1,33 (1,1;1,49) од. Показники ІІл в групах вагітних із ХАГ також достовірно відрізнялися від значень жінок із фізіологічним перебігом вагітностей: 1,7 (1,66;1,79) од. та 1,35 (1,22;1,51) од., відповідно, у контрольній групі, $p > 0,05$. Аналізуючи кореляції між показниками СДС та маркерами ангіогенезу та гормональним профілем, встановили, що достовірних кореляцій між ними у жінок 1 групи немає ($p > 0,05$). Порівнюючи кореляції між показниками ІР та маркерами ангіогенезу та гормональним профілем, також не визначили достовірних кореляцій ($p > 0,05$). Аналізуючи кореляції між значеннями ІІ та показниками ангіогенезу й гормональним профілем, визначили, що у вагітних із ХАГ має місце зворотній зв'язок між ІІ та ПФР (середньої сили $R = - 0,34$ для ІІп, та $R = - 0,41$ для ІІл), відповідно, між ІІ та К – прямий зв'язок (середньої сили $R = + 0,37$ для ІІп, та $R = + 0,43$ для ІІл) (табл. 6). Відомо вже, що у вагітних із ХАГ знижується рівень ПФР, в той час як значення ІІ навпаки, - зростає.

Таблиця 6

Результати кореляційного аналізу між значеннями ІІ, показниками ангіогенезу та гормонального профілю

Показники	ІІп	ІІл
ПФР	-0,34*	-0,41*
sFlt-1	0,14	0,15
К	0,37*	0,43*
ІІГ	-0,03	-0,02
Е	-0,05	0,03
ХГЛ	0,09	0,05

Примітка. * - $p < 0,05$.

У жінок із фізіологічним перебігом вагітності СДС також не мав достовірних кореляцій із маркерами ангиогенезу та гормонами вагітності ($p > 0,05$).

Проте рівні ІР мали зворотні зв'язки середньої сили із показником sFlt-1, $p < 0,05$ (табл. 7).

Таблиця 7

Результати кореляційного аналізу між значеннями ІР, показниками ангиогенезу та гормонального профілю у жінок контрольної групи

Показники	ІРп	ІРл
ПФР	0,03	0,07
sFlt-1	-0,47*	-0,58*
К	-0,19	-0,26
ПГ	-0,02	0,008
Е	-0,002	0,08
ХГЛ	-0,25	-0,27

Примітка. * - $p < 0,05$.

При фізіологічному перебігу вагітності та пологів значення Пп корелювало із співвідношенням sFlt-1/ПФР (прямий зв'язок) та ПФР (зворотній зв'язок). Пл мав прямий зв'язок із значенням співвідношення sFlt-1/ПФР (табл. 8).

Таблиця 8

Результати кореляційного аналізу між значеннями П, показниками ангиогенезу та гормонального профілю у жінок контрольної групи

Показники	Пп	Пл
ПФР	-0,5*	-0,34
sFlt-1	0,25	0,37
К	0,6*	0,46*
ПГ	0,11	-0,21
Е	0,03	-0,16
ХГЛ	0,51*	-0,38

Примітка. * - $p < 0,05$.

Таким чином, у вагітних із ХАГ (І група) не встановлено достовірних змін у показниках СДС та ІР порівняно із показниками вагітних без ХАГ (контрольна група). Визначається достовірне підвищення значення ПП 1,73 (1,65;1,8) од. та ПЛ 1,7 (1,66;1,79) од. порівняно із показниками вагітних без ХАГ (контрольна група). Показники СДС та ІР не мають кореляції із маркерами ангиогенезу та гормонального профілю у всіх групах дослідження. Показники ПП та ПЛ мають кореляцію із ПФР (зворотній зв'язок) та коефіцієнту К (прямий зв'язок) у вагітних із ХАГ. Дані зміни свідчать про наявність порушень вже в І триместрі вагітності. Згідно результатів проведеного ретроспективного аналізу вагітних, було встановлено, що чинниками ризику розвитку ЗРП у вагітних із ХАГ були ХАГ 2 ступеню, перевищення показників артеріального тиску понад 140 та 90 мм рт.ст. Враховуючи те, що затримка росту плода (ЗРП) розвивається частіше при ХАГ, ми вирішили дослідити маркери ангиогенезу в залежності від ступеня ХАГ. Вагітних із ХАГ поділили на наступні підгрупи: 1-шу підгрупу складала 20 вагітних із ХАГ 1 ступеня; 2-гу підгрупу складала 41 вагітна жінка із ХАГ 2 ступеня. Обстеження проводили в термінах вагітності 11-12 тижнів.

ПФР у вагітних із ХАГ1 мав значення 13,9 (5,2-26,1) пг/мл, у вагітних із ХАГ2: 7,5 (2,5-18,4) пг/мл. Достовірної різниці у показнику між підгрупами 1 та 2 не встановлено, $p > 0,05$. Рівень sFlt-1 був дещо вищим у вагітних 1 підгрупи: 1767,2 (1410,3-2134,3) пг/мл проти 1575,3 (1294,1-1998,5) пг/мл, проте ця різниця не набула статистичної значущості, $p > 0,05$. Співвідношення sFlt-1/ПФР (коефіцієнт К) хоча і було дещо нижчим у пацієток 1 підгрупи: 115,3 (46,6;432,2) од. проти 229,3 (60,5;719,3), проте достовірної різниці між підгрупами не було встановлено, $p > 0,05$.

Оцінюючи середні показники рівня гормонів у підгрупах вагітних, не встановили статистично значимої різниці між ними, $p > 0,05$. Відзначалося лише незначне зменшення рівня Е у вагітних із ХАГ 2 ступеня (табл. 9).

Таблиця 9

Рівні гормонів вагітності у підгрупах вагітних

Показники	1 підгрупа, n=20 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	2 підгрупа група, n=41 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	P
ПГ, нг/мл	32,8 (23,3;41,8)	34,1 (27,9;45,0)	>0,05
Е, пг/мл	2609,5 (1189,0;3393,4)	2203,6 (1646,9;3314,0)	>0,05
ХГЛ, нг/мл	533,5 (452,6;595,8)	535,0 (412,5;621,2)	>0,05

При порівнянні співвідношень ПФР та гормонів вагітності між собою також не знайшли достовірної різниці. Проте відзначалася тенденція до зростання показника ПГ/ПФР у вагітних із ХАГ2 (табл. 10).

Таблиця 10

Співвідношення між ПФР та гормонами вагітності у підгрупах вагітних

Показники	1 підгрупа, n=20 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	2 підгрупа група, n=41 Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	P
ХГЛ/ПФР, од.	35,3 (18,3;115,2)	72,0 (27,9;188,4)	>0,05
Е/ПФР, од.	245,3 (35,7;402,3)	347,2 (139,7;850,5)	>0,05
ПГ/ПФР, од.	2,9 (0,6;6,1)	5,4 (1,9;10,9)	0,05<p<0,1

Такі результати свідчать про дисбаланс в маркерах ангиогенезу, відсутність змін у показниках гормонів вагітності, які мають місце у вагітних із ХАГ, виникають вже при ХАГ 1 та суттєво не змінюються у жінок із ХАГ 2. Таким чином, у показниках ангиогенезу (ПФР, s-Flt-1, К), гормонів вагітності та їх співвідношень не встановлено достовірної різниці у вагітних із ХАГ 1 та ХАГ 2. Аналізуючи показники СДС у підгрупах пацієток, визначили, що рівні СДСп достовірно не відрізнялися: 3,73 (3,64;3,9) од. у 1 підгрупі проти 3,69 (3,6;3,89) од. у 2 підгрупі, p>0,05. Рівні показників СДСл, також, достовірно не відрізнялися один від одного: 3,73 (3,64;3,9) од. у 1 підгрупі проти 3,72 (3,64;3,89)

од. відповідно, у 2 підгрупі, $p > 0,05$. Аналізуючи показники ІР у підгрупах пацієнток, встановили, що ІРп та ІРл у жінок мали майже однакові значення: 0,76 (0,73;0,84) од. для ІРп та 0,76 (0,73;0,83) од. для ІРл у 1 підгрупі проти 0,76 (0,67;0,78) од. та 0,76 (0,67;0,78) од., відповідно, у 2 підгрупі, $p > 0,05$. ІІ у вагітних 1 та 2 підгруп не відрізнялися достовірно: 1,74 (1,68;1,79) од. для ІІп та 1,69 (1,68;1,79) од. для ІІл у вагітних із ХАГ1 проти 1,73 (1,64;1,8) од. та 1,71 (1,65;1,8) од., відповідно, у вагітних із ХАГ2. Таким чином, у вагітних із ХАГ зміни в показниках доплерометрії не залежали від ступеня ХАГ.

Наявність порушень матково-плацентарно-плодового кровоплину ІІ та ІІІ ступенів є основними чинниками ризику затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією. Перебіг вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією, відносно здорових вагітних, характеризується зрушенням балансу між про- та антиангіогенними факторами, про що свідчить статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів плацентарного фактору росту (9,1 пг/мл проти 33,6 пг/мл) в 3,7 разів, зростання рівнів розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (1700,9 пг/мл проти 1413,7 пг/мл) та показника їх співвідношення (184,5 од. проти 34,7 од.) в 5,3 разів.

При проведенні дослідження гормонального профілю у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією встановлено, що рівні прогестерону, естрадіолу та хоріонічного гонадотропіну не відрізняються статистично достовірно від відповідних показників жінок без соматичної патології. При розрахунку співвідношення відповідних гормонів та плацентарного фактору росту встановлено, що у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією має місце їх зростання відповідно групи соматично здорових, а саме показника ХГЛ/ПФР (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 рази, Е/ПФР (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 рази та ПГ/ПФР (4,8 од. проти 1,0 од.) у 4,8 разів, $p < 0,001$ для всіх показників.

Прогностичними маркерами формування затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією в термінах вагітності 11-12 тижнів є рівень ПФР $\leq 8,2$ пг/мл, sFlt-1 $\geq 1802,59$ нг/мл, значення коефіцієнту К $\geq 95,36$ од., а також співвідношення ПГ/ПФР $\geq 7,21$ од., Е/ПФР $\geq 138,53$ од., ХГЛ/ПФР \geq

30,14 од. При проведенні доплерометричного дослідження маткових артерій в термінах вагітності 11-12 тижнів у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією достовірних змін в показниках систоло-діастолічного співвідношення та індексу резистентності не визначено. У вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією при перевищенні показника пульсаційного індексу правої маткової артерії понад 1,84 од. ($\geq 1,84$ од.) та пульсаційного індексу лівої маткової артерії понад 1,82 од. ($\geq 1,82$ од.) розвивається затримка росту плода.

Середні показники рівнів естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну у вагітних з ХАГ статистично достовірно не відрізняються від показників контрольної групи ($p > 0,05$). Але за результатами кореляційного аналізу показники ПФР та ПГ мають зворотній зв'язок між собою у вагітних із ХАГ ($r = -0,29$, $p < 0,05$).

При розрахунку співвідношення ПФР та гормонів встановлено, що у вагітних з ХАГ має місце їх зростання відповідно групи контролю, а саме показник ХГЛ/ПФР (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 рази, Е/ПФР (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 рази та ПГ/ПФР (4,8 од. проти 1,0 од.) – у 4,8 разів, $p < 0,001$ для всіх показників. У вагітних із ХАГ (І група) не встановлено достовірних змін ($p > 0,05$) у показниках доплерометрії, а саме при оцінці систоло-діастолічного співвідношення (СДС) та індексу резистентності (ІР) порівняно із показниками вагітних без ХАГ (контрольна група). Однак, визначається достовірне підвищення значення пульсаційного індексу як правої маткової артерії (ПП) 1,73 (1,65;1,8) од. так і лівої маткової артерії (ПЛ) 1,7 (1,66;1,79) од. порівняно із показниками вагітних контрольної групи.

Показники СДС та ІР не мають кореляції із маркерами ангіогенезу та гормонального профілю у всіх групах дослідження. Показники ПП та ПЛ мають кореляцію із ПФР (зворотній зв'язок середньої сили $R = -0,34$ для ПП, та $R = -0,41$ для ПЛ) та коефіцієнту К (прямий зв'язок середньої сили $R = +0,37$ для ПП, та $R = +0,43$ для ПЛ) лише у вагітних із ХАГ. Результати дослідження свідчать про дисбаланс маркерів ангіогенезу, відсутність змін у показниках гормонального профілю, які мають місце у вагітних з ХАГ 1 ступеня та суттєво

не змінюються у жінок із ХАГ 2 ступеня. Таким чином, при оцінці показників ангиогенезу (ПФР, s-Flt-1, K), гормонального профілю (Е, ПГ, ХГЛ) їх кореляційних показників (Е/ПФР, ПГ/ПФР, ХГЛ/ПФР), а також показників доплерометрії (СДС, РІ, ПІ) не встановлено достовірної ($p > 0,05$) різниці між вагітними із ХАГ1 та ХАГ2.

1.5 Алгоритм діагностики затримки росту плода: міжнародні рекомендації та практичні кроки

Затримка росту плода (ЗРП), яку діагностують у 7-15% вагітних є однією з провідних причин перинатальної захворюваності та смертності. На сьогодні відомо, що цей клінічний стан та його молекулярна основа має вплив на частоту й тяжкість потенційних неонатальних ускладнень та визначають ризик довгострокової захворюваності, а не саму вагу при народженні [124, 125].

Важливо розрізнити ЗРП і плід малий для гестаційного віку (МГВ). МГВ – статистична дефініція (<10-го перцентиля маси при народженні/оціненої маси плода (ОМП). Більшість МГВ плодів є конституційно здоровими маленькими плодами, чії малі розміри є лише результатом їх заздалегідь визначеного потенціалу росту. ЗРП означає не реалізований генетичний ростовий потенціал плода, часто внаслідок плацентарної дисфункції. Хоча народження МГВ нижче десятого перцентиля може бути фізіологічним (наприклад, коли обидва батьки низького росту), ЗРП вказує на патологічні зміни під час вагітності [126]. Найголовніше, що ЗРП і наявність МГВ – це дві різні умови з різними наслідками для розвитку дитини [127-131].

Приблизно 60% випадків ЗРП є ідіопатичними та багатofакторними, тоді як у 40% випадків визнається певна етіологія (попередньо існуючі захворювання матері, хромосомопатії, вади розвитку плода, інфекційні захворювання) [124]. Кінцевий шлях багатогранної етіології ЗРП – плацентарна дисфункція, яка призводить до зниження постачання кисню та поживних речовин і порушення темпів росту плода [132]. Гіпоксичний стан внаслідок окислювального стресу призводить до зниження швидкості метаболізму серцево-судинної та метаболічної адаптації плода, а низька доступність кисню призводить до зниження споживання глюкози порівняно з доставкою глюкози. Цей внутрішньоутробний стан збільшує ризики серцево-судинних та метаболічних патологій для плоду ЗРП [124, 126].

Здатність точно ідентифікувати МГВ, які піддаються ризику, має першорядне значення [131, 134]. Помилково-позитивний діагноз може призвести до необґрунтованих обстежень та акушерських втручань, що не тільки збільшує материнську захворюваність та тривогу, але й сприяє неефективному розподілу ресурсів охорони здоров'я [124, 128]. І навпаки, нездатність виявити плодів, які дійсно піддаються ризику внаслідок ЗРП, може призвести до збільшення перинатальної захворюваності та смертності [125].

Проведено аналітичний огляд клінічних настанов і консенсусів (2020-2025), практичних гайдлайнів провідних професійних товариств, галузевих стандартів та клінічних настанов МОЗ України. Це дало можливість узагальнити сучасні підходи до діагностики ЗРП з урахуванням ключових міжнародних настанов Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), галузевих стандартів та клінічних настанов МОЗ України.

Упродовж останнього десятиліття різні товариства запропонували численні діагностичні критерії, що створювали клінічні розбіжності. Водночас настанови більшості товариств ISUOG/FIGO/SOGC пропонують інтегровані моделі діагностики (розмір + функція + траєкторія росту) [134-136]. Ключовим завданням сучасної діагностики ЗРП залишається чітке розмежування конституційно малих плодів та справжньої патологічної затримки росту [125, 128, 130, 133]. Використання простого антропометричного критерію ОМП/ОЖ (обвід живота) < 10-го перцентилля, хоча й забезпечує високу чутливість, істотно обмежує специфічність, особливо у випадках пізньої ЗРП [137]. У клінічній практиці це призводить до гіпердіагностики, що значно впливає на потенційно необґрунтовану інтенсифікацію антенатального нагляду, непотрібні втручання, ятрогенну недоношеність і зрештою, тривогу для пацієнта [137, 138].

Термінологія та визначення:

- SMFM (2020, підтверджено 2024):

ЗРП = ОМП або ОЖ <10 го перцентилія; важка ЗРП = ОМП <3 го перцентилія [127].

- RCOG (2021):

підтримує аналогічний підхід (ОМП або ОЖ <10 го) та наголошує на ролі доплерометрії – пульсаційного індексу артерії пуповини (UA PI) в поєднанні зі стандартним антенатальним наглядом [131].

- ISUOG (2020):

розрізняє ЗРП та МГВ; включає функціональні індекси кровоплину – UA PI, пульсаційний індекс середньої мозкової артерії (MCA PI), церебро-плацентарного відношення (ЦПВ), динаміку росту та різні пороги для ранньої (<32 тиж) та пізньої (\geq 32 тиж) ЗРП [128].

- SOGC (2023):

адаптує підхід з чітким розмежуванням ранньої/пізньої ЗРП та акцентом на доплерометрії й різниці з МГВ [130].

- RCOG (оновлення 2024):

підкреслює відмінність МГВ від ЗРП і необхідність в комбінуванні послідовних біометрій, доплерометрій та маркерів для виділення істинної ЗРП серед плодів МГВ [131].

Відповідно до Наказу МОЗ України № 1718 Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Затримка росту плода» критеріями ранньої ЗРП (<32 тижнів) є одиночні критерії – ОЖ<3-го або ОМП < 3-го перцентилію, або відсутній кінцево-діастолічний кровоплин в UA; альтернативно – ОЖ/ОМП<10-го + PI >95-го перцентилів в UA або маткових артеріях. Критеріями пізньої ЗРП (\geq 32 тижнів) є одиночні критерії – ОЖ або ОМП <3-го перцентилію; або два з наступних (ОЖ/ОМП<10-го перцентилію; перцентилі зменшуються >2 кuartилів на перцентиліях росту; ЦПВ<5 го або UA PI>95 го) [133].

Наявні розбіжності між настановами можуть обумовлювати варіативність діагностичних рішень. Так деякі елементи (наприклад роль ЦПВ у прогнозуванні несприятливих наслідків та визначенні терміну розродження) мають різний рівень доказовості у систематичних оглядах та гайдлайнах. Саме тому

міжнародні рекомендації дедалі більше підкреслюють необхідність доповнення біометрії функціональними індикаторами плацентарної перфузії та динамічними параметрами росту плода [124-126]. Включення визначення пульсаційного індексу артерії пуповини (UA PI), а також, ЦПВ та пульсаційного індексу середньої мозкової артерії (СМА PI), дозволяє значно підвищити специфічність діагностики, відображаючи ступінь плацентарної дисфункції й адаптаційні реакції плода. Саме інтеграція структурних та доплерометричних показників найбільш адекватно відображає патофізіологічний контекст ЗРП – насамперед порушення матково-фетоплацентарного кровоплину та компенсаторні механізми «brain-sparing» [125-128]. Наукові огляди, що порівнюють підходи SMFM та ISUOG, демонструють їх принципову узгодженість щодо провідної ролі доплерометрії UA PI, хоча відмінності у використанні ЦПВ впливають на порогові значення та структуру діагностичного алгоритму. SMFM робить акцент на простоті (ОМП/ОЖ + UA PI), тоді як ISUOG і SOGC наполягають на багатофакторній оцінці, яка включає динаміку росту, ЦПВ та індикатори централізації мозкової гемодінаміки. Однак у практичному застосуванні обидва підходи слід розглядати як взаємодоповнювальні (перший – як базовий мінімум, а другий – як інструмент для уточнення діагнозу та підвищення специфічності [124, 125, 129, 130].

Окремої уваги заслуговує роль динамічної оцінки росту. Падіння перцентилів на ≥ 2 квантилі за наявності нормальних доплерометричних показників може свідчити про початкові ознаки плацентарної дисфункції навіть за умов збереження абсолютних значень ОМП/ОЖ >10 -го перцентилія. Такий підхід, запропонований Делфі консенсусом і підтриманий ISUOG та SOGC, забезпечує кращу ідентифікацію пізньої ЗРП – форми, що часто асоціюється з несприятливими перинатальними наслідками попри нормальні показники доплерометрії на ранніх етапах [125-126].

Перший крок перед визначенням того, чи є розмір плоду адекватним, - це отримати точну оцінку гестаційного віку. За винятком вагітностей, що виникають за допомогою репродуктивної технології, в яких відома дата зачаття, датування

вагітності можна оцінити клінічно за допомогою першого дня останньої менструації жінки, вимірюючи висоту дна матки, або сонографічно, головним чином шляхом вимірювання куприко-тем'яного розміру (КТР) або обвід голови (ОГ) [124, 131, 140].

Не дивлячись на те, що ризик перинатальної смерті та несприятливого результату нейророзвитку найвищий, коли ОМП становить <3-го перцентилю [125, 126], важливо зазначити, що >80% несприятливих результатів виникають у немовлят, які не є МГВ і це вказує на те, що навіть плоди, які перевищують 10 перцентиль, все ще можуть не досягти нормального потенціалу росту [140-142].

До факторів ризику ЗРП відносять [133]:

Материнські демографічні дані

- старший вік;
- недостатня вага;
- проживання в умовах великої висоти;
- фактори навколишнього середовища (забруднення повітря, важкі метали, високі температури).

Медичні стани

- хронічна артеріальна гіпертензія;
- хронічні захворювання нирок;
- системний червоний вовчак;
- запальні захворювання кишечника;
- тяжка анемія, гемоглобінопатії;
- антифосфоліпідний синдром;
- прегестаційний діабет (тривалий перебіг).

Акушерський анамнез

- попередня вагітність із ЗРП або прееклампсією

Біохімічні маркери в сироватці крові матері

- низький плацентарний фактор росту (PlGF) у I триместрі;

- низький асоційований з вагітністю протеїн А плазми (PAPP-A) у I триместрі;
- високий альфа-фетопротеїн у II триместрі.

Ультразвукові маркери

- доплерометрія маткових артерій: ПІ > 95 перцентилія;
- доплерометрія маткових артерій: двобічна дикротична виїмка;
- крайове чи оболонкове прикріплення пуповини;
- дві судини пуповини (єдина артерія пуповини);
- аномальна морфологія плаценти (збільшення товщини, кальцинати, ехогенні кістозні зміни);
- знижена швидкість росту плода.

Показання до госпіталізації ЗРП [133]:

- олігогідрамніон (максимальна вертикальна кишеня < 2 см або індекс амніотичної рідини < 5 см);
- нереактивна КТГ (після 28 тижнів вагітності);
- патологічна оцінка (≤ 4 балів) біофізичного профілю плода після 28 тижнів;
- вагінальна кровотеча;
- зменшені або прискорені рухи плода після 28 тижнів вагітності;
- нульова кінцева діастолічна швидкість кровотоку / реверсна кінцева діастолічна швидкість кровотоку (НКДШК/ РКДШК) в артерії пуповини;
- ЦПВ < 5 перцентилія;
- НКДШК/ РКДШК у венозній протоці;
- інші ознаки дистресу плода.

Враховуючи вище викладене, можливо запропонувати використання практичного «чек-листа» для діагностики ЗРП (Табл. 1), а також алгоритм щодо моніторингу (Табл. 2) та терміну/способу розродження вагітних з ЗРП (Табл. 3).

Таблиця 1.

Практичний «чек-лист» для діагностики затримки росту плода

Підтвердження гестаційного віку (датування за КТР/ УЗД I триместру)	
Проведення біометрії – ОГ, ОЖ, ДС (довжини стегна) з визначенням ОМП за Hadlock та зафіксувати перцентиль	
Якщо ОМП/ОЖ <10 го UA доплер (PI, кінцево-діастолічний кровоплин)	
Розміри плода відповідають терміну < 32 тижнів	Розміри плода відповідають терміну ≥32 тижнів
Застосувати ранні критерії Делфі: <ul style="list-style-type: none"> • проведення біометрії плода; • доплерометрія СМА за показаннями; • тестування на інфекції (ЦМВ ПЛР при амніоцентезі) за показаннями. 	Застосувати пізні критерії Делфі: <ul style="list-style-type: none"> • динаміка перцентилів; • ЦПВ; • UA PI.
Якщо показники доплерометрії нормальні і стабільна траєкторія росту – діагноз МГВ, а не ЗРП	
Контроль динаміки росту кожні 2-3 тижні (проведення біометрії плода ± доплерометрія).	

Таблиця 2.

Алгоритм моніторингу затримки росту плода

Критерії	Моніторинг
МГВ	<ul style="list-style-type: none"> • доплерометрія артерії пуповини (АП), середньо мозкової артерії (СМА) кожні 2 тижні; • фетометрія кожні 2 тижні; • після 37 тижнів біофізичний профіль/ нестресовий тест (БФП/НСТ) 1 раз на тиждень.

Продовження таблиці 2

Неускладнена ЗРП	<ul style="list-style-type: none"> • ОМП < 3 перцентиля; • нормальні кількість вод; • нормальні результати доплерометрії плода. 	<ul style="list-style-type: none"> • доплерометрія (АП, СМА) 1 раз на тиждень; • фетометрія кожні 2 тижні; • після 37 тижнів БФП/НСТ 1 раз на тиждень.
ЗРП з помірними патологічними змінами	<ul style="list-style-type: none"> • ранні зміни доплерометрії (АП ПІ>95 перцентиля, або СМА ПІ >95 перцентиля); • олігогідрамніон; • субоптимальний інтервал росту плода; • підозра на преєклампсію. 	<p>Моніторинг в умовах стаціонару:</p> <ul style="list-style-type: none"> • глюкокортикостероїди для дозрівання легень плода; • БФП/НСТ 2 рази на тиждень; • Доплерометрія (АП, СМА) 1-2 рази на тиждень; • фетометрія кожні 2 тижні.
ЗРП з критичними патологічними змінами	<ul style="list-style-type: none"> • НКДШК в артерії пуповини; • РКДШК в артерії пуповини. 	<p>Моніторинг в умовах стаціонару:</p> <ul style="list-style-type: none"> • глюкокортикостероїди для дозрівання легень плода; • БФП/НСТ 1-2 рази на день; • Доплерометрія (АП, ВП) щодня; • фетометрія кожні 2 тижні.
	<p>Патологічні доплерометричні показники кровотоку у венозній протоці</p>	<p>Моніторинг в умовах стаціонару:</p> <ul style="list-style-type: none"> • глюкокортикостероїди для дозрівання легень плода; • доплерометрія (АП, ВП) щоденно.

Таблиця 3.

Термін та спосіб розродження вагітних з затримкою росту плода

Термін вагітності	Об'єктивний профіль плода	Термін розродження	Спосіб розродження	
26-31 ⁺⁶ тижнів	Рання ЗРП з критичним кровотоком у ВП	до 26 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> догляд за плодами до 26 тижнів повинен бути персоналізований; народження має ґрунтуватися на оцінці благополуччя плоду або показаннях зі сторони матері. 	Кесарів розтин
		26 ⁺⁰ до 28 ⁺⁶ тижнів	<ul style="list-style-type: none"> якщо а-хвиля ВП НКДШК/РКДШК, або короткострокова варіабельність (STV) нижче 2,6 мс. 	
		29 ⁺⁰ - 31 ⁺⁶ тижнів	<ul style="list-style-type: none"> якщо а-хвиля ВП НКДШК/РКДШК, або STV нижче 3,0 мс. 	
30 ⁺⁰ - 33 ⁺⁶ тижнів	Рання ЗРП із критичними кровотоками (НКДШК /РКДШК) в артеріях пуповини	30 ⁺⁰ - 31 ⁺⁶ тижнів	<ul style="list-style-type: none"> якщо в артерії пуповини РКДШК або STV нижче 3,5 мс. 	Кесарів розтин
		32 ⁺⁰ - 33 ⁺⁶ тижнів	<ul style="list-style-type: none"> якщо в артерії пуповини НКДШК або STV нижче 4,5 мс. 	
		Упродовж 48 годин, після проведення курсу глюкокортикостероїдами для дозрівання легень плода, якщо дозволяє стан плода		
34-36 ⁺⁶ тижнів	ЗРП з помірними патологічними змінами: - АП ПІ>95 перцентиля, або - ЦПВ<5 перцентиля	34-36 ⁺⁶ тижнів	<ul style="list-style-type: none"> в артерії пуповини НКДШК або STV менше 4,5 мс. або стійкі спонтанні децелерації плода при проведенні комп'ютеризованої кардіотокографії (кКТГ). 	Індукція пологів, або кесарів розтин

Продовження таблиці 3

36-38 тижнів	Неускладнена ЗРП: ОМП < 3 перцентилів, доплерометрія плода без патологічних змін	36-38 тижнів	Задовільний стан плода	Індукція пологів
37-39 тижнів	МГВ: ОМП в межах 3-9 перцентилів, результати доплерометрії плода в межах норми	37-39 тижнів	Задовільний стан плода	Індукція пологів

Абсолютними показаннями до розродження при ЗРП є [133]:

- материнський статус;
- повторні децелерації ЧСС, синусоїдальна крива, відсутня варіабільність ЧСС з пізніми децелераціями;
- БФП менш 4 балів;
- STV при кКТГ менш 2,6 мс.

Слід зазначити, що показання до розродження базуються на моніторингу за допомогою доплерометрії кровотоку в АП, ВП і СМА на визначених термінах вагітності з традиційним НСТ або кКТГ за доступності.

Висновки

Таким чином, сучасний підхід до діагностики ЗРП передбачає багаторівневу інтеграцію антропометричних та функціональних параметрів в динаміці, що узгоджується з кращими практиками ISUOG, FIGO, SOGC та консенсусу Делфі. Реалізація такого алгоритму дозволяє значно зменшити встановлення хибнопозитивних діагнозів, зберігаючи водночас високу чутливість щодо істинно патологічного стану, яким є ЗРП.

1.6 Клініко-патогенетичні аспекти та концепція менеджменту менопаузальних розладів в групах ризику

Питання менеджменту жінок у менопаузі та постменопаузі не зменшуються, а тільки набувають своєї актуальності. За оцінками фахівців, до 2050 року понад 1,6 мільярда жінок у всьому світі досягнуть цього стану, порівняно з 1 мільярдом у 2020 році [143]. Цей період в житті жінки пов'язаний з розвитком патологічного менопаузального синдрому, що включає порушення сну/настрою, вазомоторні прояви (включаючи припливи та нічну пітливість), уrogenітальну атрофію, остеопенію та остеопороз, психічні розлади, сексуальну дисфункцію, ураження шкіри, серцево-судинні захворювання (ССЗ), рак, порушення обміну речовин та ожиріння [144]. Виникнення менопаузального синдрому, за даними різних авторів, коливається від 25 до 80% [145]. Симптоми менопаузи відрізняються і відображають складну взаємодію між біологічними, психологічними та соціальними факторами [146]. І тому, менопауза – це більше, ніж просто припинення менструації або припливи, це час глибоких гормональних змін, які можуть спричинити низку симптомів: від поганого сну до тривоги, зниженого настрою, когнітивного порушень та проблем із пам'яттю. Ці наслідки можуть змінити життя та призвести до соціальної ізоляції, напруження у стосунках та зниження працездатності [147]. Під час менопаузи відбувається різке падіння рівня естрогену, гормону, що є фундаментальним для захисту серцево-судинної системи жінок [148]. Отже перехід до менопаузи – це час великих змін та несприятливих метаболічних наслідків [149].

Очікувана тривалість життя сучасних жінок збільшилася приблизно на 18 років у порівнянні з минулим століттям. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в більшості країн світу приблизно одну третину свого життя вони проводять після менопаузи, що становить 27-32 роки [150, 151]. При менопаузі дуже часто виникають вазомоторні та сечостатеві симптоми, які можуть бути дуже неприємними та суттєво впливати на особисте та соціальне

життя [152]. Клімактерій – це фізіологічний перехідний період у житті жінки, впродовж якого на фоні вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням репродуктивної і менструальної функції. Згідно з критеріями STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop), виділяють 4 періоди клімактерію: період менопаузального переходу, менопауза, перименопауза і постменопауза [153].

Концепція менеджменту жіночого здоров'я зазвичай зосереджена на чітких репродуктивних етапах (статевому дозріванні, вагітності, менопаузі тощо), тоді як менопаузальний перехід (МП) у клініцистів часто залишається поза увагою. Проте роки, що передують менопаузі, грають важливішу роль у визначенні довгострокового здоров'я, особливо для серцево-судинних захворювань (ССЗ) та метаболічних порушень [154]. На перший погляд МП виглядає як період відносної стабільності, але коливання рівня естрогену, прогестерону та фолікулостимулюючого гормону призводять до ледь помітних, але глибоких фізіологічних змін (ранніх ознак гіпертонії, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції). Саме вони роблять жінок більш вразливими до ССЗ у довгостроковій перспективі. Медіана тривалості МП становить приблизно 7 років. Спочатку симптоми зазвичай легкі і навіть непомітні, їх поширеність зростає з віком, коли з'являються ознаки гіпоестрогенії або аменорея. Саме період МП характеризується варіабельністю менструальних циклів, на тлі яких з'являються вазомоторні симптоми (ВМС) та психоемоційні симптоми дефіциту естрогенів [153]. ВМС не тільки негативно впливають на якість життя, а й мають потенційну важливість для здоров'я серцево-судинної системи жінок [155, 156]. Такі прояви як припливи та нічна пітливість, що раніше вважалися лише симптомами, що впливають на якість життя, тепер визнаються маркерами підвищеного серцево-судинного ризику [154]. На сьогодні встановлено, що підвищення артеріального тиску (АТ) має зв'язок з різними ризиками розвитку ССЗ, що реалізуються після 30 років та поширюються на широкий віковий діапазон [156]. Відомо, що АТ підвищується з віком у представників обох статей, але у жінок він перевищує показники чоловіків середнього віку [157, 158]. Поява

ВМС передбачає вищий рівень АТ, і хоча точний механізм цього до кінця не з'ясований, є докази більшої активації симпатичної нервової системи у даного контингенту жінок [158]. За думкою деяких авторів, можливо, що дефіцит естрадіолу під час менопаузи має зв'язок з вищим систолічним АТ, але ця гіпотеза не підтверджена. Не виявлено зв'язку між ендogenous естрадіолом і рівнем систолічного АТ або ризиком виникнення гіпертензії [158, 159]. Дослідження, опубліковане 20 років тому щодо штучної (хірургічної) менопаузи, підтвердило підвищення опору периферичних судин і АТ, що свідчить про роль гормонів яєчників у модуляції гомеостатичного тиску, а підвищення АТ після менопаузи спричинене недостатністю яєчників і, перш за все, естрогену [160]. Ефекти ендogenous естрогену опосередковуються через естрогенові рецептори (ER), а ER-залежні механізми, що регулюють судинний тонус, численні і включають ендотелій-незалежну вазодилатацію, підвищення біодоступності NO, пригнічення росту гладком'язових клітин судин, судинної ренін-ангіотензин-альдостеронової, ендотелінової та симпатичної нервової системи [161]. Щодо захисних функцій прогестерону, є докази того, що він знижує АТ, пригнічує коронарну гіперактивність і має потужні судинорозширювальні ефекти тощо [162]. Сприятливий вплив прогестерону на серцево-судинну систему людини реалізується через індукцію швидкого збільшення вироблення NO у судинних ендотеліальних клітинах [163]. Проведені дослідження серед групи жінок віком 40-53 років, які не курять, встановило зв'язок припливів з маркерами дисфункції ендотелію. Однак, таких зв'язків не спостерігалось в групі жінок 54-60 років. Усі асоціації не залежали від факторів ризику ССЗ та ендogenous концентрацій естрадіолу. Це вказує на потенційну цінність розгляду ролі не лише гормонів, але і ендотелію у фізіології ранніх припливів [164].

Хронічне запалення низького ступеня, яке супроводжує старіння, також сприяє розвитку вікових захворювань. Естрогени, відомі своєю протизапальною дією, забезпечують захист у репродуктивний період. Однак їх зниження під час менопаузи та клімактеричного періоду пов'язане з посиленням запалення та вищим ризиком хронічних захворювань, таких як остеопороз, ССЗ та артрит. У

жінок у постменопаузі часто спостерігається вищий рівень маркерів запалення, таких як С-реактивний білок та інтерлейкін-6, які пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних та інших вікових захворювань [164]. ССЗ – головна причина смерті у літніх людей, частіше зустрічаються у жінок у менопаузі, ніж у чоловіків відповідного віку [166]. Механізми зв'язку припливів із ризиком ССЗ ще не з'ясовані остаточно, частково через обмежене розуміння фізіології припливів [164]. ВМС можуть представляти специфічний для жінок фактор ризику ССЗ, що зазвичай зберігається після контролю над ендогенними статевими гормонами та традиційними факторами ризику ССЗ [155]. Підвищення ризику ССЗ після менопаузи пояснюють різким зниженням рівня ендогенного естрогену, що свідчить про його потенційний кардіопротекторний ефект у жінок до менопаузи [167, 168]. У жінок після менопаузи, коли рівень естрогену знижується, яєчник продовжує виробляти тестостерон, і це може бути пов'язано зі збільшенням атеросклеротичних ССЗ у цьому віці [169, 170, 171]. Жінки з ВМС (припливами та нічною пітливістю) мають підвищений ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) [172]. Наявність цих симптомів негативно впливає на якість сну та пов'язана з хронічним безсонням. Дослідження з аналізом результатів магнітно-резонансної томографії підтвердило, що серед симптомів менопаузи, крім ВМС, безсоння збільшує ризик ІХС протягом життя. Щодо венозного тромбозу, то зв'язку між ВМС та ризиком венозного тромбозу не встановлено [173].

Основою менеджменту є зосередження на здоровому способі життя, як частині первинної профілактики, включаючи регулярне фізичне навантаження, споживання кальцію/вітаміну D, підтримання оптимальної ваги, зменшення стресу тощо [153]. Відомо, що фізична активність, втрата ваги та відмова від куріння можуть зменшити частоту ВМС або їх вплив на якість життя, а також зменшити ризик діабету. Існують дані, які свідчать про те, що фізичні вправи відіграють важливу роль у полегшенні багатьох симптомів, пов'язаних з менопаузою. Аеробні вправи підтримують здоров'я серцево-судинної системи, контроль ваги та терморегуляцію; силові тренування покращують щільність

кісток, м'язову масу та метаболічну функцію; а нейромоторна активність може покращити баланс, координацію та когнітивні здібності. У сукупності було показано, що фізичні вправи покращують настрій, зменшують тривожність, покращують якість сну та підтримують загальну якість життя під час МП [174]. Саме, психосоціальні та фізичні переваги цих змін поведінки можуть мотивувати довгострокову модифікацію способу життя. Обмежене споживання алкоголю та натрію, відмова від куріння мають додатковий позитивний вплив на здоров'я ендотелію і кісток [175, 176, 177].

Міжнародні товариства, в тому числі товариство акушерів і гінекологів Канади та Північноамериканське товариство менопаузи (North American Menopause Society – NAMS), рекомендують менопаузальну гормональну терапію (МГТ) як лікування першої лінії вазомоторних симптомів менопаузи та перименопаузи [177, 178, 179]. Нові дані підтверджують, що МГТ залишається найефективнішим методом лікування вазомоторних та сечостатевих симптомів менопаузи, зі сприятливим профілем ризику та користі у певних групах пацієнтів [148, 180]. Застосування МГТ має бути індивідуалізованим, її початок і припинення не повинні базуватися виключно на віці жінки. Важливим є оцінювання базового ризику ССЗ, віку і часу після настання менопаузи [167].

Системний естроген окремо або в комбінації з гестагеном зменшує частоту ВМС приблизно на 75%. Гормонотерапія не показана виключно для профілактики ССЗ. Але вона має потенціал для поліпшення профілю серцево-судинного ризику завдяки своєму сприятливому впливу на судинну функцію, рівень ліпідів, метаболізм глюкози, зниження захворюваності на цукровий діабет. МГТ сприятливо впливає на гомеостаз глюкози як у жінок без, так із ЦД 2 типу [150].

Однією з причин, чому естроген вважався кардіопротекторним, є його сприятливий вплив на рівні ліпідів і ліпопротеїнів, а саме зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) і підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Доцільність застосування естрогенів не викликає сумніву, враховуючи, що пов'язане з

менопаузою зниження рівня циркулюючого естрогену може спричинити порушення метаболічних сигналів і значне зниження біоенергетики. Це може спровокувати збільшення частоти розвитку хвороби Альцгеймера з пізнім початком, ЦД 2 типу, гіпертонії та ССЗ у жінок у постменопаузі [150].

Сьогодні існують докази на підтримку індивідуального підходу до жінок на основі ризику ССЗ, оскільки деякі жінки з ЦД 2 типу можуть бути чудовими кандидатами щодо призначення МГТ. Що стосується лікування ЦД 2 типу у жінок у період менопаузи – це зміна способу життя, включаючи дієту та фізичні вправи. Однак, більшості з цих жінок згодом знадобиться медикаментозна терапія. В мультидисциплінарному підході до лікування вибір антидіабетичних засобів має ґрунтуватися на конкретних характеристиках пацієнта та супутніх захворюваннях з урахуванням метаболічних, серцево-судинних і кісткових ефектів препаратів [150, 181]. Призначення гормональної терапії має бути індивідуальним із використанням найкращих наявних доказів, щоб максимізувати переваги та мінімізувати ризики, з періодичною переоцінкою переваг та ризиків продовження терапії. Воно вважається пріоритетним для жінок з менопаузою до 10 років, або віком до 60 років, що не мають протипоказань до МГТ. Ризики гормональної терапії відрізняються залежно від типу, дози, тривалості застосування, способу введення, часу початку та того, чи використовується гестаген [179].

Ризик венозної тромбоемболії, пов'язаний з трансдермальною МГТ, що застосовується у стандартних терапевтичних дозах, не перевищує вихідний популяційний ризик [153, 167]. Використання трансдермального естрогену порівняно з пероральними препаратами естрогену з меншою ймовірністю призводить до тромботичних ускладнень і, можливо, також до інсульту та ішемічної хвороби серця, і, отже, може бути кращим варіантом лікування для жінок [167]. Трансдермальний 17β -естрадіол має мінімальний вплив на рівні ліпопротеїнів. Ці дані свідчать про те, що метаболізм першого проходження через печінку пероральних естрогенів може бути основним фактором зміни рівнів ліпідів і ліпопротеїнів [182]. Прогестерон у поєднанні з естрогенами

зменшує добове підвищення артеріального тиску у жінок у постменопаузі як з нормальним, так і з високим артеріальним тиском. На сьогодні накопичено докази того, що він має захисну дію на серцево-судинну систему [162].

Отже, наявність серцево-судинних факторів ризику не є протипоказанням до МГТ, якщо вони оптимально лікуються та підібрано оптимальне лікування основного захворювання. Застосування МГТ не пов'язане зі збільшенням АТ. Більше того, МГТ не протипоказана жінкам з артеріальною гіпертензією, їм може бути призначена гормональна терапія, якщо рівень АТ контролюється антигіпертензивними препаратами [153].

Слід зазначити, що жінки в перименопаузі можуть потребувати контрацепції, найбільш безпечнішими для них є комбіновані гормональні контрацептиви із натуральним естрогеном у режимі динамічного дозування [153]. Хоча МГТ є ефективною, існує багато жінок в періоді менопаузи, яким її застосуванню перешкоджають побічні ефекти та протипоказання. Тому інші види терапії можуть бути пріоритетними. Негормональне лікування ВМС є важливим фактором, коли гормональна терапія не є варіантом через медичні протипоказання або особистий вибір жінки [150, 153]. Серед рекомендованих негормональних методів лікування слід виділити когнітивно-поведінкову терапію, клінічний гіпноз, застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну тощо. Однак, гормональна терапія залишається найефективнішим засобом лікування ВМС, її слід розглядати у жінок протягом 10 років після останньої менструації [183]. Саме тому, у щоденній практичній діяльності гінекологи мають справу з питаннями оцінювання користі та ймовірних ризиків МГТ, а у їх вирішенні важливо застосовувати мультидисциплінарний підхід, залучення кардіологів, ендокринологів та лікарів інших спеціальностей [184].

Менеджмент жінок менопаузального віку передбачає обов'язкове врахування абсолютних та відносних протипоказань щодо призначення МГТ. До абсолютних протипоказань належить підозра або діагностований у минулому рак молочної залози, підозра або діагностовані у минулому естроген-залежні

злоякісні пухлини, встановлені прогестаген-залежні новоутворення, вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу, нелікована гіперплазія ендометрія, наявна венозна тромбоемболія (ВТЕ) або в минулому (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневих артерій), відомі тромбофілії, активні або нещодавні тромбоемболічні захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарду), наявність гострих або в анамнезі захворювань печінки, якщо показники її функції не нормалізувалися. Серед відносних протипоказань слід зазначити лейоміому матки, ендометріоз, мігрень, наявність сімейної гіпертригліцеридемії, жовчнокам'яну хворобу, епілепсію, а також підвищений ризик розвитку раку молочної залози та рак ендометрія I та II стадії [153]. Призначення МГТ потребує оцінки ризику ССЗ. Тому, під час консультації важливо враховувати класичні фактори ризику, а саме ті, що є більш специфічними для жінок [185].

Отже, загальна стратегія ведення жінок з менопаузальними розладами, потребує персоналізованого підходу до розробки схем лікування. Її головною складовою є МГТ з урахуванням складу, дози, шляхів доставки препаратів, протипоказань та можливих кардіоваскулярних, тромботичних ризиків. Застосування трансдермального естрогену дозволяє оптимізувати управління менопаузою, зменшити різноманітні ризики та небажані ефекти перорального прийому. Тому, менеджмент пацієток з менопаузальними розладами – це призначення оптимальної схеми лікування та забезпечення головних принципів: вчасно, ефективно і максимально безпечно [186, 187].

Питання підтримки здоров'я жінок у пери- та постменопаузі стають все більш актуальними у зв'язку зі збільшенням тривалості життя. Для клініцистів багатьох спеціальностей важливо вміти розпізнати ранні ознаки та симптоми менопаузального переходу, бути готовими запропонувати лікування для їх пом'якшення і профілактики довгострокових наслідків. Важливим аспектом ведення пацієток з менопаузальними розладами є поінформованість медичних працівників щодо особливостей менеджменту жінок літнього віку, а також переваг гормональної терапії.

SECTION 2. PHARMACY

DOI: 10.46299/ISG.2026.MONO.MED.1.2.1

2.1 Calbucid: an innovative biofermented ingredient for cosmetology and pharmaceuticals

In the modern pharmaceutical and cosmetic industries, there is a significant shift from traditional chemical substances toward complex bioactive compounds characterized by high stability, targeted action, and a broad therapeutic spectrum. This paradigm shift stimulates the emergence of new research areas and technological advancements, where biofermentation products occupy a unique niche. One of the most promising representatives of this group is Kombucha derivatives—products of fermented tea fungus long known for their health-promoting properties. [188, 189]

Kombucha is the result of symbiotic fermentation of black or green tea with sugar, facilitated by a specific SCOBY (Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast) consortium.[190, 191] The fermentation process generates a rich bioactive cocktail, including organic acids (gluconic, acetic, lactic), polyphenols, B-group vitamins (B1, B2, B6, B12), enzymes, amino acids, probiotics, and trace elements. These components exhibit potent antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, and regenerative properties, making Kombucha extracts highly attractive for pharmaceutical and cosmetic formulations. [192]

Calbucid is a bioactive concentrate obtained through multi-stage fermentation, purification, and stabilization of the Kombucha culture. Its physicochemical properties depend on fermentation duration, temperature, pH levels, substrate concentration, and the precision of filtration methods. As an innovative ingredient derived from biofermented extracts, Calbucid demonstrates significant potential in cosmetology, actively integrating natural bioactive components into skincare formulas for restoration, protection, and rejuvenation.

While Calbucid is not yet a mainstream term, it is increasingly recognized in functional cosmetics as a promising component with high biocompatibility. The integration of Kombucha extracts into creams and serums significantly improves skin

condition by stimulating metabolic processes, normalizing microflora, and protecting the epidermis from environmental stressors such as UV radiation and pollution.

The fermentation-derived metabolites enable the extract to penetrate deeper skin layers, activating cellular renewal and stimulating the synthesis of collagen and elastin—key factors in combating age-related changes. Given the growing consumer demand for science-based natural ingredients, the development of Calbucid production technologies is a strategic response to current market trends in the natural cosmetics and pharmaceutical sectors.

The aim of this article is to explore the scientific foundations, market perspectives, and potential of Calbucid as an innovative ingredient for cosmetology, providing a comprehensive analysis of its bioactive properties and integration into modern skincare systems.

The application of microbial metabolic products in medicine and cosmetology is based on their ability to synthesize complex molecules that are often difficult or impossible to obtain via classical chemical synthesis. Kombucha (*Medusomyces gisevii*) serves as a natural bioreactor where the metabolic interaction between bacteria and yeast creates a unique environment rich in bioactive agents.

The production of the base for Calbucid relies on two parallel processes: alcoholic fermentation (driven by yeasts such as *Saccharomyces* and *Zygosaccharomyces*) and acetic acid oxidation (performed by *Acetobacter* and *Gluconobacter* bacteria).

The primary groups of active substances that determine the extract's efficacy include:

- Organic Acids: Gluconic acid acts as a mild keratolytic agent; acetic acid provides an antibacterial barrier; while D-glucuronic acid serves as a critical component for detoxification and a precursor to hyaluronic acid within the skin matrix.
- Polyphenolic Compounds: During fermentation, tea catechins are transformed into simpler, more bioavailable forms, significantly increasing the total antioxidant capacity (ORAC) of the final product.

- Vitamin Complex: Kombucha is a natural source of water-soluble B-group vitamins (B1, B2, B6, B12) and Vitamin C, which function as cofactors for numerous enzymatic reactions in the dermis.

Kombucha, a symbiotic culture of bacteria and yeast (SCOBY), undergoes a complex fermentation process that yields numerous bioactive metabolites, including organic acids, polyphenols, B-group vitamins, and enzymes. These compounds exhibit a broad spectrum of beneficial effects, ranging from immunomodulatory to potent antioxidant and anti-inflammatory actions. Research by Jayabalan et al. (2014) highlights that Kombucha-based derivatives possess antibacterial, hepatoprotective, and adaptogenic properties.[188]

A key advancement in recent years is the identification of D-glucuronic acid as a major metabolite formed during tea fermentation. According to Villarreal-Soto et al. (2018), this acid plays a crucial role in natural skin detoxification processes.[189] In the context of pharmaceutical and cosmetic manufacturing, fermented ingredients like Calbucid offer significantly higher biocompatibility compared to traditional synthetic compounds.[191]

The bioactivity of fermented Kombucha extracts is attributed to their ability to influence key pathways of skin aging and inflammation:

- Anti-glycation Activity: Kombucha inhibits the glycation of collagen (the bonding of proteins with sugars), which helps maintain the elasticity of connective tissues.
- Microbiome Regulation: Due to its probiotic fractions and low pH, the extract promotes the restoration of the acid mantle (the hydrolipidic film), inhibiting the growth of pathogens such as *Staphylococcus aureus* and *Cutibacterium acnes*. [190]
- Antioxidant Protection: Polyphenols neutralize free radicals generated by UV radiation, thereby preventing photoaging.

The shift toward biofermented ingredients like Calbucid is driven by the limitations of conventional synthetic actives. While synthetic additives often rely on

high concentrations of a single purified molecule, Calbucid offers a multi-factorial approach to skin health.

Synthetic antioxidants (such as synthetic Vitamin C or E) often face challenges regarding skin penetration and stability. In contrast, the fermentation process in Calbucid breaks down complex polyphenols into smaller, low-molecular-weight metabolites. These "pre-digested" compounds possess higher bioavailability, allowing them to bypass the stratum corneum more efficiently. Furthermore, the presence of natural co-factors—such as organic acids and enzymes—creates a synergistic effect where the components enhance each other's stability and efficacy, a phenomenon rarely achieved in synthetic mixtures.

Standard chemical peels and exfoliants utilize pure Alpha Hydroxy Acids (AHAs) like glycolic or lactic acid. While effective, these can cause "acid shock," leading to inflammation, redness, and a compromised skin barrier. Calbucid contains a natural complex of organic acids (gluconic, acetic, and lactic) that exist within a biological buffer. This ensures a gradual release of protons, providing effective keratolytic action without the aggressive drop in pH associated with synthetic analogs. This makes Calbucid an ideal candidate for "sensitive-safe" anti-aging products.

Synthetic preservatives and aggressive actives often exert a broad-spectrum biocidal effect, inadvertently damaging the skin's beneficial microflora. Calbucid, as a product of symbiotic fermentation, is naturally "microbiome-friendly." It acts as a prebiotic, supporting the growth of beneficial bacteria while organic acids naturally inhibit pathogens. This biological compatibility is a significant advantage over synthetic alternatives, which focus solely on the chemical correction of skin issues rather than ecological restoration of the skin's surface.

Technologically, Calbucid exhibits high versatility when combined with other modern actives. Unlike some synthetic compounds that may destabilize in the presence of electrolytes or specific pH shifts, Calbucid maintains structural integrity when integrated with:

- Hyaluronic Acid: Enhances moisture retention through complementary osmotic mechanisms.

- Ceramides: Supports the repair of the lipid bilayer, where Calbucid provides the metabolic "fuel" for cellular renewal.
- Peptides: Acts as a stabilized vehicle, potentially improving the delivery of peptide chains into the deeper dermal layers.

Calbucid is defined as a standardized, multi-component bioactive concentrate derived from the advanced fermentation of the *Medusomyces gisevii* (Kombucha) consortium. Unlike raw Kombucha infusions, Calbucid is a technogenic substance produced through controlled biotechnological cycles, including stabilized secondary fermentation, ultrafiltration, and vacuum concentration.

Its identity is characterized by a specific chemical profile:

- Standardized Metabolite Content: It is titrated to ensure consistent levels of D-glucuronic acid [193] and polyphenolic fractions.
- Physical State: A highly stable, water-soluble liquid or lyophilized powder with a controlled pH (typically 3.0–4.5 in concentrate form), designed for optimal integration into emulsion-based delivery systems.
- Purity: The substance undergoes rigorous purification to remove macromolecular proteins and yeast residues that could cause allergic reactions or destabilize cosmetic formulas.

The implementation of Calbucid offers a versatile range of therapeutic and aesthetic applications based on its dermatotropic properties.

Calbucid functions as a secondary antioxidant by neutralizing reactive oxygen species (ROS) and inhibiting lipid peroxidation. This makes it a primary active for "Anti-Pollution" and "City-Stress" skincare lines, designed to protect the skin from urban environmental stressors and UV-induced damage.

By acting as a precursor to essential skin components, Calbucid supports the structural integrity of the dermis. It aids in the preservation of the collagen-elastin framework through anti-glycation mechanisms, effectively slowing down the process of intrinsic aging.

In dermatology, the concentrate shows promise in treating conditions associated with impaired barrier function, such as acne and mild dermatitis. Its organic acid profile

suppresses the proliferation of opportunistic pathogens while the probiotic-derived metabolites support the skin's native defense mechanisms.

Due to its high concentration of B-group vitamins and organic acids, Calbucid accelerates cellular turnover (desquamation) and improves microcirculation, leading to enhanced skin radiance, improved texture, and faster healing of micro-lesions.

The technical and biological profile of Calbucid offers several strategic advantages for modern cosmetic and pharmaceutical formulations compared to traditional chemical or plant-based extracts.

Unlike synthetic antioxidants or acids produced through aggressive chemical synthesis, Calbucid is a product of natural biofermentation. Its production avoids harsh chemicals, ensuring an eco-friendly and safe final profile that aligns with "clean beauty" standards.

Due to its biological origin and the presence of natural buffering systems, Calbucid exhibits high tolerance even on sensitive skin. It avoids the "acid shock" often associated with high-concentration synthetic AHAs, making it suitable for restorative and anti-aging care without causing erythema.

The fermentation process yields low-molecular-weight metabolites that can effectively penetrate deeper skin layers to activate cellular renewal and stimulate collagen synthesis.

While many classic ingredients target a single issue (e.g., hydration or exfoliation), Calbucid acts as a multi-factorial complex. It simultaneously provides antioxidant protection, anti-inflammatory effects, and microbiome support.

As a fermentation derivative, Calbucid acts as a "microbiome-friendly" agent. It helps normalize the skin's microflora and protects the hydrolipidic mantle, a feature that pure synthetic chemicals often lack.

Calbucid demonstrates excellent stability in both aqueous and gel-based media. This allows it to be integrated into complex, multi-component delivery systems like creams, serums, and essences without losing its functional integrity.

It serves as an effective "technological platform," pairing exceptionally well with other gold-standard ingredients such as:

- Hyaluronic Acid for enhanced moisture retention.
- Ceramides for barrier repair.
- Peptides for advanced anti-aging effects.

Beyond being an active substance, its complex multi-factorial composition allows it to function occasionally as a stabilizer or a delivery vehicle for other components within a formulation.

The integration of Kombucha into the skincare market represents a transition from a niche trend to a standardized segment of functional cosmetics. Currently, Kombucha is valued for its ability to provide deep hydration, detoxification, and anti-aging effects.

A market survey conducted in late 2025 across leading Ukrainian online platforms revealed the following landscape:

Eva.ua is the current market leader, offering an assortment of over 15 Kombucha-based products. In contrast, platforms like *Elize.ua* and *Parfums.ua* showed a total absence of such products, indicating significant potential for new market entries.

Brand Landscape:

- Premium Segment: The South Korean brand Dr.Ceuraclle dominates this category with multiple variants of creams, gels, and essences. Other identified international brands include Teaology, Medi-Peel, T'else, Joko Blend, and Bogenia.
- Domestic Segment: A prominent example is the Ukrainian-made Top Beauty Kombucha Cream, which features a complex formula including argan and jojoba oils, hyaluronic acid, and green tea.

The analysis indicates a clear growth trend and an increasing interest from a younger audience seeking natural and functional innovations. The current market gap on certain platforms presents a "window of opportunity" for domestic science-based ingredients like Calbucid to bridge the space between expensive imports and basic local formulas.

The international cosmetic landscape is currently undergoing a "biological revolution," where synthetic active ingredients are being replaced by products of white

biotechnology. Calbucid fits perfectly into several global macro-trends that define the modern industry.

One of the most significant trends is the focus on the skin microbiome. Modern consumers are moving away from aggressive antibacterial treatments toward products that support the skin's natural ecosystem. Calbucid, as a derivative of symbiotic fermentation, naturally contains postbiotic fractions that strengthen the skin's barrier function.

The transition of Calbucid from a laboratory prototype to a commercial cosmetic ingredient requires a rigorous regulatory framework. Currently, the primary challenge lies in the absence of a unified pharmacopoeial monograph for fermented Kombucha derivatives, necessitating the development of internal corporate standards and compliance with international benchmarks.

As of August 3, 2024, Ukraine has implemented the Technical Regulation on Cosmetic Products (Resolution No. 65), which aligns national law with EU Regulation (EC) No 1223/2009. For Calbucid-based products, this implies several mandatory requirements: Responsible Person (RP) - appointment of a legal entity in Ukraine to guarantee product safety and compliance, Product Information File (PIF) - compilation of a comprehensive dossier including a description of the manufacturing process and a Cosmetic Product Safety Report (CPSR) and Notification - mandatory registration of the product through the Ministry of Health's electronic portal before market placement.

To ensure batch-to-batch reproducibility, production must adhere to Good Manufacturing Practice (GMP) standards. Under DSTU EN ISO 22716:2015, the standardization of Calbucid involves:

- Microbiological Control: Ensuring the total viable count of bacteria and yeast is within safety limits (<100 CFU/g for high-risk products).
- Chemical Titration: Standardizing the concentration of key biomarkers, specifically D-glucuronic acid and Total Phenolic Content (TPC), to verify the extract's potency.
- Stability Testing: Determining the shelf life and "Period After Opening" (PAO) through accelerated aging tests.

[195,196] To capitalize on the "Clean Beauty" trend, Calbucid production aims for COSMOS Natural or COSMOS Organic certification. This requires:

- Verification of the "Green Chemistry" principles during biofermentation (e.g., absence of petrochemical solvents).
- Use of eco-certified preservatives (like Potassium Sorbate) and sustainable sourcing of the raw tea substrate.
- Ensuring the manufacturing process respects biodiversity and minimizes environmental impact.

The industrial production of Calbucid faces unique biotechnological hurdles that distinguish it from conventional plant extraction. Moving from artisanal fermentation to a science-based cosmetic ingredient requires solving two primary issues: the variability of the microbial consortium and the long-term stability of the resulting bioactive metabolites.

Traditional Kombucha fermentation relies on "back-slopping" (using a previous batch's pellicle), which leads to significant genetic drift and inconsistent metabolite levels. To standardize Calbucid, the focus shifts toward reconstituted synthetic consortia:

- Targeted Strain Selection: Research indicates that co-fermentation using specific strains—such as *Komagataeibacter hansenii* paired with *Pichia anomala*—can increase D-glucuronic acid production by up to 2.4-fold compared to wild cultures.
- Metabolic Engineering: By controlling the ratio of Acetic Acid Bacteria (AAB) to yeasts, manufacturers can tilt the metabolic pathway toward higher antioxidant activity and specific organic acid profiles (e.g., maximizing gluconic acid for its keratolytic properties while minimizing excessive acetic acid, which can be irritating).

Ensuring that Calbucid remains active within a cosmetic emulsion over a 12–24 month shelf life is a significant challenge.

Many enzymes and vitamins produced during fermentation are sensitive to high temperatures. This necessitates a "cold-process" integration where Calbucid is introduced to the cream base only after it has cooled below 35–40 °C.

Because Calbucid is biologically active and contains residual sugars, it is prone to secondary fermentation or microbial spoilage. The use of advanced stabilization techniques—such as lyophilization (freeze-drying) or the addition of nature-identical stabilizers like potassium sorbate—is essential to arrest microbial growth without denaturing the beneficial proteins and polyphenols.

Polyphenols, the primary antioxidants in Calbucid, degrade rapidly when exposed to light and oxygen. The challenge for formulators is to use airless packaging or incorporate secondary antioxidants (like Vitamin E) to shield the Calbucid matrix from oxidation.

The biological efficacy of Calbucid is primarily rooted in its complex metabolic profile, which initiates a cascade of regenerative responses within the dermal and epidermal layers. One of the most critical pathways involves the stimulation of endogenous structural proteins.

Research into fermented tea derivatives has demonstrated that the specific concentration of gallic and protocatechuic acids within Calbucid acts as a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, specifically MMP-1 and MMP-3. These enzymes are responsible for the degradation of type I and III collagen fibers under the influence of ultraviolet radiation and environmental pollutants. By suppressing these enzymes, Calbucid effectively preserves the integrity of the extracellular matrix, preventing the dermal thinning associated with photoaging.

Furthermore, the presence of D-glucuronic acid serves as a fundamental biosynthetic precursor for glycosaminoglycans. Unlike topical hyaluronic acid, which often creates a surface-level film due to its high molecular weight, the low-molecular-weight metabolites in Calbucid can penetrate the stratum corneum more effectively to support the skin's natural moisture-retaining capacity from within the deeper epidermal layers.

Beyond its structural benefits, Calbucid functions as a sophisticated postbiotic system that regulates the cutaneous microbiome.

The fermentation process by the *Medusomyces gisevii* consortium results in the production of antimicrobial peptides and short-chain fatty acids that help maintain a healthy skin pH, typically between 4.5 and 5.5. This acidic environment is crucial for the optimal function of the skin's protective barrier and for inhibiting the proliferation of opportunistic pathogens such as *Staphylococcus aureus* or *Cutibacterium acnes*. Experimental evidence suggests that topically applied bioferments significantly enhance the expression of tight junction proteins, such as occludin and claudin-1, which are vital for reducing trans-epidermal water loss.

This makes Calbucid particularly valuable for treating inflammatory skin conditions characterized by barrier dysfunction, including atopic dermatitis and rosacea. The anti-inflammatory response is further bolstered by the ability of Calbucid's polyphenols to downregulate pro-inflammatory cytokines like IL-6 and TNF-alpha, effectively calming the low-grade chronic inflammation often referred to as "inflammaging."

Looking toward future clinical implementation, the standardization of Calbucid allows for its use in specialized dermatological protocols. One promising direction involves the combination of Calbucid with minimally invasive procedures such as microneedling or iontophoresis.

The controlled delivery of the biofermented concentrate into the dermal-epidermal junction can significantly accelerate post-procedure healing and maximize the synthesis of new collagen. Additionally, the development of encapsulated delivery systems, such as niosomes or liposomes, could further protect the delicate polyphenols from oxidative degradation during storage and ensure a sustained release of actives over time.

From a pharmaceutical perspective, Calbucid could serve as a non-steroidal alternative for managing mild dermatitis, providing a therapeutic effect through ecological restoration of the skin surface rather than aggressive chemical suppression. As the industry moves toward "neuro-cosmetics," the potential for Calbucid to interact

with cutaneous sensory receptors to provide soothing effects also presents a significant area for future scientific exploration.

Achieving "pharmaceutical-grade" consistency in a bioreactor is more difficult than in a laboratory beaker. Parameters such as dissolved oxygen levels, redox potential, and agitation speeds must be strictly monitored using automated systems to ensure that the chemical "fingerprint" of the Calbucid extract remains identical across every production batch.

The development of Calbucid offers a unique strategic advantage for the Ukrainian cosmetic and pharmaceutical sectors, aligning with both global biotechnology trends and current national economic shifts.

Ukraine possesses a robust agricultural and herbal base that can be leveraged for high-tech biofermentation.

The production of Calbucid requires accessible raw materials—specifically high-quality tea extracts and sugar. Ukraine's strong organic farming sector (with over 400 certified organic producers by 2026) provides a reliable supply of "clean" substrates, reducing dependence on expensive imported chemical precursors.

Utilizing medicinal herbs from the Carpathian region as additional fermentation substrates or infusion bases can create a unique regional identity for Calbucid, appealing to both domestic and international "eco-conscious" consumers.

As of August 3, 2026, the full transition to the new Technical Regulation on Cosmetic Products (aligned with EU Regulation 1223/2009) will be complete in Ukraine.

By developing Calbucid under strict GMP (ISO 22716) and science-based standardization, Ukrainian manufacturers can bypass the reputation of "kitchen-made" natural products.

Products developed with standardized bio-actives like Calbucid are pre-aligned with EU safety standards, facilitating easier entry into the European market, where "Made in Ukraine" is increasingly associated with resilience and innovation.

The Ukrainian market is currently experiencing a rapid "skinification" trend (the application of pharmaceutical-grade logic to skincare).

Domestic consumers are showing a marked shift in trust toward Ukrainian brands—local market share grew from 3% pre-war to an estimated 10-15% in 2026.[194]

Calbucid offers a "middle ground" solution. It allows local producers to offer the high-performance results of premium South Korean "science-based" brands at a more accessible price point, leveraging lower local logistical and production costs.

Ukraine's existing infrastructure in microbiology and pharmaceutical engineering (with over 150 pharmaceutical manufacturers and 300+ cosmetic producers) provides the necessary human capital to refine Calbucid. Establishing collaborative R&D hubs between universities and private brands can accelerate the discovery of new SCOBY-derived metabolites, positioning Ukraine as a regional leader in white biotechnology for personal care.

The research and development of Calbucid as an innovative cosmetic ingredient underscore the significant shift in the beauty industry toward white biotechnology and biofermentation.

Calbucid, derived from the symbiotic fermentation of Kombucha (SCOBY), is a complex technological substance rather than a simple extract. The fermentation process transforms tea polyphenols into high-bioavailability metabolites and generates essential organic acids (D-glucuronic, gluconic, and lactic acids) that provide superior antioxidant, anti-glycation, and regenerative properties compared to traditional synthetic analogs.

The integration of Calbucid into cosmetic emulsions facilitates a multi-level approach to skin health. Its ability to act as a mild keratolytic, a microbiome-friendly prebiotic, and a stimulant for collagen and elastin synthesis makes it a highly versatile active for anti-aging, "city-stress" protection, and barrier repair formulations.

The proposed manufacturing process, which adheres to Good Manufacturing Practice (GMP) and ISO 22716 standards, ensures the stability of heat-sensitive metabolites through controlled cooling and standardized titration. The "oil-in-water" (O/W) system utilizing eco-certified emulsifiers (e.g., Montanov 68) proves to be an ideal delivery vehicle for the Calbucid matrix.

Market analysis reveals a significant "window of opportunity" in Ukraine. While the premium segment is currently dominated by international imports, Calbucid offers a science-based domestic alternative that meets the growing consumer demand for "clean beauty" and local innovation. Its high performance-to-cost ratio positions it as a competitive prototype for both local and European markets.

Beyond its current application in creams, Calbucid represents a broader technological platform. Future developments should focus on refining synthetic SCOBY consortia for ultra-standardized metabolite levels and exploring its potential in pharmaceutical-grade dermatological treatments for inflammatory skin conditions.

The usage potential of Calbucid is not limited to a single functional category but spans a spectrum of restorative and protective roles. As a biofermented ingredient, it offers a dual-action benefit—acting both as a primary active agent for skin health and as a secondary stabilizer for complex chemical matrices, making it a highly versatile asset for future product development in both the cosmetology and pharmaceutical markets.

In conclusion, Calbucid stands at the intersection of traditional wisdom and modern biotechnology, offering a sustainable, effective, and scientifically grounded solution for the next generation of professional skincare.

2.2 Дослідження асортименту лікарських засобів та розробка фітозасобу для терапії та профілактики акне

Акне (*acne vulgaris*) залишається однією з найпоширеніших дерматологічних проблем у суспільстві: за даними останніх тренд-досліджень, поширеність акне серед підлітків та молодих дорослих істотно зростає в останні десятиліття, при цьому глобальна захворюваність і показники DALY демонструють стійку тенденцію до збільшення. Ці дані вказують на необхідність розробки доступних, безпечних і ефективних підходів до терапії та профілактики акне [199, 200, 201].

Аналіз останніх досліджень та публікацій показує, що проблемі акне приділяється значна увага, зокрема, науковці займаються комплексними дослідженнями щодо розробки складу, технології та впровадження в медичну практику зовнішніх лікарських засобів для лікування акне з метою забезпечення їх ефективності та безпечності [202].

У сучасних умовах широко використовуються різноманітні лікарські препарати для місцевого лікування акне, які складаються як з одного компонента, так і з комбінації декількох компонентів. Більшість таких препаратів містять активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) синтетичного походження (ретиноїди, перекис бензоїлу, місцеві антибіотики), які, незважаючи на доказову ефективність, супроводжуються побічними ефектами (подразнення, сухість, резистентність мікроорганізмів). Це обумовлює зацікавленість у фітотерапевтичних підходах, котрі демонструють антибактеріальну, протизапальну та антиоксидантну активність — важливі механізми у патогенезі акне [203].

Оглядова література підтверджує потенціал рослинних екстрактів і фітокомпонентів як допоміжної або альтернативної стратегії лікування при легких і середньотяжких формах акне.

Серед рослинних джерел дві групи сполук привертають особливу увагу: флавоноїди та антраглікозиди. Трава *Bidens tripartita* містить флавоноїди й інші

фенольні сполуки з відомими протизапальними та антиоксидантними властивостями, що робить її перспективним кандидатом для формування фармакологічно активної композиції [204]. Крім того, сік *Aloe vera* має доказову протизапальну, репаративну та антимікробну активність у дерматологічних застосуваннях, включаючи позитивні результати клінічних і експериментальних досліджень щодо легких форм акне [205].

Отже, поєднання стандартизованого сухого екстракту *B. tripartita* і соку *A. vera* у формі крем-гелю є обґрунтованою стратегією для створення нового фітозасобу з комплексною дією на патогенетичні ланки акне.

Необхідним етапом дослідження було проведення аналізу асортименту лікарських засобів (ЛЗ), які використовуються для лікування акне на фармацевтичному ринку України. Для цього були використані дані з інформаційно-пошукової системи "Державний реєстр лікарських засобів України" [206, 207].

Метою роботи була розробка науково обґрунтованого складу і раціональної технології лікарського засобу у вигляді крем-гелю для профілактики та лікування захворювання акне.

Матеріали та методи дослідження.

Для дослідження фармацевтичного ринку України лікарських засобів, що застосовуються для лікування акне, використовували комплекс загальнонаукових і спеціальних методів дослідження. Системний, порівняльний та метааналіз передбачали опрацювання вітчизняних і зарубіжних наукових публікацій з проблематики акне, а також аналіз доступних статистичних і аналітичних даних.

Маркетинговий аналіз застосовували для вивчення структури та асортименту лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України для лікування акне, з урахуванням їх фармакотерапевтичних груп і форм випуску.

Для візуалізації та інтерпретації отриманих результатів використовували графічний метод. Узагальнення результатів, формулювання висновків і

обґрунтування практичних рекомендацій здійснювали із застосуванням методів описового та абстрактного моделювання.

Застосування зазначеного методологічного підходу забезпечило отримання комплексної та систематизованої інформації щодо сучасного асортименту лікарських засобів для лікування акне на фармацевтичному ринку України.

Екстракт череди отримували з використанням мікрохвильової екстракції як альтернативного методу, що забезпечує інтенсифікацію масо- та теплообміну і скорочення тривалості процесу. Для екстракції використовували 50 г подрібненої лікарської рослинної сировини, яку екстрагували 50% етиловим спиртом у співвідношенні 1:5. Суміш піддавали мікрохвильовій обробці протягом 30 хв, після чого настоювали за кімнатної температури протягом 7 діб. Отриманий екстракт фільтрували, концентрували на роторному випарнику та висушували в повітряному термостаті при температурі 45 °С до отримання сухого екстракту.

Визначення суми флавоноїдів здійснювали фотометричним методом без попереднього відокремлення супутніх компонентів, заснованим на утворенні комплексів флавоноїдів з хлоридом алюмінію та адитивності значень оптичної густини компонентів суміші при одній довжині хвилі. Метод дозволяє кількісно визначати суму флавоноїдів у присутності інших поліфенольних сполук, які не утворюють комплексів з $AlCl_3$ у середовищі 50% етилового спирту.

Для аналізу аліквоту екстракту переносили у мірну колбу на 25 мл, додавали 4 мл 5% спиртового розчину $AlCl_3$ та доводили об'єм 70% етиловим спиртом. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину при довжині хвилі 412 ± 3 нм на спектрофотометрі КФК-3 у кюветах з товщиною шару 10 мм відносно розчину порівняння, що містив аналогічну аліквоту екстракту без додавання реагенту.

Кількісне визначення проводили за калібрувальною кривою, побудованою з використанням стандартних розчинів рутину (10–1200 мкг/25 мл). Вміст суми флавоноїдів у досліджуваних зразках виражали у перерахунку на рутин.

Місцевоподразнювальну дію досліджуваного лікарського косметичного засобу оцінювали *in vivo* на білих безпородних щурах-самцях масою 190–220 г ($n = 10$). Для експерименту використовували клінічно здорових тварин, яких утримували за стандартних умов віварію з природним світловим режимом «день–ніч», на повноцінному раціоні з вільним доступом до води.

Перед дослідженням на спинній ділянці тварин видаляли шерсть. Досліджуваний засіб наносили відкритим способом на $\frac{1}{2}$ виголеної ділянки шкіри за допомогою піпетки; протилежна половина слугувала внутрішнім контролем, що дозволяло кожній тварині виступати власним контролем. Аплікацію проводили за температури навколишнього середовища 18–20 °С.

Оцінку гострої місцевоподразнювальної дії здійснювали через 1, 4, 8 та 24 год після одноразового нанесення. Стан шкіри оцінювали за наявністю та вираженістю еритеми і набряку з використанням бальної шкали (0–8 балів), де 0 балів відповідало відсутності подразнення, а 8 балів — сильно вираженій подразнювальній реакції.

Для визначення можливої подразнювальної дії при тривалому застосуванні досліджуваний засіб наносили щоденно протягом 7 діб. Функціональний стан шкіри оцінювали аналогічно методиці визначення гострої подразнювальної дії з урахуванням динаміки шкірних реакцій [208].

Результати.

Аналіз асортименту лікарських засобів фармацевтичного ринку України для лікування акне

Лікування акне має різні підходи залежно від характеристик хвороби та доступних препаратів на ринку та включає використання як місцевих, так і системних засобів терапії, залежно від тривалості та ступеня тяжкості захворювання.

Проведений аналіз лікарських засобів групи дерматологічних препаратів за класифікацією АТС (D10) засвідчив, що на фармацевтичному ринку України представлено 25 лікарських засобів, призначених для лікування акне. Основну частку асортименту становлять препарати для місцевого застосування (група

D10A), на які припадає 84% від загальної кількості лікарських засобів, тоді як препарати для системного лікування (група D10B) представлені лише 16%.

У межах групи D10A найбільш чисельною є підгрупа інших препаратів для місцевого лікування акне (D10A X), яка включає 6 лікарських засобів (24%), з яких половина є препаратами вітчизняного виробництва. Підгрупи препаратів, що містять сірку (D10A B) та місцевих ретиноїдів (D10A D) представлені по 5 лікарських засобів кожна, що відповідає 20% від загального асортименту. При цьому всі препарати, що містять сірку, є вітчизняного виробництва, тоді як ретиноїди для місцевого застосування представлені виключно імпорними засобами.

Меншою мірою на ринку представлені протимікробні препарати для місцевого лікування акне (D10A F) — 4 лікарські засоби (16%), а також перекиси (D10A E), які включають лише 1 препарат (4%); обидві підгрупи повністю сформовані за рахунок імпорної продукції.

Препарати для системного лікування акне (D10B A) представлені 4 лікарськими засобами (16%), усі з яких є імпорного походження, що свідчить про відсутність вітчизняних аналогів у даному сегменті ринку.

Загалом, співвідношення вітчизняних та імпорних лікарських засобів у групі D10 становить 8 та 17 препаратів відповідно (рис.1), що вказує на переважання імпорної продукції та підкреслює перспективність розробки нових вітчизняних дерматологічних засобів для лікування акне, зокрема для системного застосування та у сегменті інноваційних місцевих форм.

Аналіз виробників

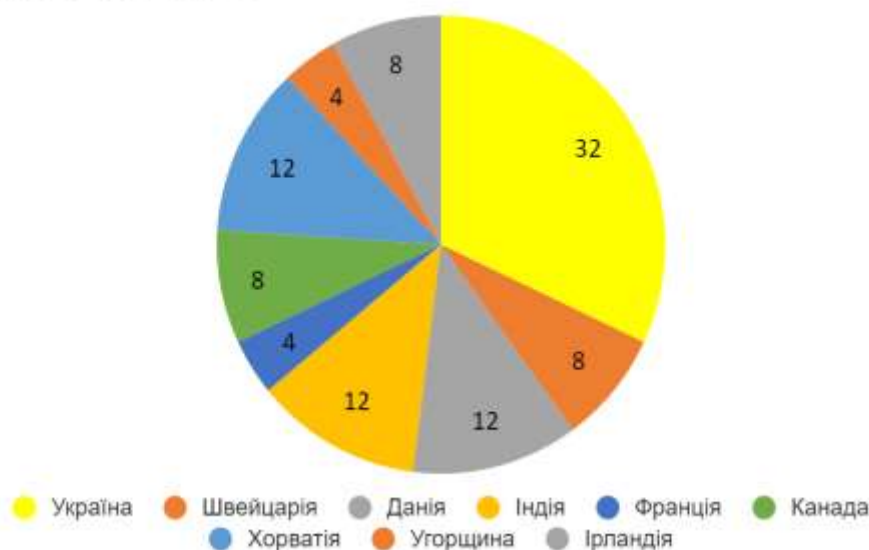


Рис. 1. Відсотковий розподіл лікарських засобів D10 групи за країнами-імпортерами

Варто зазначити, що асортимент препаратів вітчизняного виробництва для лікування вугрової хвороби носить одноплановий характер. Так, препарат «Сірчана мазь проста» представлено 5-ма торговими одиницями, які виробляють 4 вітчизняних підприємства.

Необхідно також зазначити, що лікарські препарати для зовнішнього застосування, що використовують для лікування вугрової хвороби, випускаються у твердих, рідких та м'яких лікарських формах (рис.2), серед яких найбільш розповсюдженою є гелі, їх частка серед лікарських засобів для лікування акне складає близько 32 %. Дещо меншу частку складають мазі (на рівні 20 % від усієї кількості асортименту) та креми (8 %). Крім того, в однаковій кількості представлені лікарські препарати у формі лосьйонів та настоек (8%). Розчинів та порошків - по 4%, Капсули використовуються для системного лікування, їх частка складає 16%.

Варто зауважити, що лише в асортименті вітчизняних виробників представлено комбіновані препарати для лікування зазначеної патології. При тому, що одним із важливих напрямків фармацевтичної розробки є комбінація АФІ у складі однієї лікарської форми.

Взагалі, на монопрепарати приходиться 68%, Бікомпонентних - 24%, і Багатокомпонентних - 8% (рис.3).

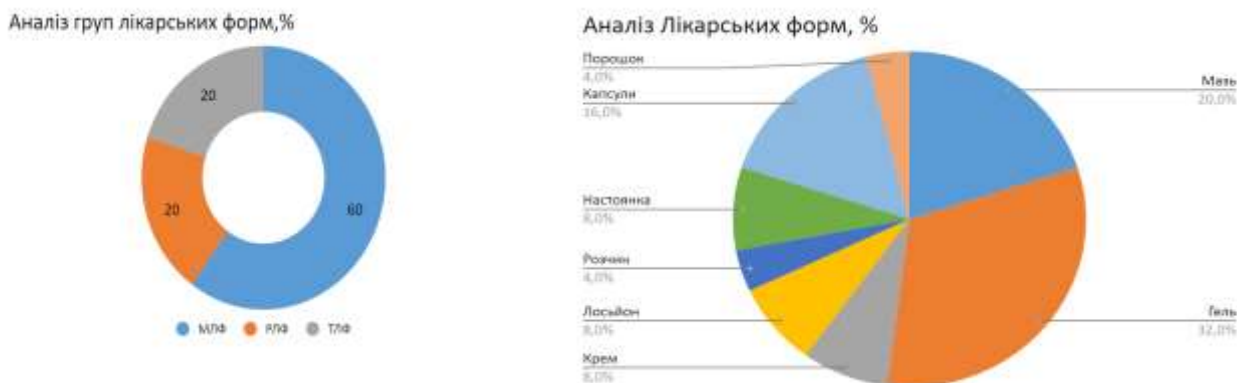


Рис. 2. Аналіз груп та лікарських форм дерматологічних засобів

Саме 2 багатокомпонентних ЛЗ мають рослинне походження, містять у своєму складі екстракти багатьох рослин. 92% асортименту представлено ЛЗ на основі синтетичних діючих речовин.

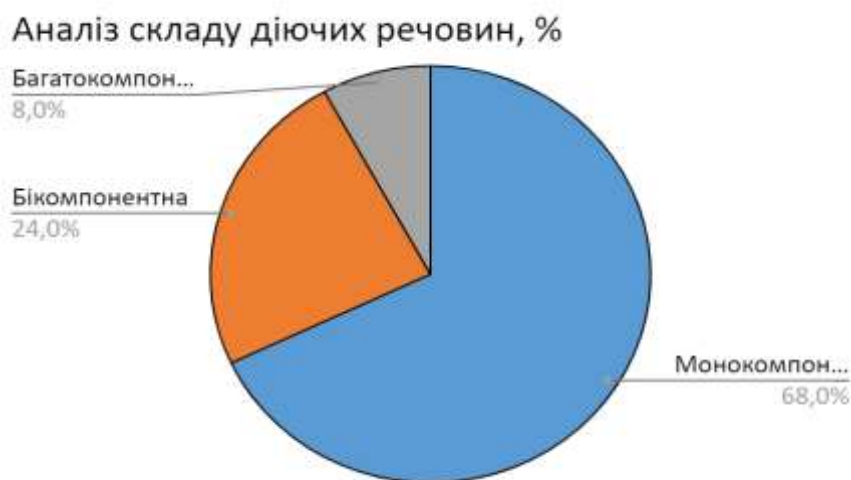


Рис. 3. Відсотковий розподіл лікарських засобів D10 групи за складом діючих речовин

Необхідно зазначити, що при створенні лікарських засобів, зокрема для зовнішнього застосування, поєднання двох чи більше АФІ в одній лікарській формі є досить поширеним біофармацевтичним прийомом. Такий підхід вважається доцільним як з фармакотерапевтичного погляду, так і з економічного, оскільки дозволяє на основі існуючого асортименту діючих і допоміжних

речовин створити нові, більш ефективні та нешкідливі лікарські препарати. У зв'язку з цим розробка й упровадження у промислове виробництво вітчизняних комбінованих лікарських засобів для місцевого лікування вугрової хвороби, на наш погляд, є обґрунтовано доцільними і виправданими (рис.4).

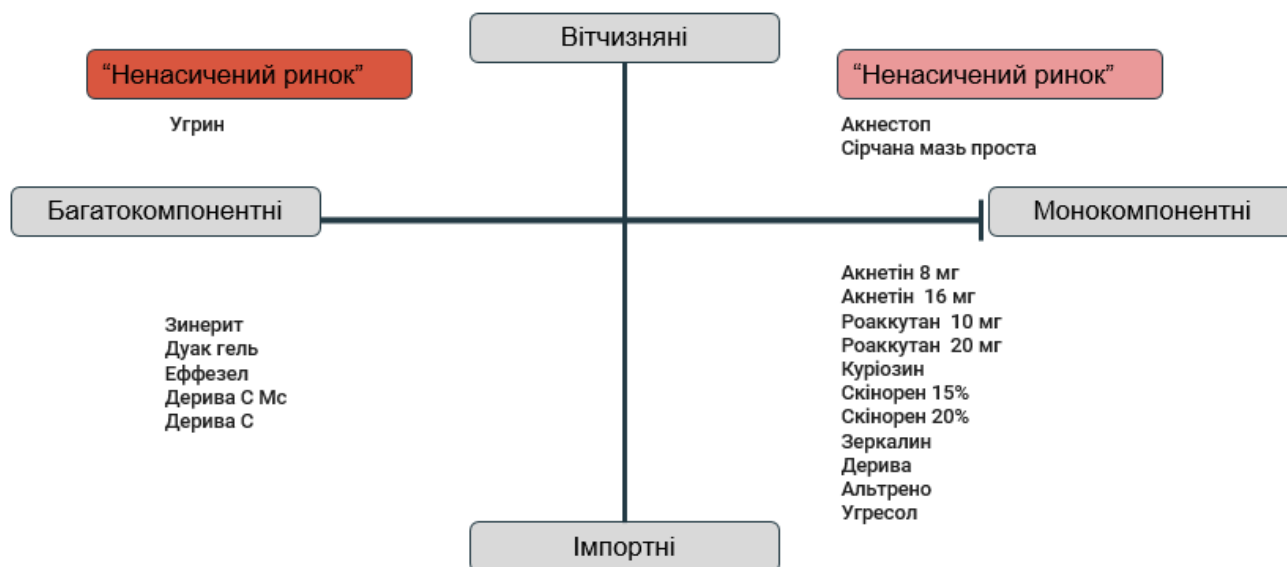


Рис. 4. Позичіонування препаратів для лікування акне на фармацевтичному ринку України.

Показано, що в сегменті вітчизняних багатокомпонентних лікарських засобів зазначеної групи існує ринкове вікно – сегмент ринку, яким поки що скористався лише один із вітчизняних виробників. Тому проведення подальших досліджень з метою розробки комбінованого ЛЗ є надзвичайно актуальними.

Підбір та обґрунтування компонентного складу лікарської форми

Сік Алое Вера застосовують, як ранозагоювальний, протимікробний, протизапальний засіб для лікування сонячних опіків і псоріазу, профілактики і лікування вугрового висипу, фурункулів, дерматиту, синців, дрібних дефектів на шкірі, шкірних виразок, екземи та інших хвороб шкіри [209].

Екстрактивні речовини з череди трироздільної трави завдяки біологічно активним речовинам, що входять до їх складу:

- мають виражену антисептичну дію, сприяють загоєнню виразок, ран і тріщин;
- виявляють сечогінну, потогінну і жовчогінну дію;

- зменшують симптоми застуди, покращують самопочуття, підсилюють імунний захист [209].

Технологічна схема одержання сухого екстракту трави череди та його стандартизація

Технологічний процес одержання сухих екстрактів складається з наступних стадій: подрібнення та просіювання рослинної сировини; зважування сировини; приготування екстрагенту; отримання рідкого екстракту; випаровування рідкого екстракту; отримання густого екстракту; отримання сухого екстракту.

Етап 1. Подрібнення та просіювання рослинної сировини.

Траву подрібнювали до розміру частинок до 3-5 мм.

Етап 2. Зважування сировини.

Зважували ЛРС, етанол 96 % і очищену воду.

Етап 3. Приготування екстрагенту.

Використовуючи розраховані кількості етанолу 96 % і очищеної води зі стадії 2 готували 50% водно-спиртову суміш.

Етап 4. Отримання рідкого екстракту.

Рідкий екстракт отримували методом мікрохвильової екстракції протягом 30 хвилин з подальшою мацерацією протягом 7 днів. Отримували рідкий екстракт, виготовлений при співвідношенні сировина : екстрагент 1:5, який заливали у збірник і передавали на 5 етап.

Стадія 5. Упарювання рідкого екстракту.

Рідкий спиртовий екстракт об'ємом 220 мл концентрували за допомогою вакуумно-циркуляційного випарника, забезпечуючи швидкість випаровування 70,0 л/год при температурі 60 °С та тиску 0,06–0,07 мПа. Після завершення процесу випаровування концентрат екстракту збирали у градуйований контейнер для кубічного залишку та передавали на стадію 6.

Етап 6. Отримання густої витяжки.

Екстракт зі стадії 5 (об'ємом 103 мл) сушили у вакуумній печі при 45°С протягом 45 хв. до густого екстракту, що містить 25 % вологи.

Етап 7. Отримання сухого екстракту.

Екстракт зі стадії 6 висушували у вакуум-сушарці при температурі водяної бані 65–70 °С до сухого залишку (його загальна маса склала 7,18 г), який потім подрібнювали до порошкоподібного стану.

Упаковка та маркування.

Отриманий сухий екстракт фасували в стерильну банку зі склопластику з маркуванням тари і закривали поліетиленовою кришкою.

Для стандартизації отриманого екстракту в ньому визначали концентрацію флавоноїдів за методикою Белікова в перерахунку на рутин та абсолютно суху рослинну сировину. Для визначення флавоноїдів 0,05 г сухого екстракту розчиняли в 10 мл 50 % спирту та здійснювали аналіз за вказаною методикою.

Середній показник оптичної густини розчину при вимірюванні склав 0,343. За рівнянням кореляції ($y=0,0003x+0,0338$), отриманим з калібрувальної кривої, що була побудована за рутином, знаходили концентрацію флавоноїдів. Цей показник склав 1031 мкг/мл екстракту, далі з урахуванням розведення, загального об'єму екстракту, маси сухого екстракту склала, маси ЛРС, з якої було отримано екстракт, та її вологості знаходимо, що вміст флавоноїдів складає 34,42 мг/г ЛРС (або 3,442%).

Отже, з 1 г ЛРС при використанні 50% спирту методом мікрохвильової екстракції з подальшим настоюванням протягом 7 днів вдалось вилучити 34,42 мг флавоноїдів в перерахунку на рутин (згідно вимог ДФУ Вміст флавоноїдів в траві череди трироздільної має бути не менше 1,5%).

Разом з тим, отримані результати дають можливість стандартизувати сухий екстракт, розраховано, що в 1 г сухого екстракту міститься 239,6 мг флавоноїдів.

Зразок соку алое вера був використаний промислового виробництва [205].

Технологія виготовлення крем-гелю на основі екстрактивних речовин череди та алое

Для профілактики та лікування дерматологічних захворювань, зокрема акне, найефективнішою формою лікувально-косметичного засобу є крем-гель.

Гелева форма зручна у використанні, поєднує місцеву та системну дію, забезпечує тривале утримання активних речовин у зоні нанесення, сприяє їх проникненню у тканини, створює додатковий охолоджувальний ефект, є безпечною для шкіри та гігієнічною [210].

Сухий екстракт трави череди був інтегрований у крем-гель у співвідношенні 1:1 з сумішшю етанолу, води та гліцерину (1:6:3), що забезпечує необхідний рівень розчинності екстракту та досягнення однорідної текстури. Детальний компонентний склад лікувально-косметичного засобу наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Компонентний склад лікувально-косметичного засобу

Компонент	Вміст, %
Екстракт трави череди сухий	8,35% [2% Флавоноїдів]
Сік алое вера	20%
Карбопол	1%
Альгінат натрію	1%
Гліцерин	5%
Калію сорбат	0,2%
Вода дистильована	до 100

Пропис лікувально-косметичного засобу матиме наступний вигляд:

Rp.: Bidens tripartitum herba extractum siccum	8,35
Aloes verae suci	20 ml
Carbopoli	1,0
Sodium alginate	1,0
Glycerini	5,0
Potassium sorbate	0,2
Aqua purificata	ad 100,0

Misce at fiat cream-gel.

Da. Signa. Застосовувати місцево для профілактики та лікування акне

ППК (зворотній бік)

1 г сухого екстракту череди містить 239,6 мг флавоноїдів, для приготування 100 г крем-гелю з вмістом екстрактивних речовин 2 % необхідно взяти наступну кількість екстракту:

1 г - 239,6 мг флавоноїдів = 0,2396 г

x - 2 г флавоноїдів, $x=1*2/0,2396 \text{ г} = 8,35$

Екстракт додавали в кінці, попередньо розчинивши його в рівній масі спиртово-водно-гліцеринової суміші (1:6:3). Це збільшило вагу екстракту вдвічі, що буде враховано також при розрахунках кількості води.

Знаходимо об'єм води:

$V = 100 - (8,35*2+20+1+1+5+0,2) = 56,1 \text{ мл}$

ППК (лицевий бік)

Дата	№
Rp.: Carbopoli	1,0
Sodium alginate	1,0
Glycerini	5,0
Potassium sorbate	0,2
Aloes verae succi	20 ml
Bidens tripartitum herba extractum siccum	8,35
<u>Aqua purificata</u>	<u>ad 100,0</u>
	100,0

Технологія виготовлення:

1. Приготування гелевої основи.

З огляду на природу походження, фізико-хімічні властивості обраних ВМС, окремо виготовляли гелі з кожної речовини, при цьому розраховану кількість води ділили на дві частини. У попередньо старовану скляну підставку наливали частину води очищеної (приблизно 20 - 25 мл). Тоді обережно тонким шаром насипали на поверхню карбопол 1,0 г (для попередження отримання грудочок) і залишали на 20 хв при періодичному перемішуванні. Після утворення однорідної дисперсії ВМС додавали 0,2 г калію сорбату і повільно перемішують до отримання в'язкого гелю.

Натрію альгінат 1,0 г поміщали у фарфорову ступку і додавали гліцерин 5,0 г (для прискорення розчинності), ретельно змішували товкачиком, тоді додавали залишок води очищеної і суміш перемішували до отримання прозорого гелю світло-жовтого кольору. В кінці у карбополовий гель вводили альгінатний і ще раз перемішували до однорідності

2. Підготовка активних інгредієнтів.

До сухого екстракту трави череди трироздільної додавали рівну кількість спиртово-водно-гліцеринової суміші (1:6:3) та ретельно пермішували. Потім невеликими порціями додавали сік алое вера при постійному перемішуванні.

3. Введення активних інгредієнтів до складу основи.

Отриману суміш активних інгредієнтів поступово вводили в гелеву основу при постійному перемішуванні до однорідної консистенції крем-гелю.

Одержаний крем-гель переносили в широкогорлий флакон з темного скла і під час подальших досліджень зберігали в прохолодному темному місці.

Контроль якості розробленого ЛКЗ

В межах проведення контролю якості одержаного крем-гелю нами було здійснено визначення органолептичних властивостей (оцінка зовнішнього вигляду, запаху), водневого показника, колоїдної і термостабільності. Отримані результати після проведення випробувань наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники контролю якості розробленого емульсійного крему

Показник якості	Результати випробування
Зовнішній вигляд	Однорідна маса без сторонніх включень
Запах	Приємний легкий запах
Вбираність	Швидко вбирається, не залишає жирного блиску
pH	5,4
Термостабільність	Зміни консистенції не спостерігається
Колоїдна стабільність	Зміни консистенції не спостерігається

У підсумку можна констатувати, що створений препарат з медично-косметичною метою, в основі якого екстракти рослини череди та соку алое вера, відповідає встановленим стандартам якості, оцінюваним з точки зору органолептичних характеристик, показників pH, а також колоїдної і термостабільної поведінки.

Дослідження місцевоподразнювальної дії розробленого ЛКЗ

Оцінка впливу місцево-подразнювальної дії на шкіру є необхідним кроком у доклінічних дослідженнях біологічно активних сполук, які потенційно можуть бути використані у складі медичних або косметичних засобів для нанесення на шкіру [208].

Подразнюючий вплив оцінювали за встановленою методикою за відповідною шкалою. Отримані результати наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати дослідження місцевої подразнюючої дії розробленого ЛКЗ

№ групи тварин	Гостра реакція шкіри, год				Хронічна реакція шкіри, доба					
	1	4	8	24	2	3	4	5	6	7
Розроблений ЛКЗ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

У ході наукового експерименту встановлено, що застосування розробленого крем-гелю не викликає жодних ознак подразнення шкіри, навіть у мінімальному вияві, протягом усього періоду дослідження.

Таким чином, проведений аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування акне свідчить про те, що в Україні зареєстровано 25 торгових найменувань лікарських засобів для лікування вугрової хвороби, арсенал яких представлений як однокомпонентними, так і комбінованими препаратами.

Визначено, що в умовах низької платоспроможності населення України лікарські засоби закордонного виробництва мають недостатній рівень економічної доступності.

Теоретично обґрунтовано проведення досліджень щодо розробки й упровадження нових високоефективних вітчизняних комбінованих лікарських засобів для місцевого лікування вугрової хвороби, зокрема на основі сполук природного походження.

Встановлено, що серед лікарських засобів досліджуваної групи існує ринкове вікно, яке може зайняти новий вітчизняний лікарський препарат для лікування цієї патології.

Узагальнено та запропоновано поетапну технологію одержання сухого екстракту трави череди трироздільної при мікрохвильовій екстракції з подальшою мацерацією; вилученням екстрагенту на роторному випарнику та сушінням, а також здійснено стандартизацію отриманого сухого екстракту за вмістом флавоноїдів.

Підібрано та обґрунтовано компонентний склад та прописано технологію виготовлення крем-гелю на основі сухого екстракту трави череди та соку алое вера. Показано, що крем-гель відповідає всім вимогам контролю якості та позбавлений подразнюючої дії на шкіру.

Висновки.

1. Здійснено детальний аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування акне та встановлено наступне:

- зареєстровано 25 торгових найменувань лікарських засобів для лікування вугрової хвороби, арсенал яких представлений як однокомпонентними, так і комбінованими препаратами.
- встановлено, що лікарські засоби закордонного виробництва мають недостатній рівень економічної доступності, а вітчизняні препарати належать до найнижчої та середньої цінових категорій.

2. Теоретично обґрунтовано проведення досліджень щодо розробки й упровадження нових високоефективних вітчизняних комбінованих лікарських засобів для місцевого лікування вугрової хвороби, зокрема на основі сполук природного походження, оскільки серед лікарських засобів досліджуваної групи існує ринкове вікно.

3. Узагальнено та запропоновано поетапну технологію одержання сухого екстракту трави череди трироздільної при мікрохвильовій екстракції з подальшою мацерацією; з подальшим вилученням екстрагенту на роторному випарнику та сушінням, а також здійснено стандартизацію отриманого сухого

екстракту за вмістом флавоноїдів, а також представлено технологічну схему одержання соку з алое вера листя в умовах промислового виробництва.

4. Підібрано та обґрунтовано компонентний склад та прописано технологію виготовлення крем-гелю на основі сухого екстракту трави череди та соку алое вера, при їх вмісті в складі лікувально косметичного засобу 8,35 % (що еквівалентно 2% флавоноїдів в перерахунку на рутин) та 20%, відповідно. При цьому відсотковий вміст допоміжних речовин, - карбополу, альгінату натрію, гліцерину та калію сорбату складає 1%, 1%, 5% та 0,2%, відповідно.

5. Показано, що розроблений лікувально-косметичний засіб на основі екстракту трави череди та соку алое вера відповідає вимогам контролю якості за органолептичними властивостями та показниками рН, колоїдної і термостабільності.

6. Встановлено, що нанесення розробленого крем-гелю не призводить до будь-якого, навіть мінімального, подразнення шкіри протягом всього періоду дослідження.

SECTION 3. PSYCHOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2026.MONO.MED.1.3.1

3.1 Психологічні особливості оптимізації адаптаційних можливостей особистості

Актуальність вивчення психологічних особливостей оптимізації адаптаційних можливостей особистості визначається тим, що сучасне суспільство зіткнулося зі значними викликами, такими як воєнний стан, повномасштабне вторгнення країни агресора, людські втрати, розлука з близькими, загострення міжособистісних конфліктів, адаптація внутрішньо переміщених осіб, переживання стану невизначеності, підвищення рівня тривожності, відчуття тільки відносної безпеки, економічні труднощі, політична нестабільність.

Вивчення адаптаційних можливостей дає можливість зрозуміти, як особистість найбезпечнішим можливим способом може впоратись із цими труднощами та травматичними подіями, як, за можливості, попередити виникнення дезадаптивних поведінкових схем, та допомогти впровадити адаптивні схеми поведінки, зменшити ціну адаптації, дослідити, які процеси будуть відбуватись у психіці, як пройти психічну адаптацію до нових умов зберігаючи психічне здоров'я, наскільки це можливо, у такій ситуації.

Зростання рівня стресу, потенційно травматичних подій та психічних розладів вимагає глибокого розуміння процесів адаптації. Вивчення цих аспектів може сприяти розробці нових та ще більш ефективних психологічних підходів до підтримки ментального здоров'я.

Пошук механізмів оптимізації адаптаційних можливостей особистості може допомогти навчитись проходити процес адаптації з меншою ціною та віднайти психічні ресурси та сили, мотивацію, цінності, сенс для життя, психічні сили приймати виклики долі та стикатись із життєвими труднощами, долаючи їх.

Також у цей непростий час, коли швидка адаптація сприяє можливості вижити, можливості турбуватись про своє психічне здоров'я та здоров'я

близьких, клієнтів, співробітників, соціального кола, за допомогою швидкої та якісної адаптації, у тому ж числі, дозволяє відчувати себе краще, працювати більш якісно, платити податки, підтримуючи економічну систему країни, адже швидкі та неочікувані зміни вимагають від людей постійної адаптації до нових умов праці та життя.

Потреби громадян у подоланні викликів та побудові стійкого, адаптивного суспільства, що спроможне ефективно реагувати на зміни у внутрішній та зовнішній сфері, говорять про необхідність дослідження адаптивних можливостей особистості у ці непрості часи духовних випробувань.

Зростання числа кризових ситуацій визначає важливість психологічної підготовки та адаптаційних стратегій для подолання викликів.

Загальна актуальність цієї теми в Україні обумовлена стрімкими змінами в сучасному світі та потребою суспільства у психологічній готовності та адаптивності до найрізноманітніших викликів.

Численна кількість науковців працювали з темою адаптаційних можливостей особистості. Варто згадати деяких з них – В. Г. Пасічна це О. М. Кокун, Ю. О. Бохонкова, В. І. Станчишин, М. С. Корольчук, В. М. Невмержицький, С. В. Білошицький, Є. Б. Аكوпова, В. Г. Пасічна, О. Я. Кривцова. Серед зарубіжних дослідників в цій роботі ми звертаємося до напрацьованих з теми адаптаційних можливостей до таких науковців як Ж. Піаже, Г. Сельє, Т. Д. Пітерсон, Р. Ліхі, Д. С. Бек, Л. К. Гібсон, К. С. Спрінгер, Д. Ф. Толін.

Адаптивність та адаптаційні можливості особистості. У науковій літературі концепція адаптації має такі значення:

- можливість організму сформувати із навколишнім середовищем зв'язок або інакше кажучи – пристосуватись. (Фролова Т. І.);
- пристосування особистості до зміни зовнішніх умов, також може бути у контексті пристосування органу, організму або групи. (Платонов К. К.);
- перелік адаптаційних реакцій організму, які мають захисний характер у загальному (Сельє Г.) [214, 222];

– активне пристосування і вольова регуляція психологічних норм і цінностей, їх осмислення та оперування і готовність використовувати інформаційні, комунікативні та інші ресурси, з метою особистісного і професійного зростання [223].

Отже, поняття адаптації – це період пристосування і вольової реалізації особистісних норм та цінностей у певних ситуативних обставинах.

Також, на думку деяких дослідників, адаптація – це стан, врівноваження умов середовища та потреб індивіда [218].

Адаптацію розглядають як засіб досягнення, підтримки та збереження гомеостазу під час взаємодії організму та середовища. У цьому процесі адаптація має функцію як поведінкової зміни функціонування організму, для пристосування, а також її оптимізацію та збалансованість.

Щоразу, коли виникають важливі зміни у системі «організм-середовище» запускається процес адаптації, який націлений на створення нового гомеостатичного стану. Він також сприяє ефективності реакцій та фізіологічних функцій.

Ці процеси знаходяться у стані динамічної рівноваги, бо і організм і середовище не є статичними, а також постійно змінюється їх співвідношення, це призводить до потреби постійного збалансування, постійної адаптації [213].

Вважається, що започаткував створення уявлень щодо адаптації К. Бернар через своє вчення про сталість внутрішнього середовища. Адаптуючись до навколишнього середовища організм підтримує внутрішню сталість та залишається відносно незалежним від зовнішніх обставин.

У. Б. Кеннон розвинув основні положення ідей К. Бернара; йому належить введення поняття «гомеостаз», яке є поясненням сталості внутрішнього середовища. Гомеостаз досягається через адаптацію організму до середовища, а всі процеси, що протікають у організмі, мають на меті збереження стану рівноваги, як відповідь на стимули середовища [228].

Також взаємозв'язок гомеостазу та адаптації досліджував у своїх працях Р. Ешбі. Зазначається, що процес адаптації реалізується щоразу, коли у системі

«організм та середовище» відбуваються зміни, які потребують адаптації для ефективності фізіологічних функцій та реакцій організму, створюючи водночас новий гомеостатичний стан [227].

У наукових працях також говориться про сприйняття адаптації у якості саме відкритої системи, яка знаходиться у динамічній рівновазі та постійному взаємообміні та русі всіх елементів системи, таким чином зберігаючи свою постійність. Результатом такого процесу є набуття нової системної якості та врівноваження.

Більш широке розуміння адаптації включає у себе взаємозв'язок психіки, індивіда та суспільства, соціальних відносин, географічного середовища.

Г. О. Балл описав концепцію адаптації, що полягала у розумінні єдності різних процесів, які разом у результаті врівноважували об'єкт та середовище. Тут адаптація розглядалась більш широко аніж лише пристосування [212].

Пов'язаним із адаптацією є поняття адаптивності.

Адаптивність – це можливість до адаптації, а також пристосування індивіда до вимог соціуму, присвоюючи собі цінності та норми цього соціуму [215]. Адаптивність має у своїй суті результативність адаптації. Полягає вона у сприйнятті та аналізі оточуючого середовища, з метою підтримки гомеостазу, врівноваженості, стабільності та цілісності особистості. Також адаптивність дає можливість вносити зміни у оточуюче середовище та впливати, перетворювати його. Індивід при цьому спирається на свої власні цінності, бажання, мораль та етику.

Рівень адаптивності впливає на легкість проходження змін у житті індивідом, на швидкість, адекватність, відповідність реакції на різні стимули, ситуації у житті. Рівень адаптивності додатньо корелює із високою емоційною стійкістю та здатен змінюватись у залежності від факторів, які на нього впливають.

Ю. Ільїна виділяє соціально-психологічний напрям адаптації особистості. У цьому напрямі особистість за допомогою соціальних засобів (дій, вчинків, діяльності) пристосовується до змін середовища [215].

Чинники, які впливають на адаптивність це конституція тіла, фізичний стан, темперамент особистості, спеціальні навички, витривалість, резильєнтність, стресостійкість, особистісні якості.

Загально співвідношення адаптивності та адаптаційних можливостей є таким: адаптивність – це власне спроможність людини до адаптації, а адаптаційні можливості – це ті властивості, які цю спроможність забезпечують.

Розвиток адаптаційного процесу можна прогнозувати завдяки потенціалу адаптації. Потенціал адаптації описує ймовірність виникнення адаптивних стратегій, поведінки, навичок, широти діапазону реакцій, та відносно легкого проходження адаптації особистістю [213].

Мають вплив на адаптацію:

- суб'єктивні фактори (когнітивні, емоційні, фізичні фактори);
- фактори середовища (умови навколишнього середовища, діяльність, соціальне середовище).

Зазвичай на особистість впливає одразу велика кількість таких факторів.

Суть адаптаційних можливостей особистості полягає у можливості знешкодити вплив несприятливих стимулів середовища.

Усі копінг-стратегії адаптації можна розділити на три основні категорії:

1. Стратегія активного розв'язання проблем: це той підхід, коли людина використовує всі свої особисті ресурси для того, щоб знайти ефективні шляхи вирішення проблеми.

2. Пошук підтримки від соціуму: в такому випадку індивід звертається до інших, щоб отримати допомогу та підтримку у пошуку копінгу ситуації.

3. Стратегія уникнення: людина намагається уникнути контакту зі стимулом, що запускає стратегію уникнення, з проблемою або уникнути її вирішення.

Соціально-психологічна адаптація відповідає за створення міжособистісних стосунків, взаємодій у соціумі, успішне функціонування у соціумі, реалізацію соціальних цілей на основі психологічної адаптації.

Оцінка та умови адаптації. Описуючи «ціну» адаптації важливо ввести концепцію психофізіологічної основи адаптації. Психофізіологічна основа адаптації говорить про фізіологічні функції, які пов'язані із психічною сферою адаптації. Таку психофізіологічну оцінку під собою має виконання будь-якої діяльності.

Тому, оцінка адаптації – це психофізіологічні витрати ресурсів, які використовуються для здійснення діяльності.

У працях психофізіолога М.С. Корольчука описано зв'язок «ціни» адаптації із витратами ресурсів та резервів, від яких залежить виконання роботи [217].

Так, С.М. Могиляста та В.І. Розов досліджуючи психологію екстремальних ситуацій виокремили [219, 221]:

- ✓ особистісну «ціну», що формується через зміну стійких особливостей особистості під час адаптації;
- ✓ суб'єктивну «ціну» – це показник суб'єктивного відчуття комфорту та дискомфорту;
- ✓ соматичну «ціну», як витрачені ресурси фізіологічних систем, вона проявляється через тілесні симптоми і синдроми.

Якщо співвідношення результатів діяльності та витрачених для її виконання ресурсів організму є оптимальним, то така «ціна» адаптації вважається адекватною.

Важливими показниками «ціни» діяльності тут є збереження ефективності діяльності та період відновлення. Коли ефективність діяльності підтримується на високому рівні завдяки вичерпанню резервів, а час відновлення ресурсів до нормального рівня працездатності збільшується, то це говорить про зміну і підвищення «ціни» адаптації. Такий стан є небезпечним через накопичення стресу, до якого організм не встигає адаптуватись і може призвести до такої стадії адаптаційного синдрому, як виснаження.

Тому можна говорити, що наявність накопичених психічних і фізіологічних резервів, які можна використати для адаптації дають можливість, сприяють та є

необхідною базою для пристосування або адаптації особистості. А також, чим більше накопичено ресурсів, тим нижча вартість адаптації.

Також вартість діяльності визначають порівнянням діагностичних показників «фону» та стресу. Те, наскільки стрес перевищує «фон» є «ціною» адаптації (до і після) [216].

Якщо процеси адаптації порушуються, це називають дезадаптацією. Дезадаптація виникає під час потужних, не тривалих у часі впливів або тривалих у часі, не потужних впливів. Симптоми дезадаптації такі ж як і у виснаження.

Ю.В. Ільченко описує три стадії дезадаптації [226]:

- перешкодження адаптації у момент впливу подразника;
- перешкодження поверненню адаптаційних процесів після дії подразника;
- зміна адаптаційних процесів без впливу подразника у стані спокою.

Також можливі психосоматичні наслідки дезадаптації та наслідки у результативності та якості діяльності.

Отож, створюючи умови для сприяння адаптації важливо звернути увагу на такі складові:

- ❖ Активаційна сфера – органічні витрати ресурсів, направлені на виконання діяльності;
- ❖ Когнітивна сфера – копінг та зміна когнітивних процесів;
- ❖ Емоційна сфера – динаміка емоційних переживань.
- ❖ Сфера мотиваційно-вольових процесів – створює взаємодію інших компонентів для здійснення діяльності та надає процесу адаптації постійності.

У процесі адаптації важливу роль відіграє ціна адаптації, яку описав у своїх працях психофізіолог М.С. Корольчук. Така ціна включає витрати ресурсів та резервів організму, включає у себе особистісну, суб'єктивну та соматичну складову. Накопичені ресурси організму справляють позитивний вплив на адаптацію у цілому, та ціну адаптації, зокрема.

Чинники, які негативно впливають на адаптаційні можливості особистості

До чинників, що несприятливо впливають на адаптаційні можливості особистості відносять виникнення таких станів як *стрес, нервово-психічна напруга, емоційна збудженість, втома*. Вони виникають через індивідуальні особливості особистості, умови робочого середовища, завдання, виконання яких, стоїть на меті у особистості, методики їх реалізації, сприятливе оточення, безпечний простір у спілкуванні, задоволення базових потреб, характер стосунків із оточенням, та ін.

Термін «*стрес*» ввів у використання у науковій літературі та розробив ідею загального адаптаційного синдрому Г. Сельє [214, 222]. Дослідник говорить про реакцію стресу, як таку, що виникає у відповідь на будь-які нові вимоги середовища щодо організму.

Адаптаційні реакції, що є відповіддю на вплив стресора, та складають адаптаційний синдром – це тривога, резистентність (опірність), виснаження.

Загальний адаптаційний синдром включає ці три етапи та чотири субсиндроми [214]: емоційно-поведінковий, вегетативний, когнітивний, соціально-психологічний.

Г. Сельє визначав різницю між стресом і дистресом: стрес є корисним і сприяє адаптації, в той час як дистрес є шкідливим і може викликати різноманітні психосоматичні захворювання [222].

Стрес поділяють на фізіологічний та психічний. Стресор – це вплив, який призводить до стресу.

Психічний стрес пов'язаний з психічними процесами оцінки можливої загрози та пошуку адекватної відповіді. Важливо зауважити, що цей поділ є умовним, оскільки фізіологічний стрес може включати психічні аспекти, і навпаки.

Психологічні стресори – це стимули, що відповідають важливості подій (на біологічному і соціальному рівні), це можуть бути сигнали про небезпеку, як

тривога та страх, спектр емоційних переживань, фізіологічні прояви, думки щодо подолання труднощів і т. д. [222].

Психологічні стресори виникають від психологічних і соціальних факторів. Психологічні фактори частіше мають сильний вплив на осіб, особистісними характеристиками, що сприяють виникненню нервового напруження, до прикладу, агресивність, проблеми із контролем імпульсу, підвищена тривожність, відсутність або мала кількість якісних соціальних зв'язків, та їх якість, внутрішнє відчуття напруги тощо.

До соціальних факторів стресу відносяться зміни у соціальному середовищі (конфлікти, втрати, горе, відсутність відчуття безпеки), життєві виклики, масштаби поставлених завдань, складність їх вирішення, емоційне перенапруження, відчуття нестачі часу, обмеженість у часі, хронічність цих факторів, відсутність чи виснаження психічних ресурсів, відсутність взаєморозуміння та теплих відносин у сфері соціальних стосунків.

Хоча стрес часто згадують як фактор, що негативно впливає на стан психічного та фізичного здоров'я, однак насамперед, стрес – є корисною для організму реакцією, яка з'явилась у процесі еволюції та є необхідною для адаптаційних процесів, для розвитку та пристосування до нових умов середовища.

Сильний та постійний вплив стресорів, у хронічному перебігу, накопичуючись, може призводити до негативних наслідків, на які звертають увагу безліч дослідників. Вплив стресу розглядається як такий, що дезорганізує діяльність людини, порушує її нормальний перебіг. Також вплив стресу із накопиченням впливає не тільки на психологічний, а й на фізичний стан організму. Часто це серцево-судинні захворювання та захворювання шлунково-кишкового тракту.

Також стрес розглядають як невідповідність внутрішніх можливостей особистості вимогам навколишнього середовища. Накопичуючись, стрес призводить до виснаження психічних ресурсів та резервів, зниження

ефективності діяльності, негативних наслідків для психічного і фізичного стану особистості.

Для профілактики використовують психорегуляцію. На меті психорегуляції стоїть формування такого стану, у якому особистість найбільш оптимально здійснює свої інтелектуальні та фізичні здібності, навички, знання, вміння чи засвоює нові знання або моделі поведінки.

Психорегуляція має широкий спектр застосування: знешкодження накопичення негативної дії стресу і нервового напруження, робота із станом тривожності, відновлення ресурсного, ефективного стану, сприяння засвоєнню нової інформації, загальний позитивний вплив на емоційний стан та здоров'я у цілому, а також менеджмент мотивації та керування мобілізацією психічних і фізичних ресурсів організму.

Термін «*тривога*» використовується для позначення емоційного стану, який відчувається як суб'єктивне відчуття напруги на психічному рівні, та на фізіологічному рівні відбувається активація нервової системи, типові вегетативні ознаки: частий пульс та підвищення артеріального тиску, посилення потовиділення тощо [232].

Однією із основних функціональних характеристик тривоги є реакція на небезпеку. Переживаючи стан тривоги та занепокоєння, суб'єкт відчуває неприємні відчуття чогось невизначеного і загрозливого.

Також адаптивне значення тривоги полягає у активному пошуку джерел її виникнення, ця функція проявляється як «сканування» ситуації, навколишнього середовища з метою виявлення об'єкта, що може бути небезпечним а також підвищена уважність до всіх елементів середовища та бажання його контролювати, оскільки воно не сприймається як безпечне.

Тривога має функцію оцінки наявної ситуації та запускає різні пристосувальні та захисні механізми, а також адаптаційні процеси для знешкодження потенційного джерела небезпеки. Коли джерело небезпеки є виявлено, то тривога зменшується.

Тривога – це емоційний стан, що з'являється в умовах невизначеності, відтермінуванні приємних стимулів та очікуванні неприємних. Симптоми тривоги мають такі характеристики [223]:

- мобілізуюча властивість – це підвищення активності, можлива агресивність, така мобілізуюча функція тривоги створює імпульс до дій;
- демобілізуюча властивість – це реакція заціпеніння, завмирання, відсутність інтересу, особливо, коли тривожність має хронічний характер.

Якщо інтенсивність та тривалість тривоги є невідповідною до обставин, то такий перебіг тривоги є підвищеним рівнем тривоги та має негативний вплив на створення адаптивної поведінки та сприяє виникненню поведінкової дезінтеграції або дезадаптивної поведінки.

Підвищену тривогу розглядають як дезадаптивну реакцію, що не сприяє адаптації, та є джерелом дезорганізації поведінки і діяльності людини. Такий підвищений рівень тривоги можна концептуалізувати як збільшену реакцію страху, що здійснює негативний вплив на життя людини. Страх складається з фізіологічних, когнітивних та поведінкових елементів. Відсутність тривоги теж є негативним чинником щодо адаптації.

Спорідненим із тривогою є поняття тривожності. Тривога – це ситуативний стан, що залежить від ситуації та обставин, є станом неспокою, який виникає епізодично, у той час, як тривожність є особистісною характеристикою та стійким станом, схильністю до частого переживання стану тривоги.

Якщо розглядати тривожність як складний феномен, то його складові можна поділити на фізіологічну, когнітивну, емоційну та поведінкову складову, серед яких домінує емоційна складова.

Фізіологічно або емоційно страх пов'язаний із симпатичною активністю нервової системи (також відомої як реакція «бий-біжи-замри»), та викидом адреналіну у кровотік. Ознаки симпатичного збудження включають прискорене серцебиття, прискорене дихання, потовиділення, м'язову напругу, сухість у роті. Спрінгер К. С. та Толін Д. Ф. у своїй книзі приводять метафору, що симпатична нервова система функціонує як система сигналізації, яка стала надчутливою у

людей із підвищеним рівнем тривожності, і тому вимагає повторної перевірки інформації, що вважається індивідом як небезпечна [232].

Щодо когнітивної складової, то високий рівень тривоги може бути охарактеризований як дезадаптивний когнітивний зміст (думки) та дезадаптивний когнітивний процес (процес обробки інформації). Також вважається, що люди з високим рівнем тривожності схильні до когнітивних спотворень, особливо переоцінки ймовірності (перебільшення ймовірності малоїмовірної події) та катастрофізації (перебільшення впливу чи значимості негативного результату). Наприклад [232]:

- людина, яка боїться собак, припускає, що собаки, навіть найдружніші із них, хочуть вкусити її. Це когнітивне спотворення «переоцінка ймовірності»;
- людина думає, якщо інші побачать, що вона спітніла, то будуть принижувати її. Це когнітивне спотворення «катастрофізація».

Розглядаючи когнітивний процес, високий рівень тривоги характеризується фокусуванням уваги на сигналах, пов'язаних із загрозою. Люди із таким рівнем тривоги хронічно і мимоволі сканують оточуюче середовище щодо наявності можливих загроз.

Розглядаючи поведінку у особи з високим рівнем тривоги, така поведінка буде характеризуватись різними формами уникнення. Деякі форми уникнення стосуються зовнішніх стимулів (діяльності, ситуацій, об'єктів, людей), а деякі стосуються внутрішніх стимулів, таких як думки, емоції або відчуття у тілі. Також існують форми поведінки уникнення пов'язані із охоронною поведінкою: це така поведінка, яка, на думку особи, буде запобігати негативному результату або зменшить почуття тривоги.

Результати поведінки уникнення ілюструє психологічний експеримент Соломона, Каміну і Вінна. У цьому експерименті дослідники привчили собак боятися світла, лякаючи їх і одночасно включаючи світло. Потім вони звернули увагу на процес згасання реакції страху: собаки подолали страх після того, як він був створений [231]. Собакам показували світло не лякаючи їх. Гіпотезою експерименту було те, що якщо собаки будуть дивитись на світло знову і знову

їхній страх зменшиться. Проте, одній групі собак дозволили уникнути ситуації, перестрибнувши через перегородку; інша група собак не мала змоги уникнути ситуації. Отримані результати показали, що собаки, які могли уникнути ситуації залишалися наляканими до безкінечності, а ті собаки, які змушені були залишатися в ситуації, змогли подолати страх.

Тому, можна припустити, що уникнення має тенденцію підтримувати реакцію страху.

Ч. Спілбергер виділяє три рівні тривожності: низький, помірний і високий [217].

Особам з високим рівнем тривожності важливо створити відчуття впевненості та успіху, звернувши увагу зі зовнішніх вимог та категоричності на осмислення діяльності та детальне планування.

У випадках із низьким рівнем тривожності, навпаки, потрібно стимулювати активність, підкреслити мотиваційні аспекти діяльності, повернути їхній інтерес та підкреслити відповідальність у вирішенні завдань.

Реактивна (ситуативна) тривога виникає у стресових ситуаціях та характеризується внутрішнім дискомфортом, напруженістю, занепокоєнням та фізичними проявами. Цей стан є змінним та може мати різний ступінь інтенсивності. Використовуючи опитувальники можна визначити, чи є особа під впливом стресу, а також наскільки інтенсивно цей вплив проявляється.

Дослідження показують, що помірне психоемоційне напруження сприяє покращенню продуктивності та зменшує ймовірність виникнення помилок у діяльності [222].

Проте, з посиленням психоемоційного напруження відбувається зміна характеру діяльності, що призводить до погіршення уваги та подальшого зростання рівня тривожності. Чим вище рівень тривожності, тим частіше суб'єкт реагує на нейтральний стимул як на негативний, шкідливий або неприємний.

Вважається, що люди з вираженою тривожністю більш схильні до стресових чинників. У стресових ситуаціях ключовим є емоційна стійкість, яка гарантує успішне досягнення мети, збереження стабільності психічних та фізичних

функцій, а також правильний баланс позитивних реакцій особистості в спокійних та емоційно напружених станах.

Тому в багатьох наукових дослідженнях вивчається взаємозв'язок між фізичним станом та емоційними проявами тривоги. Це дозволяє розробляти методики роботи з тривогою.

Ознаки тривожності розподіляються на наступні категорії:

- Психічні вияви, що охоплюють стійке почуття ризику, страху, труднощі з утриманням уваги, нетерплячість, очікування негативних результатів, дратівливість та потребу в підтвердженні загрози.

- Поведінкові прояви, які включають у себе нездатність до розслаблення, відсутність задоволення від спокою, труднощі зі збереженням уваги, схильність до відкладання справ, втрату довіри до життя та оточуючих, уникаючи ситуацій, які можуть викликати тривогу.

- Фізичні ознаки, такі як напруга м'язів, відчуття дискомфорту у тілі, пітливість, прискорене серцебиття, тремтіння, утруднене дихання, проблеми зі сном, розлади кишківника, відчуття нудоти та діарея, різкі зміни апетиту, а також психічне напруження.

Під час аналізу індивідуально-типологічних відмінностей у прояві тривожних станів, які характеризуються якістю, силою та стійкістю, Дж. Тейлор розробив одну з перших спеціалізованих методик для діагностики рівня тривожності [220]. Цей тест складався з низки висловлень, таких як «Мені часто сняться жахи» або «Мене легко збентежити», що дозволило здійснити діагностику тривожності як стійкої риси особистості у певній мірі. З іншого боку, питання типу «Я ніколи не спізнювався на побачення чи роботу» виділили тривожність як реакцію особистості на загрозову ситуацію не лише з точки зору фізичного здоров'я, але й з погляду можливої втрати соціального-статусного статусу.

Ця класифікація дозволила визначати тривожність як особистісну характеристику з високим або низьким рівнем прояву, а також виділити стан

тривожності у дві нові, чітко обґрунтовані та паралельні категорії: особистісну та ситуативну.

М. Алворд і П. Бейкер наводять такі критерії для опису тривоги: частий стан неспокою, відсутність зосередження, напруга у м'язах, дратівливість, проблеми зі сном [220].

Загалом, тривога є однією із стадій адаптаційного синдрому, за Г. Сельє, і служить для адаптації організму, відповідної та своєчасної реакції на загрози. Тому, можна сказати, що фізіологічні симптоми тривоги є захисною реакцією людини «бий-біжи-замри». Цей список симптомів тривоги, адаптований з Фарке та Барлоу є ілюстрацією того, як працює тривога [229]:

- Підвищена частота серцевих скорочень та частота дихання дозволяють м'язам отримувати більше крові, насиченої киснем, під час бігу;
- Поколювання в кінцівках або на обличчі, парестезії, є результатом перенаправлення крові у бік великих груп м'язів для фізичної активності;
- Потовиділення охолоджує тіло і робить його слизьким, людину складніше зловити;
- Сухість у роті та дискомфорт у шлунку є результатом часткового відключення травної системи, щоб вивільнити енергію для м'язів, що допоможе людині боротися чи бігти;
- Запаморочення часто є побічним ефектом гіпервентиляції при надходженні більшої кількості повітря у тіло, що було б адаптивно, якби людина бігла чи боролась.

Також цікавим є природній перебіг тривоги: вона виникає, зростає і має в кінцевому підсумку знизитися, а це означає, що тривога не може бути сильною постійно.

Паралельно зі стресовим станом, який вважається негативним для продуктивної діяльності, часто згадують про *нервово-психічну (психічну емоційну) напругу*. Однак, з урахуванням сучасного розуміння стресового стану, нервово-психічну напругу можна розглядати як різновид стресу, який має свої унікальні особливості.

Серед основних причин, які спричиняють розвиток нервово-психічної напруги, можна відзначити [220]:

- ✓ недостатню психологічну готовність до ситуації (недостатню волюву мотивацію, слабку тренуваність, невпевненість у власних здібностях);
- ✓ фізичну або психічну втомленість різного походження;
- ✓ неблагополучні умови життя.

За М.С. Корольчуком, цей стан може проявлятися у таких відхиленнях: збільшення збудження або розвиток гальмівних реакцій [217].

Такий стан може спричинити дезорганізаційний вплив на поведінку особистості, гальмування раніше засвоєних навичок, негативні реакції на зовнішні подразники, складності у зосередженні уваги, обмеження обсягу уваги та пам'яті, а також появу імпульсивних дій.

Від стану нервово-психічної напруги відрізняється стан психоемоційної напруги, яка описують природнім виявленням емоцій, з ціллю свідомого виконання діяльності.

Сучасна психологія розглядає поняття *втоми*, як сукупність суб'єктивних переживань, які супроводжують розвиток стану втомленості. Втома характеризується слабкістю, безсиллям, відчуттям дискомфорту, порушенням психічних процесів, втратою інтересу до роботи, бажанням припинити діяльність, негативними емоціями. Найпоширеніше розуміння втоми полягає в тимчасовому зменшенні рівня працездатності через тривале навантаження, або у тимчасовому обмеженні можливостей організму, спричиненому інтенсивною або тривалою діяльністю.

Основним чинником, який спричиняє втому, є обсяг навантаження. Додаткові фактори, які самі по собі не спричиняють втому, але в поєднанні з основним чинником сприяють більш вираженій та ранній втомі. Їх можна поділити на три групи:

- ❖ Порушення режиму праці і відпочинку може включати недостатню кількість часу для відпочинку, неефективне використання перерв під час роботи,

неуважне планування праці та відпочинку, порушення біоритмів, відчуття соціальної ізоляції та інші аспекти.

❖ Чинники зовнішнього середовища можуть включати низький рівень кисню та високий рівень вуглекислого газу в повітрі, підвищену вологість, екстремальні температури та інші.

❖ Фактори використання техніки можуть включати забруднення повітря різними газами, вплив механічних сил, що спричиняють вібрацію, зміни освітленості, несприятливі робочі пози, обмежену фізичну активність та інші аспекти.

Втома – тимчасове зниження працездатності, що спричинене впливом навантаження, воно виникає через виснаження внутрішніх ресурсів. Поділяючи на рівні, у втоми є різноманітні прояви [218]:

- на поведінковому рівні – зниження продуктивності, швидкості і точності діяльності;
- на фізіологічному рівні – ускладнення створення умовних зв'язків, підвищення інерційності у динаміці нервових процесів;
- на психологічному рівні – зменшення чутливості, уважності, пам'яті, інтелектуальних процесів, зміни у емоційно-мотиваційній сфері.

Специфіка симптомів втоми відрізняється у залежності від навантаження, його впливу та часу, необхідного для відновлення. У залежності від навантаження виділяють різні види втоми: фізичну, розумову, гостру, хронічну та ін.

За умови відсутності діяльності, що знижує рівень втоми можливий розвиток граничних і патологічних станів. Тому важливою є своєчасна діагностика та профілактика втоми.

До профілактики належать: раціональна організація процесу праці, оптимізація режиму праці й відпочинку, спеціалізоване тренування і навчання, використання різних засобів підвищення індивідуальної стійкості щодо втомленості.

Хронічна втома виникає, коли тривалість чи якість відпочинку недостатні, втома накопичується, її виникнення вказує на виснаження ресурсів організму, зниження ефективного функціонування, дисбаланс між системами організму.

Психологічними характеристиками втоми також є наступні показники: відчуття безсилля, поява нервово-психічної напруги, сумніви, небажання діяльності; складність зосередження уваги; втрата координації рухів; погіршення здатності до запам'ятовування та продуктивного мислення; втрата активності; суттєві зміни у мотивації, зокрема, збільшення бажання припинення активності; збільшення негативних емоцій.

Особлива варіація втоми, відома як стан монотонії. Спостерігається цей стан під час виконання монотонної і рутинної роботи. Цей стан характеризується зниженням активності кори головного мозку, наявністю сонливості, зменшенням здатності до вольових зусиль та загальним пригніченням активності всіх психічних процесів. Відмінністю між монотонією та втомою є те, що стан монотонії може зникнути при зміні виду діяльності [221].

У роботі голландських вчених Н.І. Michielsen, J. de Vries, G.L. van Heck та інших було встановлено тісний взаємозв'язок між розвитком хронічної втоми та індивідуальними характеристиками особистості. Підвищені рівні психічної стабільності, екстраверсії та наполегливості виявилися факторами, що сприяють зниженню рівня втоми [230].

Втома є нормальним фізіологічним явищем, але перевтома виступає як виражений негативний стан, що негативно впливає на здатність до виконання діяльності. Втома з'являється як реакція на навантаження, і при належному рівні не викликає значного впливу на ефективність діяльності, фізичний та психічний стан. При наявності відповідного періоду відновлення, втома призводить до підвищення ефективності шляхом адаптації.

Пов'язаний із втомою, термін перевтома – це стан на межі патології, що виникає внаслідок тривалої у часі та постійної діяльності у стані втоми, або коли період відпочинку є недостатній для повного відпочинку, і спостерігаються об'єктивні та суб'єктивні характеристики втоми.

Важливим є розгляд здатності людини адаптуватись не в абстрактному сенсі, а в контексті конкретних завдань.

Отже, чинниками, які мають негативний вплив на адаптацію є накопичення стресу, тривоги, нервово-психічної напруги та втоми. У свою чергу виникнення цих чинників залежить від більш загальних умов, таких як індивідуальні особливості сприйняття особистості, умови середовища, завдання, виконання яких, стоїть на меті, оточення, безпечний простір у спілкуванні, задоволення базових потреб та ін.

Механізми оптимізації адаптаційних можливостей особистості

Адаптаційні можливості особистості виявляються у здатності ефективно та оперативно реагувати та пристосовуватися до негативних впливів зовнішнього середовища шляхом їх ліквідації або компенсації.

Адаптаційні можливості особистості визначають те, яким чином стан особистості буде змінюватися під час виконання завдань або впливу різних факторів дезадаптації [216].

Оптимізація – це процес систематичного удосконалення або досягнення найкращого можливого результату у межах певної діяльності, системи або процесу. Цей підхід націлено на максимізацію корисності або ефективності використання ресурсів, мінімізацію негативних наслідків і оптимальне використання наявних можливостей. Оптимізація ґрунтується на аналізі, методах оптимізаційного моделювання та застосуванні відповідних стратегій та технологій з метою досягнення оптимальних результатів.

Оптимізація адаптаційних можливостей особистості полягає у проведенні заходів, направлених на досягнення найвищої ефективності у даному контексті.

У своїй загальній суті, оптимізація адаптаційних можливостей особистості досягається збільшенням резильєнтності особи до впливів дезадаптаційних факторів.

Враховуючи чинники: поведінковий, когнітивний, емоційний.

Оптимізація адаптаційних можливостей особистості охоплює дві складові, які взаємодіють між собою: збір інформації та оптимізація.

Коли відбувається збір інформації підшуковується та опрацьовується необхідна інформація: про персональні особливості, адаптаційні можливості, вплив дезадаптаційних факторів, що веде до етапу здійснення оптимізації. На ньому можливий вплив на поведінку, діяльність, когніції, емоційний стан, соціальні взаємодії.

Для збору емпіричних даних використовують різні методи дослідження. Метод дослідження – це комплексний набір організаційних, емпіричних та методів обробки даних і інтерпретації. Важливим також є те, що методи психологічних досліджень нерозривно пов'язані із психологічною теорією.

Можна виділити такі категорії методів для оцінки стану і адаптаційних можливостей особистості на основі досліджень М.С. Корольчука [217]:

- Виявлення зовнішніх проявів: несвідома скутість м'язів, тремор, виявлення показників міміки та інших фізичних виявів;
- Облік фізіологічних показників, таких як частота серцевих скорочень та дихання, артеріальний тиск, сила, витривалість тощо;
- Оцінка біохімічних параметрів на основі аналізу крові, включаючи рівні рН у слині та інші біохімічні показники;
- Аналіз ефективності завдяки показникам кількості, якості та швидкості виконання завдань. Включаючи методи оцінки сприйняття, уваги, пам'яті, мислення, теж оцінку продуктивності у діяльності, вимірювання рухової активності, визначення часу реакції та інше.
- Використання опитувальників та суб'єктивного використання шкал для оцінки та характеристики психічного стану.

Беручи до уваги взаємозв'язок між адаптаційними можливостями та психофізіологічним станом особи, можна зробити висновки щодо процесу адаптації, оцінюючи динаміку психофізіологічного стану під час впливу різних чинників. Адаптаційні можливості особистості можна описати як певний психофізіологічний стан, який є еквівалентний поставленим завданням, а також його зміна у залежності від дії дезадаптивних факторів.

Для діагностики психофізіологічного стану визначають мету діагностики. Також необхідно здійснити збір анамнезу щодо ставлення особи до навколишнього середовища, діяльності, врахувати її цілі та когнітивні, емоційні, поведінкові реакції обставини, адже це впливає на її психофізіологічний стан.

Одним із ключових показників для оцінки психофізіологічного стану є зміна ефективності виконання діяльності. Оцінка ефективності діяльності може здійснюватися за допомогою різноманітних методів та критеріїв, у залежності від ситуації та цілей [216]:

- Оцінка, щодо цілі. Оцінка ефективності проводиться шляхом порівняння досягнутих результатів з встановленими цілями. Якщо результати відповідають або перевершують поставлені цілі, то діяльність може вважатися ефективною:

- Оцінка кількісних показників. Використання конкретних числових показників для оцінки продуктивності;

- Оцінка якості. Врахування якісних аспектів діяльності;

- Порівняльний аналіз;

- Баланс між витратами і результатами. Ця оцінка ефективності враховує співвідношення між витратами ресурсів та отриманими результатами, так як і ціна адаптації.

Використання комбінації цих методів дозволяє отримати більш повну та об'єктивну картину ефективності діяльності.

Г. М. Зараківський визначив такі завдання, що вирішуються за допомогою діагностики стану [224]:

- Оцінка готовності людини до виконання діяльності;

- Визначення моменту зміни стану;

- Визначення можливості людини виконувати завдання;

- Порівняння стану людини до та після виконання певної діяльності або дії.

Метод Вассермана-Бойко для визначення рівня соціальної фрустрації, шкала самоефективності Р. Шварцера та М. Єрусалема, кількісні показники методики кольорового вибору М. Люшера, методика К. Роджерса-Р. Даймонда шкала тривоги Спілбергера-Ханіна, методика САН (самопочуття, активність,

настрій), а також шкалована самооцінка психофізіологічного стану – всі ці засоби є інструментами діагностики різних аспектів психологічного стану та функціонування людини.

У загальному розумінні, *оптимізація адаптаційних можливостей особистості досягається* різними методами та комбінацією методів, що залежать від зовнішнього середовища та індивідуальних особливостей особистості.

Першим методом поліпшення адаптаційних можливостей особистості є мінімізація дії дезадаптаційного фактора, що сприяє оптимізації адаптаційних можливостей.

Другим методом для покращення адаптаційних можливостей особистості є усунення дезадаптаційного фактору.

Третім методом є зміцнення стійкості особистості до впливу дезадаптаційного фактора за допомогою різних засобів. Це також сприяє оптимальному вирівнюванню адаптаційних можливостей із вимогами та умовами навколишнього середовища [216].

Для реалізації цих методів нам потрібні також методи отримання інформації (дослідницькі методи) та методи впливу.

Під час отримання інформації проводиться збір необхідної для ефективного забезпечення діяльності інформації. А саме, про поведінку, адаптаційні можливості, психофізіологічний стан, міру впливу факторів, що не сприяють адаптації. А методи впливу забезпечують оптимізацію. Наприклад, оптимізацію психофізіологічного стану, поведінки, корисного мислення, ефективності, соціальних зв'язків.

Важливо виділити індивідуальну оптимізацію. Вона ґрунтується на дослідженні особистісних факторів, які мають найбільший вплив на адаптаційні можливості певних людей, та на впливі на них. Індивідуальна оптимізація адаптаційних можливостей особистості може здійснюватись завдяки рекомендаціям щодо оптимізації поведінки, дослідженню впливу чинників, що впливають на адаптацію та факторів, а також впливі на них у індивідуальному

підході. Також можливий вплив через розгляд важливих для особи соціальних взаємодій, здорового способу життя, пошуку особистих цінностей, вмотивованості, розвитку навичок саморегуляції, рефлексії психічного стану, усвідомленості думок, фізичної активності та відвідування тренінгів для розвитку навичок, що сприятимуть адаптації [221].

Дослідниця Л.М. Балабанова пише про те, що особистість, потрапляючи у ситуацію сповнену емоційними афектами потребує створення індивідуальної копінг-стратегії, розвитку навичок саморегуляції, та розвитку резильєнтності і стресостійкості. Обираючи метод оптимізації важливо враховувати мету оптимізації, психофізіологічний стан, індивідуальний підхід до оптимізації, зважати на поведінку особи, характеристику соціальних зв'язків, поєднання використовуваних методів. У ході дослідження психофізіологічного стану, за необхідності, може використовуватись психокорекція щодо його оптимізації, а також можуть використовуватись профілактичні техніки та психоедукація або просвіта. Щодо мети, то на меті оптимізації може стояти підтримка наявного стану або ж його корекція [211].

Також важливим є вплив індивідуальної оптимізації у сфері діяльності. Індивідуальні особливості є принципом, згідно з яким відбувається організація діяльності та робочої сфери: планування діяльності, вибір режиму праці, та відпочинку, а також харчування, сну, фізичних навантажень, релаксаційних технік. Усі ці оптимізаційні введення застосовують для ефективності діяльності за найменшу ціну, із найшвидшим відновленням ресурсів. Індивідуальна оптимізація є свого роду, адаптацією до об'єктивних завдань, що стоять перед особистістю, а також пристосуванням до умов середовища. Також у індивідуальну оптимізацію включають інтенсивність та протяжність у часі навантажень, персональний графік комбінування роботи й відпочинку, створення найкращих умов для відпочинку.

Фізіотерапевтичні методи, тілесна терапія та фізична культура – це дієві методи для поведінкової активації тіла, самопочуття, зміни діяльності, приведення у тонус м'язів тіла, дихання та покращення загального стану

організму в цілому. Також їх використовують для профілактики перевтоми та покращення психофізіологічного стану. До цих методів відносять: масаж, самомасаж, йогу, східні техніки, тай-цзи, цигун, зарядки, суглобову гімнастику, танці, тілесно орієнтовану терапію [216].

Регулярні фізичні навантаження, які включають різноманітні комплекси гімнастичних вправ та заняття різними видами спорту, сприяють збереженню здоров'я та покращенню загального психофізіологічного стану. Фізичні вправи виступають як регулятори, які покращують нейрогуморальну систему та сприяють функціонуванню життєвих процесів. Особливо важливим є це в умовах тривалої мисленнєвої діяльності.

Використання фізичної активності для оптимізації адаптаційних можливостей особистості розглядається у різних аспектах. Наприклад, перерва на фізичну активність під час робочого дня, а також заняття, спрямовані на тренування через тіло, психічних функцій, необхідних для успішного виконання роботи або для покращення стану.

Наступними виділяють методи психорегуляції. Вони також використовуються із завданням оптимізації психічного та фізичного стану, сприяючи максимально ефективній діяльності індивіда, використанню здобутих навичок, здійсненню когнітивної діяльності. Також психорегуляцію використовують для боротьби із несприятливим накопиченням стресу, для відпочинку та релаксації, з метою знищення надмірної нервової напруги, для підтримки оптимального рівня тривоги, відновлення ресурсів організму, профілактики професійного і емоційного вигорання, створення настрою, налаштування, підтримки вмотивованості.

Методи психорегуляції поділяються на гетерорегуляційні та методи саморегуляції. Гетерорегуляція є гіпносугестивною або навіюванням у стані бадьорості. Для застосування гіпносугестивних методів психологу необхідний певний метод, навчання та спеціалізація у цьому методі із підтвердженням даної компетенції [216].

Методами навчання у стані бадьорості є раціональне мислення, методи корисного мислення, свідомою робота із переконаннями, бесіди, бібліотерапія, відвідування лекцій, сократівський діалог, активне слухання, рефлексія, ідентифікація думок. Сприяють цьому процесу відкритість до нової інформації та готовність навчатись.

До саморегуляційних технік відносять невербальні методи: дихання, візуалізація, медитація, релаксація, та вербальні: свідомою робота із переконаннями, критичне мислення, рефлексія, ідентифікація думок, навчання та поєднання цих технік.

Для оптимізації адаптаційних можливостей важливо спостерігати за першою стадією адаптаційного синдрому – стадією тривоги, чи не є вона гіпертрофованою, що підвищувало б ціну адаптації, робило її непомірно високою, діяльність не ефективною і водночас, забирало б багато психічних ресурсів, спустошуючи психічні резерви. При цьому відзначаючи позитивний вплив помірного рівня тривоги, у тих випадках, коли вона сприяє адаптації.

Важливо не допускати третьої стадії адаптаційного синдрому – виснаження, сприяти ефективному проходженню другої стадії – резистентності, розвивати резильєнтність, та відслідковувати рівень наявних психічних ресурсів та резервів особистості.

У розвитку резильєнтності, як психологічної стійкості, важливі такі навички: вміння по-іншому сприймати ситуацію: мати корисні думки і добру перспективу, не мати некорисних думок, розвивати резильєнтні думки, здійснювати корисну поведінку та дії, відчувати сенс свого життя, цінності, мотивацію, важливі речі, бажання, спосіб життя та реакції на обставини, вміння турбуватись про себе, берегти ресурси, створювати настрій, відчувати вдячність, вміння будувати стосунки, виказувати підтримку, турботу, по відношенню до себе та інших, вміння відновлювати свій стан, можливість зустрічатись із стресом та проходити його без накопичення, вміння, за необхідності, створювати нові копінг стратегії, для подолання труднощів [226].

Таким чином, концепція адаптаційного синдрому та його перебіг, допомагають відслідковувати із якою ціною відбувається адаптація.

Ще один метод оптимізації адаптаційних можливостей особистості це ідентифікація дезадаптаційного стимулу, чи поведінки, після цього, мінімізація рівня впливу чи виключення дезадаптаційного стимулу із взаємодії. Для цього можуть використовуватись різні техніки: пошуку та ідентифікації думок, критичного мислення, концептуалізація, психоедукація, бесіда. Якщо таким дезадаптаційним стимулом є тривога, то здійснюється пошук джерела тривоги.

Дезадаптаційний фактор є внутрішнім або зовнішнім чинником, який перешкоджає адаптації організму до нових умов або викликає руйнівні наслідки для вже наявної адаптації. Такі фактори можуть включати різні стресори, такі як фізичні пошкодження, емоційний дискомфорт, харчові дефіцити, токсини, забруднення оточуючого середовища, соціальну відчуженість, конфлікти, негативні автоматичні думки, хибні переконання тощо. Негативний вплив дезадаптаційних стимулів, накопичуючись, може призвести до порушення фізіологічних, психічних, соціальних процесів.

Доброю стратегією оптимізації адаптаційних можливостей особистості є підвищення стійкості особистості різними засобами, за допомогою впливу на адаптаційний синдром, а саме на стрес, тривогу, напругу, втому, використовуючи техніки релаксації, реструктуризації, рефреймінгу. Також підсилення адаптаційно сприятливого для людини фактору, недопущення фази виснаження через відпочинок, релаксаційні техніки, рефлексію стану.

Тренінг оптимізації адаптаційних можливостей особистості

Проблема створення тренінгу оптимізації адаптаційних можливостей особистості полягає у щоденному зіткненні людей із життєвими викликами, необхідністю вирішувати нові життєві питання, шукати нові стратегії поведінки, нові рішення, яких не було до цих пір. Коронавірус, пізніше воєнний стан, нестабільність економіки, та багато інших питань та тем, які створюють відчуття лише відносної безпеки, почуття гострої невідомості та нестабільності. Тому, для

пристосування до таких нових умов оточуючого середовища необхідна хороша адаптивність та адаптаційні можливості, адаптаційний потенціал особистості.

Базою тренінгу є поєднання наукових психологічних технік, що сприятливо впливають на різні фактори та чинники, що впливають на різні етапи адаптації, та поєднуючись сукупно будуть створювати позитивний вплив на адаптаційні можливості особистості.

Очікуваним результатом є покращення показників, які використовують для оцінки рівня адаптації, опису адаптаційного синдрому та психічних ресурсів особистості, а саме: помірний рівень тривоги, самопочуття, активності та настрою.

Тренінг по сприянню оптимізації адаптаційних можливостей особистості ґрунтується на теорії загального адаптаційного синдрому та спостереженні проходження людиною стадій адаптаційного синдрому. У програмі проаналізовано пошук та вплив стресору на психічний стан людини а також зміну ставлення до стресору або можливе його усунення.

Під час тренінгу буде використовуватись бесіда, техніка мозкового штурму, обговорення у групі, психоедукація, техніки дихання, візуалізація, м'язова релаксація. Для психодіагностичного дослідження: опитувальник рівня ситуативної тривожності Спілбергера-Ханіна, тест диференційної самооцінки функціонального стану – опитувальник САН.

Створюючи тренінг по сприянню оптимізації адаптаційним можливостям особистості, важливо враховувати, спостерігати та вимірювати суб'єктивне почуття емоційного стану, бо воно є важливим для оцінки адаптивного потенціалу людини, психічних резервів. Спостереження емоційного стану дозволить індивіду не дійти до третьої стадії адаптаційного синдрому – до стадії виснаження психічних, емоційних ресурсів.

Припустимо, що рівень емоційного стану корелює із адаптивними можливостями людини таким чином, що рівень: енергійності, піднесеності, впевненості у собі, самопочуття, активності, хорошого настрою – сприяє зменшенню ціни адаптації та адаптації, а тривожність, втома, пригніченість,

безпорадність – сприяють виникненню схем дезадаптивної поведінки, збільшенню ціни адаптації, реакції уникнення через втому, та можливій девіантній поведінці у прогресії.

Тренінг адаптаційних можливостей особистості можна поділити на такі основні підпункти:

1. Діагностика, збір інформації;
2. Вплив, застосування технік: психоедукації, мозкового штурму, дихання, візуалізації, м'язової релаксації.

Мета тренінгу: сприяти оптимізації адаптаційних можливостей особистості, знизити рівень тривоги у студентів, сформуванню адаптивні копінг-стратегії, ресурсні активності, якісний період відновлення і відпочинку, навчити навичкам саморегуляції стану.

Завдання тренінгу: знайомство із методами саморегуляції, такими як психоедукація, техніки м'язової релаксації, візуалізація, дихання та інші.

Час, необхідний для проведення тренінгу: 2 години і 35 хвилин.

СТРУКТУРА ТРЕНІНГУ

Етап	Форми і методи роботи	Час, хв	Матеріали і обладнання
ЧАСТИНА 1 Пошук та визначення стресору			
Вступ	Пояснення психолога	5 хв	Ватман із написаними метою та завданням тренінгу
Психоедукація	Презентація теми тренінгу, пояснення психолога про стрес та стресори	10 хв	Ватман паперу
Принципи роботи на тренінгу	Мозковий штурм	6 хв	Аркуш паперу та ручка
Формування запиту на тренінг	Рефлексія	6 хв	Аркуш паперу та ручка
Знайомство із техніками	Техніка пошуку та ідентифікації думок	10 хв	Аркуш паперу та ручка
Знайомство із техніками	Техніка ведення психологічного щоденника	10 хв	Аркуш паперу та ручка

ЧАСТИНА 2 Зменшення сили впливу чи повне усунення виявленого стресору			
Підсилення вже відомих учасникам технік	Мозковий штурм на пошук варіантів роботи зі стресором	5 хв	Ватман паперу
Психоедукація	Пояснення психолога щодо психологічних технік	5 хв	Ватман паперу
ЧАСТИНА 3 Первинна психодіагностика			
Ознайомлення щодо роботи із психологічними опитувальниками	Пояснення психолога	5 хв	Бланк опитувальника, ручка, бланк із інструкцією заповнення
Психодіагностика функціонального стану	Тест диференціальної самооцінки функціонального стану – опитувальник САН	10 хв	Бланк опитувальника, ручка, бланк із інструкцією заповнення
Психодіагностика рівня ситуативної тривожності	Опитувальник рівня ситуативної тривожності Спілбергера-Ханіна.	10 хв	Бланк опитувальника, ручка, бланк із інструкцією заповнення
ЧАСТИНА 4 Підвищення стійкості особистості			
Невербальні техніки	Суглобова гімнастика	5 хв	Можливість зайняти зручне положення тіла
Невербальні техніки	М'язова релаксація	10 хв	Можливість зайняти зручне положення тіла
Невербальні техніки	Дихальні техніки	10 хв	Можливість зайняти зручне положення тіла
Невербальні техніки	Візуалізація	10 хв	Можливість зайняти зручне положення тіла
ЧАСТИНА 5 Підсилення адаптаційно сприятливих для людини факторів			
Психоедукація	Пошук сильних сторін особистості, техніка ритуалів - пошук того, на що людина має вплив, візія бажаного розвитку, планів, майбутнього, пошук ресурсів, часу, енергії, знань, цінностей, корисне мислення	5 хв	Ватман паперу

Корисна діяльність	Планування ресурсних активностей	5 хв	Ватман паперу
ЧАСТИНА 6 Вторинна психодіагностика			
Психодіагностика функціонального стану	Тест диференціальної самооцінки функціонального стану – опитувальник САН	15 хв	Бланк опитувальника, ручка, бланк із інструкцією заповнення
Психодіагностика рівня ситуативної тривожності	Опитувальник рівня ситуативної тривожності Спілбергера-Ханіна.	15 хв	Бланк опитувальника, ручка, бланк із інструкцією заповнення
ЧАСТИНА 7 Завершення тренінгу			
Завершення тренінгу	Формулювання висновків тренінгу	10 хв	Можливість зайняти зручне положення тіла

Для проведення тренінгу не обов'язково використовувати усі техніки із таблиці структури тренінгу, щоб не перевантажувати учасників, психолог може обрати ті техніки, що найкраще підходять конкретній групі учасників, у залежності від запиту групи, віку, обладнання, умов проведення та інших факторів. Приклад такого тренінгу приводимо нижче.

ЧАСТИНА 1 Пошук та визначення стресору

Час проведення: 25 хв

Мета: Ознайомити учасників з метою та завданням тренінгу.

Хід проведення: Психолог розповідає мету, завдання та структуру тренінгу. Презентує поняття адаптивності, стресу, стресору, необхідність визначення стресору з метою впливу на нього та підсилення факторів, що сприяють адаптації, повідомлення про очікувані результати тренінгу, техніка мозкового штурму, та рефлексія.

Короткий зміст доповіді психолога: Розповісти як часто люди зустрічаються із стресом, у яких ситуаціях, про важливість навичок релаксації та якісного відпочинку і відновлення ресурсів, про структуру тренінгу.

Розповісти про зв'язок між тілесними відчуттями та емоційним станом, що відбувається із тілом під час певних емоційних реакцій.

ЧАСТИНА 2 Зменшення сили впливу чи повне усунення виявленого стресору

Час проведення: 25 хв

Мета: підготувати учасників до практичної частини тренінгу, ознайомлюючи їх із психологічними техніками та тим, як вони працюють, у ході техніки мозкового штурму налагодити контакт із учасниками тренінгу, перевести їх у активну позицію учасників, залучити до діалогу.

Хід проведення: пояснення психолога щодо психологічних технік, мозковий штурм на пошук варіантів роботи зі стресором.

Короткий зміст доповіді психолога: пояснення психолога про те, чому існують виявлені у попередній частині тренінгу, тілесні реакції на стрес, яку важливу роль вони відіграють, відігравали історично, та про те, що самі по собі не несуть шкоди, а покликані мобілізувати ресурси та захищати організм. Пояснити взаємозв'язок технік релаксації, тілесних відчуттів та емоційних реакцій. Мозковий штурм, щодо тілесних реакцій на стрес.

ЧАСТИНА 3 Первинна психодіагностика

Час проведення: 25 хв

Мета: визначити рівень ситуативної тривожності учасників та рівень стану, активності, настрою до проведення тренінгової програми.

Хід проведення: пояснення психолога щодо роботи із психологічними опитувальниками.

Короткий зміст доповіді психолога: презентація про те, що являє собою методика опитувальників, що саме опитувальники вимірюють, та власне інструкція щодо заповнення бланків.

ЧАСТИНА 4 Підвищення стійкості особистості

Час проведення: 35 хв

Мета: ознайомити учасників тренінгу із психологічними техніками оптимізації стану та саморегуляції у теорії та практиці.

Хід проведення: пояснення психолога про теоретичний зміст технік та їх практичне використання.

Короткий зміст доповіді психолога: пояснення користі руху у житті, спорту, руханок, зарядок, суглобової гімнастики, приклад застосування такої на практиці. Підвищення стійкості особистості у наслідок використання м'язової релаксації, та її впливу на організм. Практика м'язової релаксації. Доповідь про вплив різних дихальних технік на організм та загальний стан. Практичне засвоєння. Вплив уяви на емоційний стан. Техніка візуалізації безпечного місця.

ЧАСТИНА 5 Підсилення адаптаційно сприятливих для людини факторів

Час проведення: 10 хв

Мета: розповісти учасникам тренінгу про підсилення адаптаційно сприятливих для людини факторів та запланувати на практиці здійснити дії.

Хід проведення: лекційна частина та планування

Короткий зміст доповіді психолога: розповісти учасникам про сильні сторони особистості, про техніку психологічних ритуалів, здійснити візію бажаного розвитку, майбутнього, здійснити пошук ресурсів, розмова про цінності, корисне мислення, що впливають на резильєнтність. Планування ресурсних активностей.

ЧАСТИНА 6 Вторинна психодіагностика

Час проведення: 25 хв

Мета: визначити рівень ситуативної тривожності учасників та рівень стану, активності, настрою, після проведення тренінгової програми.

Хід проведення: пояснення психолога щодо роботи із психологічними опитувальниками.

Короткий зміст доповіді психолога: презентація про те, що являє собою методика опитувальників, що саме опитувальники вимірюють, та власне інструкція щодо заповнення бланків.

ЧАСТИНА 7 Завершення тренінгу

Час проведення: 10 хв

Мета: повідомити учасників про завершення тренінгу

Хід проведення: діалог психолога та учасників

Короткий зміст доповіді психолога: підведення підсумку, висновків, рефлексія досвіду: спитати у групи, що найбільше запам'яталось та було найцікавішим, що нового вони дізнались на тренінгу.

Оскільки тривалість тренінгу 2 години та 35 хвилин, то під час проведення можливі перерви на відпочинок учасників.

Діагностика ефективності цієї програми

Під час проведення програми тренінгу по сприянню адаптаційним можливостям особистості було проведено первинну та вторинну психодіагностику групи учасників тренінгу, ознайомлення учасників із проблемою стресу та тривоги, навчання навичкам саморегуляції стану за допомогою технік м'язової релаксації, технік роботи з уявою та контрольованого дихання. Учасники тренінгу ознайомились із теоретичною програмою тренінгу та відпрацювали техніки практично.

Мета дослідження: оцінити результати впливу релаксаційних технік на рівень ситуативної (реактивної) тривожності особистості та на її самопочуття, активність і настрій.

Отже, після проведення означеного тренінгу спостерігається тенденція до зниження рівня тривожності досліджуваних, тобто можна припустити, що дана програма сприяє зниженню рівня ситуативної тривожності .

Щодо показників самопочуття, активності та настрою також спостерігаються позитивні зміни. Так, після проведення тренінгу спостерігається тенденція до зросту показників самопочуття від середнього до високого, у той час як низький залишився на початковому рівні. Низький рівень активності залишився на початковому рівні, у той час як середній зменшився, показники високого рівня активності зросли. Показники низького рівня настрою не були виявлені, показники середнього рівня настрою зменшились, а показники високого рівня настрою зросли.

Підводячи підсумок у загальному по всіх трьох показниках, спостерігається тенденція до зросту показників від середнього до високого, у той час як низький залишається на початковому рівні, або ж не виявлений.

Можна зробити припущення, що цей тренінг сприяє покращенню показників стану: самопочуття, активності та настрою.

Таким чином, контрольоване дихання, спокійне дихання, яке застосовують свідомо може сприяти покращенню показників самопочуття, активності, настрою може сприяти зниженню тривожності, також для покращення цих показників використовувались техніки роботи з уявою, та м'язова прогресивна релаксація.

Важливо застосовувати техніки у теплій дружній атмосфері, налагодивши контакт, домовившись про доброзичливе та добре ставлення зі щирою повагою щодо кожного учасника групи. Рекомендовано вмикати розслаблюючу фонову музику. А також проводити подальше відстеження рівня функціонального стану особистості.

Отримані результати досліджень можуть бути використані практичними психологами під час психологічної просвіти та проведення заходів щодо сприяння адаптаційним можливостям особистості.

3.2 Мотиваційні чинники ефективності діяльності державних службовців в умовах реформування публічного управління

Мотивація праці посідає важливе місце у системі управління персоналом державної служби, оскільки визначає рівень зацікавленості працівників у досягненні результатів професійної діяльності та ефективності функціонування органів публічної влади. У науковій літературі мотивація розглядається як складний соціально-психологічний процес, що поєднує внутрішні потреби особистості, її інтереси, цінності та зовнішні стимули, які формують спрямованість трудової поведінки. У сфері державного управління мотиваційні механізми мають особливе значення, оскільки діяльність державних службовців пов'язана з виконанням суспільно важливих функцій та реалізацією державної політики. Ефективна система мотивації сприяє підвищенню професійної відповідальності працівників, розвитку їх управлінських компетентностей і формуванню позитивного ставлення до виконання службових обов'язків [233].

У сучасних дослідженнях управління персоналом мотивація трактується як процес спонукання працівників до активної діяльності, спрямованої на досягнення організаційних цілей. Вона виступає важливим елементом системи управління людськими ресурсами, оскільки забезпечує узгодження інтересів працівників із завданнями державної установи. Науковці підкреслюють, що рівень мотивації безпосередньо впливає на продуктивність праці, дисципліну, якість виконання службових функцій та готовність державних службовців до професійного розвитку. В. Д. Бондар зазначає, що ефективність діяльності державних органів значною мірою залежить від того, наскільки система стимулювання праці враховує потреби працівників і створює умови для реалізації їх професійного потенціалу [234].

Мотивація праці у системі державної служби має комплексний характер і формується під впливом різних факторів, серед яких важливе місце посідають соціальні, економічні та психологічні чинники. Соціальний аспект мотивації пов'язаний із прагненням працівників до суспільного визнання та професійної

самореалізації, економічний — із матеріальним забезпеченням та стабільністю трудових відносин, тоді як психологічний аспект відображає внутрішні потреби особистості, її прагнення до досягнення успіху та професійного зростання. Дослідження свідчать, що ефективна мотиваційна система повинна враховувати взаємодію зазначених факторів, оскільки лише комплексний підхід дозволяє забезпечити стійку зацікавленість державних службовців у результатах їх діяльності [235].

У контексті функціонування державної служби мотивація виступає важливим інструментом підвищення ефективності управлінської діяльності та формування стабільного кадрового потенціалу органів влади. Наявність дієвих мотиваційних механізмів сприяє розвитку професійної ініціативи працівників, стимулює їх до підвищення кваліфікації та створює передумови для покращення якості управлінських рішень. Розуміння сутності мотивації праці та її ролі у системі управління персоналом державної служби дозволяє сформуванню наукового підґрунтя для подальшого дослідження мотиваційних чинників ефективності діяльності державних службовців.

Розкриття сутності мотивації праці дозволяє сформуванню теоретичне підґрунтя для подальшого аналізу факторів, що впливають на професійну активність державних службовців. У цьому контексті доцільно розглянути основні наукові підходи до дослідження мотивації професійної діяльності працівників публічного сектору. Дослідження мотивації професійної діяльності державних службовців базується на різних наукових підходах, що сформувалися у межах психології праці, менеджменту персоналу та теорії державного управління. У наукових працях мотивація розглядається як багатогранне явище, яке поєднує внутрішні психологічні процеси особистості та зовнішні стимули, що впливають на поведінку працівника у професійному середовищі. У сфері публічної служби проблема мотивації набуває особливого значення, оскільки діяльність державних службовців пов'язана з виконанням суспільно важливих функцій, що потребує високого рівня відповідальності, професійної компетентності та орієнтації на суспільні інтереси.

Одним із поширених підходів до дослідження мотивації є управлінський підхід, відповідно до якого мотивація розглядається як інструмент управління персоналом, спрямований на формування зацікавленості працівників у досягненні цілей організації. У цьому контексті мотивація виступає важливою складовою системи управління людськими ресурсами, що забезпечує узгодження інтересів працівників із стратегічними завданнями державної установи. Дослідники наголошують, що ефективність функціонування органів державної влади значною мірою залежить від здатності керівництва формувати мотиваційне середовище, яке стимулює працівників до підвищення результативності професійної діяльності.

Психологічний підхід до дослідження мотивації акцентує увагу на внутрішніх потребах, ціннісних орієнтаціях та індивідуальних установках особистості, які визначають характер її трудової поведінки. У межах цього підходу мотивація розглядається як процес формування внутрішнього прагнення до досягнення певних результатів діяльності. Особливого значення набувають фактори самореалізації, професійного розвитку та морального задоволення від виконання службових обов'язків. У сфері державної служби такі фактори мають вагомe значення, оскільки вони сприяють формуванню внутрішньої мотивації працівників та підвищують рівень їх професійної відповідальності [236].

Соціально-інституційний підхід розглядає мотивацію як результат взаємодії працівника з організаційним середовищем, у межах якого формується система професійних норм, цінностей і стандартів поведінки. Важливу роль у цьому процесі відіграють етичні принципи публічної служби, що визначають характер взаємодії державних службовців із суспільством та сприяють формуванню відповідального ставлення до виконання службових обов'язків. У цьому контексті підкреслюється значення моральних засад публічної служби, які формують професійну культуру державних службовців і виступають важливим фактором їх мотивації до ефективної діяльності [237].

Різноманітність наукових підходів до дослідження мотивації свідчить про складний характер цього явища та необхідність його комплексного аналізу.

Поєднання управлінського, психологічного та соціального підходів дозволяє більш повно розкрити механізми формування мотивації державних службовців і визначити фактори, що впливають на результативність їх професійної діяльності. Комплексне розуміння мотиваційних процесів створює підґрунтя для формування ефективної системи управління персоналом у сфері державної служби та підвищення якості функціонування публічних інституцій.

Розгляд основних наукових підходів до дослідження мотивації дозволяє окреслити загальні теоретичні засади формування трудової активності працівників публічного сектору. Подальший аналіз потребує детальнішого вивчення психологічних механізмів, що визначають формування мотиваційної поведінки державних службовців у професійній діяльності. Формування мотиваційної поведінки працівників публічного сектору зумовлюється дією складних психологічних механізмів, що визначають спрямованість професійної активності та характер трудової поведінки державних службовців. У процесі виконання службових обов'язків працівник постійно взаємодіє із зовнішнім організаційним середовищем, оцінює умови праці, можливості професійного розвитку та рівень задоволення власних потреб. Саме через такі оцінні процеси формуються внутрішні стимули до діяльності, які впливають на рівень ініціативності, відповідальності та зацікавленості у досягненні професійних результатів. Дослідження свідчать, що ефективність діяльності державних службовців значною мірою залежить від того, наскільки мотиваційні механізми відповідають психологічним потребам працівників та створюють умови для реалізації їх професійного потенціалу.

Одним із важливих психологічних механізмів мотивації є формування професійних потреб, які визначають прагнення працівника до виконання службових завдань та досягнення певних результатів діяльності. У системі державної служби такі потреби пов'язані з прагненням до суспільного визнання, стабільності трудових відносин, професійного розвитку та можливості впливати на управлінські процеси. Внутрішня зацікавленість у виконанні професійних обов'язків формується під впливом особистісних цінностей працівника та

організаційної культури державної установи, яка визначає стандарти поведінки та характер взаємодії у професійному середовищі.

Важливу роль у формуванні мотиваційної поведінки відіграє також механізм професійної самооцінки, що пов'язаний із оцінюванням працівником власних можливостей, результатів діяльності та перспектив професійного розвитку. Позитивна самооцінка сприяє підвищенню рівня впевненості у власних професійних здібностях та стимулює працівника до досягнення більш високих результатів праці. У сфері державної служби такий механізм має особливе значення, оскільки він формує відповідальне ставлення до виконання службових обов'язків та сприяє розвитку професійної ініціативи [235].

Психологічні аспекти мотивації також тісно пов'язані з моральними цінностями та етичними нормами, що визначають поведінку державних службовців у професійному середовищі. Н. Г. Сорокіна підкреслює, що система публічної служби повинна ґрунтуватися на поєднанні професійної компетентності, відповідальності та дотримання етичних принципів управлінської діяльності, які формують мотивацію до сумлінного виконання службових обов'язків. Дотримання таких принципів сприяє зміцненню професійної культури державних службовців та формує позитивне ставлення до виконання суспільно важливих функцій.

Психологічні механізми мотивації проявляються у взаємодії внутрішніх потреб особистості з умовами організаційного середовища державної служби. У результаті цієї взаємодії формується стійка система професійних установок, що визначає характер трудової поведінки державних службовців та впливає на ефективність їх діяльності у системі публічного управління.

Аналіз психологічних механізмів мотиваційної поведінки дозволяє зрозуміти внутрішні фактори, що впливають на професійну активність працівників публічного сектору. Подальший розгляд проблеми потребує визначення специфічних особливостей мотивації праці у сфері державної служби порівняно з іншими секторами економіки. Мотивація праці у сфері державної служби має низку специфічних особливостей, що відрізняють її від

мотиваційних механізмів, характерних для приватного сектору економіки. Ці відмінності зумовлені насамперед характером функцій, які виконують державні службовці, а також особливостями організації управлінської діяльності у публічному секторі. Державна служба спрямована на реалізацію суспільних інтересів, забезпечення стабільності функціонування державних інституцій та виконання завдань державної політики. У зв'язку з цим мотиваційні механізми у цій сфері формуються під впливом не лише економічних стимулів, але й соціальних та моральних факторів, що визначають професійну поведінку працівників.

У приватному секторі основним фактором мотивації традиційно виступає економічна зацікавленість працівників у результатах діяльності підприємства. Рівень заробітної плати, система преміювання та інші матеріальні стимули безпосередньо пов'язані з результатами діяльності організації та ефективністю праці окремих працівників. У системі державної служби така залежність має більш опосередкований характер, оскільки діяльність державних службовців спрямована на виконання управлінських функцій, результативність яких не завжди може бути виміряна у фінансових показниках. В. Д. Бондар зазначає, що особливість мотивації у сфері державного управління полягає у поєднанні матеріальних і соціальних стимулів, які забезпечують зацікавленість працівників у виконанні своїх службових обов'язків.

Важливою характеристикою мотивації у державній службі є також високий рівень регламентованості професійної діяльності. Робота державних службовців здійснюється у межах чітко визначених нормативно-правових процедур, що встановлюють правила виконання службових обов'язків, порядок прийняття управлінських рішень та відповідальність за результати діяльності. Така регламентованість обмежує можливості використання деяких мотиваційних інструментів, характерних для приватного сектору, зокрема гнучких систем винагороди або індивідуальних форм матеріального стимулювання [238].

Ще однією важливою особливістю мотивації державних службовців є значна роль суспільного визнання та професійної репутації. Діяльність

працівників публічного сектору пов'язана з реалізацією державної політики та взаємодією з громадянами, що формує підвищені вимоги до професійної етики, відповідальності та дотримання принципів публічної служби. У цьому контексті моральні стимули, такі як авторитет у професійному середовищі, можливість кар'єрного зростання та участь у вирішенні важливих управлінських завдань, відіграють суттєву роль у формуванні мотивації працівників державної служби.

Зазначені особливості свідчать про те, що система мотивації у державній службі повинна враховувати специфіку публічного управління та поєднувати різні види стимулів, спрямованих на формування професійної зацікавленості працівників. Ефективне поєднання матеріальних, соціальних та моральних факторів мотивації створює передумови для підвищення результативності діяльності державних службовців і зміцнення кадрового потенціалу системи публічного управління.

Визначення специфічних особливостей мотивації праці у сфері державної служби створює підґрунтя для більш детального аналізу окремих чинників, що впливають на професійну діяльність працівників публічного сектору. У цьому контексті особливої уваги потребує дослідження матеріальних факторів мотивації та їх впливу на результативність діяльності державних службовців. Матеріальні чинники мотивації займають важливе місце у системі стимулювання професійної діяльності державних службовців, оскільки безпосередньо пов'язані із забезпеченням належного рівня матеріального добробуту працівників та стабільності їх трудових відносин. Економічна складова мотивації формує основу зацікавленості працівників у виконанні службових обов'язків і виступає одним із ключових інструментів управління трудовою поведінкою персоналу державних установ. У сучасних умовах реформування державної служби питання матеріального стимулювання набуває особливої актуальності, оскільки рівень оплати праці та система фінансових заохочень значною мірою впливають на ефективність функціонування органів публічної влади.

Матеріальні стимули включають комплекс економічних механізмів, спрямованих на формування зацікавленості працівників у досягненні високих

результатів професійної діяльності. До них належать посадові оклади, премії, надбавки, доплати за виконання додаткових обов'язків, а також інші форми матеріального заохочення. У системі державної служби такі стимули виконують функцію компенсації витрат праці та водночас виступають важливим фактором підвищення продуктивності діяльності. Дослідники підкреслюють, що рівень матеріального забезпечення працівників безпосередньо впливає на їх професійну активність, рівень відповідальності та готовність до виконання складних управлінських завдань.

В. Д. Бондар звертає увагу на значення матеріального фактору у формуванні трудової мотивації працівників державного сектору [234]. За його словами, «матеріальне стимулювання є одним із найважливіших інструментів підвищення ефективності діяльності державних службовців, оскільки воно створює реальну зацікавленість працівників у досягненні результатів праці». Такий підхід підкреслює роль економічних стимулів у формуванні відповідального ставлення до виконання службових обов'язків та сприяє підвищенню результативності діяльності органів державної влади.

Система матеріального стимулювання державних службовців в Україні формується на основі нормативно визначених принципів організації оплати праці, що передбачають диференціацію винагороди залежно від складності виконуваних функцій, рівня відповідальності та професійної компетентності працівників. Регулювання цих питань здійснюється на рівні державної політики у сфері оплати праці, що визначає структуру посадових окладів, порядок нарахування надбавок та інші механізми матеріального стимулювання. Така система спрямована на забезпечення справедливого розподілу фінансових ресурсів та створення умов для підвищення ефективності діяльності державних службовців.

Ефективність матеріальної мотивації залежить від прозорості механізмів нарахування винагороди та відповідності рівня матеріального стимулювання реальним результатам діяльності працівників. Наявність зрозумілої та стабільної системи матеріального заохочення сприяє формуванню довіри працівників до

управлінських рішень, стимулює їх до підвищення професійної кваліфікації та створює передумови для зміцнення кадрового потенціалу державної служби.

Розгляд матеріальних чинників мотивації дозволяє визначити економічні механізми стимулювання професійної діяльності державних службовців. Водночас ефективність мотиваційної системи у публічному секторі значною мірою залежить від поєднання матеріальних стимулів із нематеріальними факторами, що формують внутрішню зацікавленість працівників у результатах діяльності. Нематеріальні стимули відіграють важливу роль у формуванні мотивації державних службовців, оскільки вони пов'язані із задоволенням соціальних, професійних та психологічних потреб особистості. У системі публічного управління ефективність діяльності працівників значною мірою залежить не лише від матеріального забезпечення, а й від наявності умов для професійної самореалізації, розвитку компетентностей та отримання морального визнання результатів праці. Нематеріальна мотивація сприяє формуванню внутрішньої зацікавленості у виконанні службових обов'язків і стимулює працівників до підвищення рівня відповідальності за результати власної діяльності.

Серед основних нематеріальних чинників мотивації важливе місце посідає організаційна культура державної служби, яка визначає систему професійних цінностей, норм поведінки та взаємовідносин у колективі. Сприятливий соціально-психологічний клімат у професійному середовищі сприяє формуванню позитивного ставлення працівників до виконання службових завдань і підвищує рівень їх професійної активності. У цьому контексті важливим фактором виступає підтримка керівництва, можливість участі у прийнятті управлінських рішень та визнання професійних досягнень працівників. Такі стимули сприяють підвищенню рівня задоволеності працею та формують стійку мотивацію до ефективної діяльності у системі публічного управління [236].

Особливого значення у системі нематеріальної мотивації набуває професійне визнання, яке проявляється у позитивній оцінці результатів

діяльності державного службовця з боку керівництва та колег. Наявність можливостей для кар'єрного зростання, участі у професійних програмах розвитку та підвищення кваліфікації створює додаткові стимули для активної професійної діяльності. Визнання досягнень працівників сприяє зміцненню їх професійної самооцінки та підвищує рівень зацікавленості у досягненні високих результатів праці.

Важливим компонентом нематеріальної мотивації державних службовців виступає дотримання морально-етичних принципів публічної служби. У наукових дослідженнях підкреслюється, що професійна діяльність у сфері державного управління повинна ґрунтуватися на принципах відповідальності, чесності та орієнтації на суспільні інтереси. Н. Г. Сорокіна зазначає, що морально-етичні засади державної служби формують професійну культуру працівників та сприяють розвитку їх мотивації до сумлінного виконання службових обов'язків. Дотримання таких принципів створює умови для формування довіри громадян до державних інституцій та підвищує престиж професії державного службовця.

Розвиток нематеріальних стимулів у системі державної служби сприяє формуванню комплексної мотиваційної системи, що поєднує соціальні, психологічні та професійні фактори. Наявність можливостей для самореалізації, професійного розвитку та морального визнання результатів діяльності створює передумови для підвищення ефективності роботи державних службовців і зміцнення кадрового потенціалу органів публічної влади.

Аналіз нематеріальних стимулів дозволяє визначити соціальні та психологічні фактори, що впливають на формування внутрішньої мотивації державних службовців. Подальший розгляд проблеми потребує дослідження ролі професійного розвитку та підвищення кваліфікації як важливих умов зміцнення мотиваційної основи професійної діяльності у сфері державної служби.

Професійний розвиток і підвищення кваліфікації відіграють важливу роль у формуванні мотивації державних службовців, оскільки створюють умови для

реалізації їх професійного потенціалу та сприяють підвищенню результативності діяльності у системі публічного управління. У сучасних умовах трансформації державної служби постійне оновлення знань і розвиток професійних компетентностей стають необхідною передумовою ефективного виконання управлінських функцій. Можливість професійного зростання виступає вагомим стимулом трудової активності працівників і формує зацікавленість у підвищенні якості виконання службових обов'язків.

У системі державної служби професійний розвиток розглядається як безперервний процес удосконалення знань, навичок та управлінських компетентностей працівників. Підвищення кваліфікації дозволяє державним службовцям адаптуватися до змін у сфері публічного управління, освоювати нові методи управлінської діяльності та підвищувати ефективність виконання професійних завдань. У наукових дослідженнях підкреслюється, що можливість навчання та професійного вдосконалення формує у працівників відчуття професійної значущості та стимулює їх до більш активної участі у діяльності державних установ [233].

Важливим елементом мотивації виступає також перспектива кар'єрного зростання, яка пов'язана з можливістю зайняття більш відповідальних посад та розширенням професійних повноважень. Наявність чітко визначеної системи професійного просування сприяє формуванню довгострокової зацікавленості працівників у результатах діяльності та стимулює їх до підвищення рівня професійної компетентності. Дослідники зазначають, що ефективна система кар'єрного розвитку державних службовців дозволяє не лише підвищити мотивацію працівників, але й сприяє формуванню стабільного кадрового потенціалу органів державної влади [235].

Професійний розвиток державних службовців тісно пов'язаний із формуванням культури безперервного навчання, що передбачає регулярне оновлення знань і вдосконалення управлінських навичок. У сучасних умовах особливого значення набувають програми підвищення кваліфікації, участь у професійних тренінгах, стажуваннях та інших формах професійного навчання.

Такі заходи сприяють формуванню сучасного управлінського мислення, підвищують здатність державних службовців до прийняття ефективних управлінських рішень та стимулюють їх до подальшого професійного зростання.

Розвиток системи професійного навчання та підвищення кваліфікації створює передумови для формування високого рівня мотивації працівників державної служби. Наявність можливостей для професійного вдосконалення сприяє зміцненню їх професійної ідентичності, підвищує рівень задоволеності працею та формує прагнення до досягнення більш високих результатів управлінської діяльності.

Розвиток професійних компетентностей і можливості підвищення кваліфікації створюють важливі передумови для зміцнення мотивації державних службовців та підвищення результативності їх діяльності. У цьому контексті особливої уваги потребує аналіз ролі самоменеджменту як інструменту підвищення ефективності професійної діяльності працівників публічного сектору. Самоменеджмент розглядається як важливий чинник підвищення ефективності професійної діяльності державних службовців, оскільки він забезпечує здатність працівника раціонально організовувати власну діяльність, ефективно використовувати робочий час та досягати поставлених професійних цілей. У сфері публічного управління самоменеджмент пов'язаний із формуванням особистої відповідальності працівника за результати своєї діяльності, розвитком навичок планування, самоконтролю та оцінювання власної ефективності. Наявність таких компетентностей сприяє підвищенню результативності управлінської діяльності та формує внутрішню мотивацію до професійного розвитку [236].

У наукових дослідженнях самоменеджмент визначається як система методів і прийомів організації особистої діяльності, що спрямована на досягнення максимальної ефективності у виконанні професійних завдань. У межах державної служби цей підхід набуває особливого значення, оскільки діяльність державних службовців характеризується високим рівнем відповідальності, необхідністю прийняття управлінських рішень та взаємодією з різними

суб'єктами управління. Розвинені навички самоменеджменту дозволяють працівникам краще планувати робочий процес, оптимізувати виконання службових функцій та підвищувати продуктивність професійної діяльності.

Важливим аспектом самоменеджменту є формування здатності до саморегуляції, що передбачає контроль над власною поведінкою, управління емоційним станом та підтримання високого рівня працездатності. У процесі професійної діяльності державні службовці стикаються з необхідністю вирішення складних управлінських завдань, що потребує високого рівня концентрації, відповідальності та психологічної стійкості. Розвиток навичок самоконтролю і самодисципліни сприяє підвищенню ефективності діяльності та формує стійку мотивацію до досягнення професійних результатів.

Значення самоменеджменту у професійній діяльності державних службовців також пов'язане з формуванням культури особистої відповідальності та орієнтації на результат. Працівник, який здатний самостійно організовувати власну діяльність і раціонально розподіляти робочий час, демонструє вищий рівень професійної ефективності та більш активно залучається до процесу реалізації управлінських рішень. Саме тому розвиток навичок самоменеджменту розглядається як важливий елемент підвищення результативності діяльності працівників публічного сектору.

Формування навичок самоменеджменту сприяє зміцненню внутрішньої мотивації державних службовців, оскільки дозволяє їм усвідомлювати власну роль у досягненні цілей організації та підвищувати ефективність виконання професійних обов'язків. Застосування принципів самоменеджменту у системі державної служби створює передумови для розвитку професійної ініціативи, підвищення рівня дисципліни та формування відповідального ставлення до результатів управлінської діяльності.

Розгляд ролі самоменеджменту дозволяє визначити індивідуальні механізми підвищення ефективності професійної діяльності державних службовців. Водночас реалізація мотиваційних інструментів у системі державної служби значною мірою визначається чинною нормативно-правовою базою, що

регламентує умови оплати праці та стимулювання професійної діяльності. Нормативно-правове забезпечення мотивації діяльності державних службовців виступає важливим елементом функціонування системи публічного управління, оскільки саме правові механізми визначають порядок організації оплати праці, систему стимулювання та основні принципи професійної діяльності працівників державної служби. У сучасних умовах реформування державного управління в Україні особливе значення набуває формування прозорої та ефективної системи правового регулювання, що сприяє підвищенню результативності діяльності державних службовців та забезпечує належний рівень їх соціального захисту. Наявність чітко визначених нормативних механізмів стимулювання праці створює передумови для формування стабільної мотиваційної системи у сфері публічної служби [239].

Правове регулювання системи мотивації державних службовців охоплює комплекс нормативних актів, які визначають принципи організації оплати праці, порядок формування посадових окладів, надбавок, премій та інших форм матеріального стимулювання. У системі державного управління такі механізми спрямовані на забезпечення справедливого розподілу матеріальних ресурсів, підвищення професійної відповідальності працівників та створення умов для ефективного виконання службових обов'язків. Відповідні нормативні акти встановлюють критерії диференціації винагороди залежно від складності виконуваних функцій, рівня управлінської відповідальності та професійної компетентності державних службовців [238].

Система правового регулювання оплати праці державних службовців також спрямована на формування прозорих механізмів стимулювання професійної діяльності. Наявність чітко визначених правил нарахування винагороди сприяє підвищенню довіри працівників до управлінських рішень та забезпечує передбачуваність умов трудової діяльності. У наукових дослідженнях підкреслюється, що ефективність мотиваційної системи у державній службі значною мірою залежить від відповідності нормативних механізмів реальним

умовам професійної діяльності працівників та їх очікуванням щодо справедливості винагороди [233].

Важливим аспектом нормативного забезпечення мотивації є також регламентація професійної діяльності державних службовців, що визначає їх права, обов'язки та відповідальність за результати роботи. Чітке визначення посадових повноважень і процедур прийняття управлінських рішень сприяє підвищенню рівня організованості управлінської діяльності та формує умови для ефективного виконання службових функцій. Такий підхід забезпечує стабільність функціонування системи державної служби та створює передумови для підвищення результативності діяльності органів публічної влади.

Наявність комплексної нормативно-правової бази, що регулює систему мотивації державних службовців, сприяє формуванню ефективного механізму управління персоналом у сфері публічного управління. Вона забезпечує узгодження інтересів держави та працівників публічного сектору, сприяє підвищенню професійної відповідальності державних службовців та створює умови для розвитку їх кадрового потенціалу.

Аналіз нормативно-правового забезпечення дозволяє визначити інституційні механізми регулювання системи мотивації та стимулювання праці державних службовців. Водночас ефективність цих механізмів значною мірою залежить від здатності системи державної служби адаптуватися до сучасних викликів, що зумовлює необхідність розгляду існуючих проблем і визначення напрямів удосконалення мотиваційного механізму. У сучасних умовах розвитку системи публічного управління проблема ефективності мотиваційного механізму державної служби набуває особливої актуальності. Незважаючи на поступове вдосконалення нормативно-правового регулювання та модернізацію системи управління персоналом, у практиці функціонування державних органів зберігається ряд проблем, що негативно впливають на рівень мотивації державних службовців. Однією з таких проблем є недостатня відповідність між рівнем професійної відповідальності працівників та системою їх матеріального і нематеріального стимулювання. У результаті цього частина працівників не

завжди відчуває належну зацікавленість у підвищенні результативності власної діяльності, що може знижувати ефективність функціонування органів державної влади [239].

У наукових дослідженнях підкреслюється, що ефективність мотиваційної системи значною мірою залежить від збалансованого поєднання різних стимулів, які враховують як економічні, так і соціально-психологічні потреби працівників. В. Д. Бондар зазначає, що «матеріальний чинник мотивації виступає важливим засобом підвищення ефективності діяльності державних службовців, оскільки він безпосередньо впливає на рівень їх зацікавленості у виконанні службових обов'язків» [234]. Водночас дослідники наголошують, що використання виключно матеріальних стимулів не забезпечує стійкої мотивації працівників, оскільки професійна діяльність у сфері публічного управління значною мірою пов'язана з реалізацією суспільних інтересів та виконанням соціально значущих функцій.

Серед важливих напрямів удосконалення мотиваційної системи державної служби виділяється розвиток механізмів професійного зростання та формування сучасної організаційної культури. Підвищення кваліфікації, участь у професійних освітніх програмах і можливість кар'єрного просування створюють додаткові стимули для підвищення професійної активності державних службовців. Такі фактори сприяють формуванню внутрішньої мотивації працівників та підвищують їх зацікавленість у досягненні високих результатів професійної діяльності.

Важливим напрямом удосконалення мотиваційного механізму виступає також розвиток етичних стандартів державної служби та формування високого рівня професійної культури працівників публічного сектору. Н. Г. Сорокіна підкреслює, що дотримання морально-етичних принципів публічної служби сприяє підвищенню рівня відповідальності державних службовців та формує позитивне ставлення до виконання суспільно важливих функцій [237]. Формування таких принципів створює умови для підвищення довіри громадян до державних інституцій і зміцнює престиж державної служби.

Подальший розвиток системи мотивації державних службовців повинен ґрунтуватися на комплексному поєднанні економічних, соціальних та психологічних стимулів, що забезпечують формування стійкої зацікавленості працівників у результатах професійної діяльності. Удосконалення мотиваційних механізмів дозволяє підвищити ефективність функціонування органів публічного управління та сприяє формуванню стабільного кадрового потенціалу державної служби.

SECTION 4. PUBLIC HEALTH

DOI: 10.46299/ISG.2026.MONO.MED.1.4.1

4.1 Вивчення питань щодо надання домедичної допомоги в Україні

Забезпечення особистої безпеки та збереження свого здоров'я – одна з найважливіших сторін практичних інтересів людини, особливо в умовах сьогодення. У житті вистачає непередбачуваних ситуацій, коли життя від смерті відділяють хвилини або секунди. І навіть якщо не брати до уваги військові дії, у мирному житті існує багато небезпек, пов'язаних з надзвичайними ситуаціями, дорожньо-транспортними пригодами, виробничими й побутовими травмами різної складності, електрикою або хімічними речовинами тощо.

Уміння надавати домедичну допомогу напряду пов'язано з поняттям життязберігаючої компетентності. Для того, щоб організувати безпечне шкільне середовище, вчителі та викладачі мають володіти певними навичками. Одна з них – навичка домедичної допомоги [251]. Навички надання домедичної допомоги є критично важливими не лише для медичних працівників, але й для широкого загалу. Раннє навчання школярів та студентів цим навичкам сприяє формуванню відповідального та обізнаного суспільства, здатного ефективно реагувати в екстрених ситуаціях. В Україні питання навчання домедичної допомоги в закладах освіти набуває все більшої актуальності, підкріплюючись відповідними законодавчими ініціативами.

Затверджений професійний стандарт за професіями: «Вчитель початкових класів закладу загальної середньої освіти», «Вчитель закладу загальної середньої освіти», «Вчитель з початкової освіти (з дипломом молодшого спеціаліста)» (Наказ Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України 23.12.2020 № 2736-20) визначає перелік і опис загальних та професійних компетентностей. Серед переліку п'ятнадцяти професійних компетентностей особливої уваги заслуговує здоров'язбережувальна компетентність. Вона набирає особливого значення для виконання трудових функцій, а саме участі в

організації безпечного та здорового освітнього середовища. У цій функції здоров'язбережувальна професійна компетентність включає здатність організовувати безпечне освітнє середовище, використовувати здоров'язбережувальні технології під час освітнього процесу; здійснювати профілактично-просвітницьку роботу з учнями та іншими учасниками освітнього процесу щодо безпеки життєдіяльності, санітарії та гігієни, формувати в учнів культуру здорового та безпечного життя; зберігати особисте фізичне та психічне здоров'я під час професійної діяльності; надавати домедичну допомогу учасникам освітнього процесу [252].

На сучасному етапі розвитку освіти реалізація освітніх програм більшості спеціальностей передбачає формування фахових компетентностей та програмних результатів навчання через оволодіння знаннями та набуття практичних навичок під час вивчення медико-біологічних дисциплін. Формування практичних навичок з домедичної допомоги при невідкладних станах є пріоритетним у формуванні компетентностей дисциплін медико-біологічного спрямування. Наявність особливостей медичної допомоги населенню і виокремлення напряму домедичної допомоги при невідкладних станах вимагає методичної допомоги здобувачам вищої освіти.

Здоров'язбережувальні тенденції розвитку освіти сприяють активній розробці методик та практик і відповідних методологічних основ збереження життя та здоров'я. Необхідність удосконалення здоров'язбережувальної компетентності на тлі медико-гігієнічних, психологічних, культурологічних знань обумовлена також новими викликами та ризиками, які з'явилися в освітній сфері та у житті нашої нації загалом. При формуванні здоров'язбережувальної компетентності важливе отримання не тільки теоретичних знань та умінь, а й максимальне їх використання на практиці. Така підготовка неможлива без сучасних ефективних методів навчання. Щоб потенційному рятувальнику не заважали сумніви та страхи необхідно вкласти в його руки «тверді» навички, а у свідомість – впевненість у важливості та правильності його дій. Необхідно відійти від формалізму у навчальному процесі, витягти навчання із-за парти та

поставити його в ситуацію близьку до реальної. У сучасних умовах кожен громадянин повинен володіти багажем медично-біологічних знань, особливо підготовкою по наданню домедичної допомоги, коли від грамотного й своєчасного втручання залежить життя людини. Проблема дослідження викликана низьким рівнем практичної підготовки населення та збільшенням кількості інвалідизації та летальності від несвоєчасної, некваліфікованої домедичної допомоги [249].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 20 % загиблих унаслідок нещасних випадків у мирний час могли б бути врятовані, якби своєчасно отримали домедичну допомогу [253]. Особливого значення такі навички набувають під час виникнення різного роду надзвичайних станів та під час проведення бойових дій, коли одночасно з'являється значна кількість осіб, що потребують надання невідкладної допомоги. За результатами досліджень, відсутність допомоги потерпілим протягом першої години після ушкодження збільшує ризик виникнення летальних випадків на 30 %, протягом 3 годин – на 60 %, а упродовж 6 годин – на 90%.

Основна мета домедичної допомоги – усунення причин, що загрожують життю постраждалого на момент травмування, та попередження розвитку важких ускладнень. Оптимальний термін надання першої домедичної допомоги - до 30 хв. після отримання травми. При зупинці дихання цей термін скорочується до 5 хв.

Сучасною медичною наукою визначено концепцію так званої «золотої години» та «платинової півгодини» з моменту отримання травми або ушкодження, упродовж якого має бути надано максимальний обсяг домедичної допомоги постраждалому з метою порятунку його життя та здоров'я. Тобто, йдеться про необхідність забезпечення якнайшвидшого початку надання домедичної допомоги безпосередньо на місці з дотриманням усіх протоколів з її надання потерпілому. Досвід найбільш розвинених країн світу свідчить про те, що для досягнення цього недостатньо сил і засобів державної системи охорони здоров'я. Для забезпечення своєчасності невідкладної домедичної допомоги в

усіх цивілізованих країнах світу широкого застосування набула практика залучення до вирішення зазначеної проблеми окремих категорій немедичних працівників шляхом запровадження навчання навичкам надання домедичної допомоги [240, 241, 244, 248].

На оволодіння практиками домедичної допомоги сьогодні існує небувалий суспільний попит. Революція, силові протистояння, повномасштабні військові дії підштовхнули українців до масового відвідування спеціальних курсів, як у державних, так і в приватних клініках. Використання у навчальному процесі розроблених та адаптованих міжнародних програм по наданню домедичної допомоги на місці ураження з елементами само- та взаємодопомоги надає можливість навчити, закріпити та поглибити теоретичні знання та відпрацювати практичні навички широкому колу слухачів [250, 254]. І розпочинати це навчання потрібно ще у загальноосвітніх школах.

Процес навчання має на меті наближення теоретичної підготовки до практичної. У нерозривній єдності теорії і практики пріоритетну роль відіграє практика; теорія і практика у навчанні – це дві органічно пов'язані сторони єдиного процесу пізнання.

Перша стадія цього процесу – отримання інформації. Для кращого сприйняття інформації повинні використовуватися усі канали її отримання: візуальний; вербальний, тактильний. Якщо інформація засвоєна, то вона переходить у другу стадію – знання. Але для надання домедичної допомоги тільки одних знань недостатньо. Учень повинен вміти виконувати найпростіші дії: проводити серцево-легеневу реанімацію, зупиняти кровотечу тощо. Уміння – це третя стадія. Проте в екстремальній ситуації одного вміння також недостатньо, необхідні навички.

На жаль, у багатьох освітніх закладах процес навчання наданню домедичної допомоги обмежується першою, другою і рідко – третьою стадією. Для набуття навичок і їх застосування студентами у будь-якій екстремальній ситуації, необхідно використовувати багатоступінчастий метод навчання: 1-й ступінь – викладач розповідає і демонструє як правильно виконується той чи інший

елемент при наданні домедичної допомоги; 2-й ступінь – студент перераховує порядок дій, а викладач у зазначеній послідовності виконує їх, навіть якщо студент дає невірні вказівки. На цьому ступені студент повинен побачити свої помилки і виправити їх; 3-й ступінь – студент самостійно повторює зазначені дії і коментує їх виконання, це дозволяє краще запам'ятати послідовність дій при наданні домедичної допомоги; 4-й ступінь – студент самостійно виконує всі дії без мовного супроводу, що допомагає отриманні знання та вміння перетворити у навички; 5-й ступінь – студент виконує усі дії в режимі реального часу, що сприяє закріпленню отриманих навичок. Викладач оцінює правильність виконання дій, їх засвоєння на четвертому та п'ятому ступенях. Якщо студент припускається помилок, то він знову починає повторення дій з третього ступеня [251].

Для відпрацювання навичок домедичної допомоги успішно використовуються сучасні педагогічні технології, такі як модульне навчання, метод проєктів, групова та індивідуальна робота, метод опорних логічних, динамічних схем, малюнків, метод проблемного викладу, частково-пошуковий (ситуаційні завдання, імітаційно-рольове моделювання) тощо.

Актуальність надання домедичної допомоги, бажання на більш кваліфікованому рівні врятувати життя людей спрямовує на якісне відпрацювання практичних навичок. Практична підготовка має також велике психологічне значення: для формування психоемоційної толерантності до стресорного впливу надзвичайних ситуацій; блокування деструктивних емоційних переживань при контакті з клінічною смертю; найбільш повного засвоєння матеріалу шляхом тренування всіх каналів доступу інформації (аналізаторів) при відпрацюванні практичних навичок [246].

Практична підготовка немедичних працівників як і людей, які не мають спеціальної медичної освіти, повинна проводитися за принципом послідовності – від простого й короткого курсу до більш складного. За короткий строк навчання неможливо сформувати медичне мислення, у зв'язку з чим, на думку

фахівців, в основі навчання мають бути принципи стандартизації, алгоритмізації і відпрацювання практичних навиків до автоматизму [242, 243, 249].

Лікарі [255] відзначають, що подолати бар'єри особистого контакту з чужою людиною допомагають заняття з муляжами та манекенами, якщо навчитися робити масаж серця синтетичному «страждальцю», то далі рукам вже все одно, хто під ними — «синтетик» або жива людина. Ось тільки подібними антропоморфними тренажерами наші центри екстреної медичної допомоги укомплектовані лише на 15–20%, що говорити вже про навчальні заклади (школи, училища, інститути тощо).

Моделювання та муляжування – необхідний елемент при набутті (відпрацюванні) навичок домедичної допомоги [250]. Доступний та ефективний метод муляжування в системі цілеспрямованої професійно-психологічної підготовки фахівців ризиконебезпечних професій вносить в процес навчання елементи напруження, сприяє у подальшому покращенню виконання професійних завдань в екстремальній ситуації на етапі надання домедичної допомоги.

Кращому засвоєнню знань та виробленню практичних навичок сприяє проведення тренінгів [250]. Під час останніх увага приділяється злагодженому бригадному методу роботи, техніці маніпуляцій, що виконуються під час надання невідкладної домедичної допомоги з використанням табельного оснащення та підручних засобів. Метою проведення тренінгів для немедичних працівників є теоретична підготовка, набуття практичних навичок з надання першої домедичної допомоги постраждалим у надзвичайних ситуаціях, що виникають внаслідок катастроф і терористичних актів, психологічна готовність рятувальника до надання домедичної допомоги та психологія поведінки в умовах стресу.

Методика тренінгового навчання базується на відповідних завданнях лекторів-інструкторів та різних видах роботи курсантів. Види роботи курсантів: аудіювання (прослуховування), візуальне сприйняття (перегляд відеофільмів, слайдів), кінетичне сприйняття (практичне виконання завдань). Завдання

лектора-інструктора: розробка і подання теоретичного матеріалу; проведення практичних занять на манекенах та слухачах; сприяння проведенню обговорення і слідкування за практичною роботою слухачів; скеровування роботи курсантів, які мають складності із засвоєнням матеріалу; відпрацювання системи оцінки роботи курсантів; моделювання ситуацій, шляхи вирішення ситуаційних завдань. Така система проведення тренінгів, що базується на конкретних прикладах, довела свою корисність та ефективність. Застосовуються методики інтерактивної роботи курсантів, обмін досвідом. Лектори-інструктори створюють атмосферу позитивного, невимушеного цікавого спілкування, широкі можливості для зворотного зв'язку. Головна мета лектора-інструктора у виробленні практичних навичок у кожного курсанта, щоб слухачі за час тренінгу засвоїли необхідний програмний матеріал. Ситуаційні практичні завдання мають ілюструвати поданий теоретичний матеріал, за необхідності з повторенням основних моментів. З метою зацікавлення курсантів можна використовувати випадки, що набрали широкого розголосу; фотографії та телерепортажі підкреслять важливість системи невідкладної домедичної у повсякденному житті.

Для покращення формування практичних навичок викладачам необхідно широко використовувати наочні прийоми навчання, що дає можливість організувати навчально-пізнавальну діяльність студентів на більш високому рівні, розвивати розумову активність та ініціативу при засвоєнні навичок [241, 249]. На практичних заняттях можна використовувати плакати, таблиці, стенди, динамічні схеми, муляжі, малюнки та фотографії, демонстрацію навчальних слайдів, аудіоматеріалів та відеофільмів тощо. Багаторазове повторення навички дозволяє її вдосконалити та довести до автоматизму; і таким чином формується вміння, яке залишається на все життя.

Отже, використання різних форм та методів навчання з залученням максимальної кількості каналів надходження інформації засноване на теоретичній базі; з багаторазовим відтворенням алгоритмів практичних навичок і аналізом допущених помилок дозволяє в короткі строки перетворити уміння та

знання в навички з надання домедичної допомоги, що виконуються на підсвідомому рівні.

Права людини у сфері медичної діяльності – це передбачені міжнародними і внутрішньодержавними нормативно-правовими актами положення, що гарантують людині охорону здоров'я і надання медичної допомоги при виникненні захворювання [249]. Серед міжнародно-правових документів, що містять положення, присвячені правам громадян у сфері медичної діяльності, необхідно виділити Загальну декларацію прав людини (прийняту на третій сесії Генеральної Асамблеї ООН резолюцією 217 А (III) 10 грудня 1948 р.); ст. 25, яка проголошує, що кожна людина має право на такий життєвий рівень, включаючи їжу, одяг, житло, медичний догляд і необхідне соціальне обслуговування, що необхідне для підтримки здоров'я і добробуту її самої та її сім'ї, і право на забезпечення на випадок безробіття, хвороби, інвалідності, настання старості або іншого випадку втрати коштів для існування від незалежних від неї обставин. Материнство і дитинство надають право на особливе піклування і допомогу. Усі діти, що народилися у шлюбі або поза шлюбом, повинні користуватися однаковим соціальним захистом.

Права людини в галузі охорони здоров'я в Україні захищені цілою низкою ратифікованих міжнародних документів, такими як Міжнародний пакт про економічні, соціальні і культурні права, Конвенція про права інвалідів, Конвенція про права дитини, Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод, Європейська соціальна Хартія. Національне законодавство базується передусім на Конституції України, Законах України, серед яких провідну роль відіграє Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», постановах Кабінету Міністрів України, відомчих нормативно-правових актах [240, 241, 244, 248].

Дотримання цих вимог передбачає врахування положення, викладеного у ст. 49 Конституції України, що дає право кожному на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування: «Охорона здоров'я забезпечується

державним фінансуванням відповідних соціально-економічних, медико-санітарних і оздоровчо-профілактичних програм».

На VII сесії Верховної Ради України було прийнято Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я». У цьому документі послідовно викладено основні положення законодавства щодо надання медичної допомоги громадянам України, захисту їхнього здоров'я, діяльності медичних працівників у медичних установах і поза ними.

В актах законодавства про охорону здоров'я в Україні визначено такі поняття:

- *здоров'я* – стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не лише відсутність хвороб і фізичних вад;
- *заклад охорони здоров'я* – юридична особа будь-якої форми власності та організаційно-правової форми або її відокремлений підрозділ, основним завданням яких є забезпечення медичного обслуговування населення на основі відповідної ліцензії та професійної діяльності медичних (фармацевтичних) працівників;
- *медична допомога* – діяльність професійно підготовлених медичних працівників, спрямована на профілактику, діагностику, лікування та реабілітацію у зв'язку з хворобами, травмами, отруєннями та патологічними станами, а також у зв'язку з вагітністю та пологами;
- *медичне обслуговування* – діяльність закладів охорони здоров'я та фізичних осіб – підприємців, які зареєстровані та одержали відповідну ліцензію в установленому законом порядку, у сфері охорони здоров'я, що не обов'язково обмежується медичною допомогою;
- *мережа закладів охорони здоров'я* – сукупність закладів охорони здоров'я, що забезпечують потреби населення в медичному обслуговуванні на відповідній території;
- *невідкладний стан людини* – раптове погіршення фізичного або психічного здоров'я, яке становить пряму та невідворотну загрозу життю та

здоров'ю особи або оточуючих і виникає внаслідок хвороби, травми, отруєння або інших внутрішніх чи зовнішніх причин;

- *охорона здоров'я* – система заходів, які здійснюються органами державної влади та органами місцевого самоврядування, їх посадовими особами, закладами охорони здоров'я, медичними та фармацевтичними працівниками і громадянами з метою збереження та відновлення фізіологічних і психологічних функцій, оптимальної працездатності та соціальної активності людини за умов максимальної біологічно можливої індивідуальної тривалості її життя;

- *домедична допомога* – невідкладні дії та організаційні заходи, спрямовані на рятування та збереження життя людини в невідкладному стані та мінімізацію наслідків впливу такого стану на її здоров'я, що здійснюються на місці події особами, які не мають медичної освіти, але за своїми службовими обов'язками повинні володіти основними практичними навичками з рятування та збереження життя людини, яка перебуває в невідкладному стані, та відповідно до закону зобов'язані здійснювати такі дії і заходи.

Державні, громадські або інші органи, підприємства, установи, організації, посадові особи та громадяни зобов'язані забезпечити пріоритетність охорони здоров'я у власній діяльності, не завдавати шкоди здоров'ю населення і окремих осіб, у межах своєї компетенції надавати допомогу хворим, інвалідам і потерпілим від нещасних випадків, сприяти працівникам органів і закладів охорони здоров'я в їх діяльності, а також виконувати інші обов'язки, передбачені законодавством про охорону здоров'я.

Держава визнає право кожного громадянина України на охорону здоров'я і забезпечує його захист. Кожен громадянин має право на безоплатне отримання в державних і комунальних закладах охорони здоров'я медичної допомоги, до якої належать:

- екстрена медична допомога;
- первинна медична допомога;
- вторинна (спеціалізована) медична допомога;
- третинна (високоспеціалізована) медична допомога;

- паліативна допомога.

Екстрена медична допомога – медична допомога, яка полягає в здійсненні медичними працівниками відповідно до закону невідкладних організаційних, діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на врятування та збереження життя людини в невідкладному стані та мінімізацію наслідків впливу такого стану на її здоров'я.

Первинна медична допомога – медична допомога, що надається в амбулаторних умовах або за місцем проживання (перебування) пацієнта лікарем загальної практики – сімейним лікарем і передбачає консультування, проведення діагностики та лікування найбільш поширених хвороб, травм, отруень, патологічних, фізіологічних (під час вагітності) станів, здійснення профілактичних заходів; направлення відповідно до медичних показань пацієнта, який не потребує екстреної медичної допомоги, для надання йому вторинної або третинної медичної допомоги; надання невідкладної медичної допомоги в разі гострого розладу фізичного чи психічного здоров'я пацієнта, який не потребує екстреної, вторинної або третинної медичної допомоги.

Вторинна (спеціалізована) медична допомога – медична допомога, що надається в амбулаторних або стаціонарних умовах лікарями відповідної спеціалізації (крім лікарів загальної практики – сімейних лікарів) у плановому порядку або в екстрених випадках і передбачає надання консультацій, проведення діагностики, лікування, реабілітації та профілактики хвороб, травм, отруень, патологічних і фізіологічних (під час вагітності, пологів) станів; направлення пацієнта відповідно до медичних показань для надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги з іншої спеціалізації або третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги.

Надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги забезпечують заклади охорони здоров'я:

- у стаціонарних умовах – багатопрофільні лікарні інтенсивного лікування, лікарні відновного (реабілітаційного), планового лікування, хоспіси, спеціалізовані медичні центри;

- в амбулаторних умовах – консультативно-діагностичні підрозділи лікарень, центри з медичних консультацій і діагностики (консультативно-діагностичні центри).

Вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу також можуть надавати лікарі, що провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи – підприємці.

Третинна (високоспеціалізована) медична допомога – медична допомога, що надається в амбулаторних або стаціонарних умовах у плановому порядку або в екстрених випадках і передбачає надання консультацій, проведення діагностики, лікування хвороб, травм, отруєнь, патологічних станів, ведення фізіологічних станів (під час вагітності, пологів) із застосуванням високотехнологічного обладнання та високоспеціалізованих медичних процедур високої складності; направлення пацієнта відповідно до медичних показань для надання вторинної медичної допомоги або третинної медичної допомоги з іншої спеціалізації.

Надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги здійснюють високоспеціалізовані багатопрофільні або однопрофільні заклади охорони здоров'я.

На останніх стадіях перебігу невиліковних захворювань пацієнтам надається *паліативна допомога*, яка включає комплекс заходів, спрямованих на полегшення фізичних та емоційних страждань пацієнтів, а також надання психосоціальної і моральної підтримки членам їх сімей.

Медична реабілітація – вид медичної допомоги, що надається пацієнтам в амбулаторних або стаціонарних умовах і включає систему медичних та інших заходів, спрямованих на відновлення порушених чи втрачених функцій організму особи, на виявлення та активізацію компенсаторних можливостей організму з метою створення умов для повернення особи до нормальної життєдіяльності, на профілактику ускладнень і рецидивів захворювання.

У разі порушення законних прав та інтересів громадян у сфері охорони здоров'я відповідні державні, громадські або інші органи, підприємства,

установи й організації, їх посадові особи та громадяни зобов'язані вжити заходів щодо поновлення порушених прав, захисту законних інтересів і відшкодування завданої шкоди.

Судовий захист права на охорону здоров'я здійснюється у порядку, встановленому законодавством.

Медична допомога надається відповідно до медичних показань професійно підготовленими медичними працівниками, які перебувають у трудових відносинах із закладами охорони здоров'я, що забезпечують надання медичної допомоги згідно з одержаною відповідно до закону ліцензією, та фізичними особами – підприємцями, які зареєстровані та одержали відповідну ліцензію в установленому законом порядку і можуть перебувати з цими закладами в цивільно-правових відносинах.

Систему стандартів у сфері охорони здоров'я складають державні соціальні нормативи та *галузеві стандарти*. Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я розробляються і затверджуються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я. Дотримання стандартів медичної допомоги, клінічних протоколів, табелів матеріально-технічного оснащення є обов'язковим для всіх закладів охорони здоров'я, а також для фізичних осіб-підприємців, що провадять господарську діяльність з медичної практики.

У Кримінальному кодексі України передбачено кримінальну відповідальність медичних працівників, фармацевтів або інших працівників за порушення ними професійно-посадових обов'язків (ст. 131 «Неналежне виконання професійних обов'язків, що спричинило зараження особи вірусом імунодефіциту людини чи іншої невиліковної інфекційної хвороби»; ст. 135 «Залишення в небезпеці»; ст. 136 «Ненадання допомоги особі, яка перебуває в небезпечному для життя стані»; ст. 139 «Ненадання допомоги хворому медичним працівником»; ст. 140 «Неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником»).

До нормативно-правової бази щодо захисту здоров'я та життя людини в нашій країні належать також *Закон України «Про забезпечення санітарно-епідеміологічного благополуччя населення», Указ Президента України «Про додаткові заходи щодо поліпшення медичної допомоги населенню України» та Національна програма поліпшення стану безпеки, гігієни праці та навколишнього середовища.* У цих законодавчих документах визначено основні принципи надання медичної допомоги громадянам України, захисту їхнього здоров'я та діяльності медичних працівників. Зазначені положення конкретизовано у відомчих документах (накази, розпорядження, інструкції, правила, методичні листи тощо), які встановлюють порядок їх реалізації.

На території України кожен громадянин України та будь-яка інша особа мають право на безоплатну, доступну, своєчасну та якісну екстрену медичну допомогу. Іноземці й особи без громадянства, які тимчасово перебувають на території України, а також фізичні особи, які взяті під варту або яким призначено покарання у виді позбавлення волі, забезпечуються екстреною медичною допомогою в порядку, визначеному Кабінетом Міністрів України.

На території України *кожен громадянин України та будь-яка інша особа мають право:*

- здійснити виклик екстреної медичної допомоги;
- звернутися за отриманням екстреної медичної допомоги до найближчого відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги чи іншого закладу охорони здоров'я, який може забезпечити надання такої допомоги;
- повідомити лікуючого лікаря або працівників найближчого закладу охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування про свій невідкладний стан або про невідкладний стан іншої людини.

У разі виявлення людини в невідкладному стані, яка не може особисто звернутися за наданням екстреної медичної допомоги, та за відсутності медичних працівників на місці події *громадянин України або будь-яка інша особа, які виявили таку людину, зобов'язані:*

- негайно викликати екстрену медичну допомогу або повідомити про виявлену людину в невідкладному стані та про місце події працівників найближчого закладу охорони здоров'я чи будь-яку особу, яка зобов'язана надавати домедичну допомогу та перебуває поблизу місця події;
- за можливості надати виявленій людині в невідкладному стані необхідну допомогу, зокрема шляхом перевезення такої людини до найближчого до місця події відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги чи іншого закладу охорони здоров'я, у якому може бути забезпечено надання необхідної медичної допомоги.

Кожен громадянин України або інша особа, які виявили людину в невідкладному стані, мають право звернутися до підприємств, установ та організацій з проханням надати транспортний засіб для перевезення такої людини до найближчого відносно місця події відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги чи іншого закладу охорони здоров'я, у якому може бути забезпечено надання необхідної медичної допомоги. Підприємства, установи, організації (незалежно від форми власності та підпорядкування), фізичні особи – підприємці, а також водії зобов'язані забезпечити безоплатне перевезення наявним у їх розпорядженні транспортом людини, яка перебуває в невідкладному стані, до найближчого відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги чи іншого закладу охорони здоров'я, у якому може бути забезпечено надання необхідної медичної допомоги [247].

Якщо під час перевезення бригадою екстреної (швидкої) медичної допомоги пацієнта, який перебуває у невідкладному стані, у його стані виникли раптові ускладнення, які не можуть бути усунуті медичними працівниками цієї бригади, такий пацієнт доставляється до найближчого закладу охорони здоров'я незалежно від форми власності й підпорядкування, де йому може бути надано необхідну медичну допомогу відповідно до його стану. Відмова у наданні медичної допомоги такому пацієнту або створення перешкод у її наданні не допускається і тягне за собою для осіб, які її допустили чи здійснили без поважних причин, відповідальність, визначену законом.

Медичні працівники відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги зобов'язані надати екстрену медичну допомогу пацієнту, який її потребує, з моменту прибуття такого пацієнта до цього відділення незалежно від того, чи супроводжує його бригада екстреної (швидкої) медичної допомоги або інші особи. Відмова в прийнятті пацієнта, який потребує екстреної медичної допомоги, або несвоєчасне надання екстреної медичної допомоги пацієнту, який її потребує, не допускається і тягне за собою для осіб, які її допустили чи здійснили без поважних причин, відповідальність, визначену законом.

Надання екстреної медичної допомоги людині в невідкладному стані на місці події, під час перевезення та в закладі охорони здоров'я здійснюється відповідно до медичних показань на основі клінічних протоколів і стандартів екстреної медичної допомоги, які затверджуються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я.

Державна служба *медицини катастроф* представлена органами управління, закладами та формуваннями. До органів управління належать: на державному рівні – Міністерство охорони здоров'я України, на територіальному – обласні управління охорони здоров'я, Київське міське управління охорони здоров'я. Для координації дій медичних сил і засобів створюють міжвідомчі координаційні комісії державного й територіального рівнів.

Головним закладом державної служби медицини катастроф є: на державному рівні – Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф (розміщений в м. Києві на базі Київської лікарні швидкої медичної допомоги); на територіальному – територіальні центри надання екстреної медичної допомоги та медицини катастроф. До лікувальних закладів державної служби медицини катастроф належать визначені органами управління охорони здоров'я лікарні цієї території та відомчі лікувальні заклади, розташовані на цій території.

Формуваннями державної служби медицини катастроф є мобільні госпіталі, медичні загони, бригади постійної готовності (хірургічного профілю,

терапевтичного, токсикотерапевтичного, психоневрологічного), санітарно-епідеміологічні загони, спеціалізовані протиепідемічні бригади, санітарні пости та санітарні дружини (створюються на великих підприємствах, учбових закладах, населених пунктах для надання першої медичної допомоги ураженим).

У ст. 12 Закону України «Про екстрену медичну допомогу» зазначено, що «Особами, які зобов'язані надавати домедичну допомогу людині в невідкладному стані, є: рятувальники аварійно-рятувальних служб, працівники державної пожежної охорони, поліцейські, фармацевтичні працівники, провідники пасажирських вагонів, бортпровідники та інші особи, які не мають медичної освіти, але за своїми службовими обов'язками повинні володіти практичними навичками надання домедичної допомоги. Порядок підготовки та підвищення кваліфікації з надання домедичної допомоги осіб, які зобов'язані її надавати, визначається Кабінетом Міністрів України».

Особи, винні в порушенні положень цього Закону, несуть дисциплінарну, адміністративну, кримінальну або цивільно-правову відповідальність за:

- ненадання без поважних причин на місці події домедичної допомоги або необґрунтовану відмову в її наданні;
- ненадання без поважних причин наявного транспортного засобу для безоплатного перевезення людини, яка перебуває в невідкладному стані, до найближчого відносно місця події відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги або необґрунтовану відмову в здійсненні такого перевезення;
- несвоєчасне надання екстреної медичної допомоги або створення перешкод у її наданні;
- невиконання без поважних причин розпоряджень оперативно-диспетчерської служби центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф або бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги щодо надання необхідної невідкладної медичної допомоги пацієнту, який перебуває в невідкладному стані, що загрожує життю такого пацієнта;

- необґрунтовану відмову в передачі та прийнятті викликів екстреної медичної допомоги.

Відшкодування моральної та матеріальної шкоди, заподіяної внаслідок ненадання відповідної допомоги або неналежного виконання своїх професійних обов'язків медичними працівниками чи іншими особами в перелічених вище випадках, здійснюється згідно із Законом.

Відповідно до зазначеного нормативно-правового акта, було прийнято *Постанову Кабінету Міністрів України «Про затвердження порядку підготовки та підвищення кваліфікації осіб, які зобов'язані надавати домедичну допомогу» від 21 листопада 2012 року № 1115*, де йдеться про те, що підготовка та підвищення кваліфікації вказаної вище категорії осіб проводиться за очною формою навчання та поділяється на перший, другий і третій рівень. Направлення осіб для проходження підготовки здійснюється протягом трьох місяців з моменту призначення на посаду. Особі після успішного складання відповідного іспиту видають посвідчення, строк дії якого становить п'ять років. Підвищення кваліфікації здійснюють раз на п'ять років. Відповідальним за наукове та методологічне забезпечення викладачів і викладачів-інструкторів установ є Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф.

З метою впровадження в Україні міжнародних стандартів надання невідкладної медичної допомоги серед немедичних працівників, професійні обов'язки яких пов'язані з наданням домедичної допомоги, наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про удосконалення підготовки з надання домедичної допомоги осіб, які не мають медичної освіти» від 29 березня 2017 року № 346 було затверджено навчально-тренувальні програми трьох рівнів. Так, перший рівень – «Основи підтримки життя» (8 год) – має на меті підготовку немедичних працівників, професійна діяльність яких не пов'язана з ризиком отримання травматичних ушкоджень, отруень (наприклад, офісні працівники, працівники сфери послуг, викладачі). Другий рівень – «Перший на місці події» (48 год) – передбачає підготовку осіб, які зобов'язані

надавати домедичну допомогу постраждалим у невідкладному стані, проте не мають медичної освіти (до цієї категорії належать і правоохоронці). Третій рівень – «Професійна підтримка життя» (120 год) – розрахований на водіїв спеціального санітарного автотранспорту.

Положення зазначеного наказу ґрунтуються на міжнародних уніфікованих клінічних протоколах медичної допомоги BLS (Basic Life Support), ITLS (International Trauma Life Support), PhTLS (Prehospital Trauma Life Support), де основним алгоритмом надання допомоги є ABC, тобто *Airways* (дихальні шляхи), *Breathing* (дихання), *Circulation* (циркуляція крові).

Правила поведінки на місці події. Дотримання правил особистої безпеки є пріоритетним завданням для того хто намагається надати допомогу [247, 254].

Рятувальник повинен забезпечити собі:

- фізичний захист (імовірні травми, поранення, отруєння, транспорт, електрика, газ, вода тощо);

- біологічний захист (гепатит, ВІЛ, туберкульоз, інші вірусні та бактеріальні захворювання) – усіх постраждалих слід вважати потенційно інфікованими небезпечними хворобами;

- юридичний захист (мова йде про нормативно-правову обґрунтованість дій рятувальника, постійне інформування постраждалого та його оточення про дії рятувальника, дотримання правил гендерної політики та повага до релігійних особливостей осіб).

Залежно від місця події виокремлюють три види надання домедичної допомоги постраждалим:

- допомога в умовах дії прямої загрози (червона зона – «гаряча»), що відповідає зоні надання допомоги постраждалим в умовах дії безпосередньої небезпеки (обстріл, затоплення, задимлення чи загорання автомобіля, вибух тощо);

- допомога в умовах дії непрямой загрози (жовта зона – «тепла»), котра відповідає зоні надання допомоги за межами дії безпосередньої загрози, але з

ризиком її виникнення (узбіччя проїжджої частини, територія неподалік зони перестрілки чи надзвичайної ситуації, імовірність нападу агресивних тварин);

- допомога за умови відсутності загрози для рятувальника (зелена зона – «холодна»), що відповідає зоні безпечного місця, яке потенційно не може стати загрозливим (де у перспективі можуть працювати медики).

У зоні прямої загрози здійснюють мінімальний перелік домедичних маніпуляцій, оскільки ризик отримання додаткових травм постраждалим чи безпосереднє травмування рятувальника є надзвичайно високим (активний обстріл, інтенсивний рух автотранспорту, обвал конструкцій будівлі, пожежа, загазованість території тощо).

За умови прямої загрози пріоритетним є не надання допомоги постраждалому, а усунення та мінімізація наявної загрози для запобігання отриманню ушкоджень іншими особами чи додаткового травмування постраждалого. Ключовим завданням у наданні допомоги в цій зоні є зупинка великої кровотечі, створення безпечної зони (встановлення дорожніх фішок, локалізація загорання, тощо) або переміщення постраждалого в безпечну зону (евакуація) для надання більш ґрунтовної домедичної допомоги.

Під час обстеження та визначення обсягу надання допомоги в зоні непрямой загрози важливе значення має контроль за тимчасовим припиненням кровотечі, забезпеченням прохідності дихальних шляхів, нормальною роботою дихальної системи та системи кровообігу, наданням допомоги в разі дорожньотранспортної пригоди, черепно-мозкової травми, гіпотермії тощо. У цій зоні немає прямої загрози та передбачено захист місця надання допомоги. Водночас рятувальник має пам'ятати, що ситуація досить швидко може змінитися – слід постійно оцінювати ризики, притаманні так званій жовтій зоні, а також загрози життю та здоров'ю постраждалого з огляду на можливість виникнення затримки приїзду екстрених служб.

Дії рятувальника у зеленій зоні спрямовані на продовження надання допомоги, яку було розпочато раніше, залучення перехожих до надання допомоги а також допомога екстреним службам які прибувають на місце

пригоди. Оскільки прямої загрози в зеленій зоні вже не існує, це уможлиблює розширення обсягу домедичної допомоги. Слід звернути увагу на те, що на цьому етапі надання допомоги (під час очікування транспортування до лікувального закладу) доцільним є здійснення повторного сортування постраждалих (якщо їх кілька). Є можливість ретельно провести вторинний огляд.

Первинний огляд – швидке визначення життєво-важливих функцій людини. Вторинний огляд – ретельне обстеження від голови до кінчиків пальців ніг тіла постраждалого.

Слід ураховувати важливість здійснення постійної повторної оцінки та обстеження постраждалого на етапі очікування евакуації, оскільки його стан може досить швидко погіршитися, що потребуватиме збільшення обсягу надання допомоги.

Основи сортування. Існують основні правила, яких варто дотримуватися в разі масового травмування. Первинне сортування та загальне оцінювання стану постраждалого здійснюють з огляду на притомність постраждалого, наявність чи відсутність кровотечі й ефективність його дихання.

Завдання сортування:

- визначити кількість осіб які потребують допомоги;
- визначити черговість у якій буде надана допомога потерпілим;
- визначити послідовність у якій потерпілі будуть евакуйовуватись з місця події.

У міжнародних стандартах існує така практика сортування: надання допомоги в таких випадках передбачає первинне сортування постраждалих із використанням стрічки певного кольору, якою позначають такі категорії осіб:

- отримані травми, що загрожують життю та потребують негайного медичного втручання, – червоний колір («негайно»);
- потенційно серйозні травми, але досить стабільні, можуть дещо зачекати до медичного втручання – жовтий колір («зачекає»);

– незначні травми, які можуть довше чекати на втручання – зелений колір («незначні»);

– особа померла або ще має ознаки життя, але з травмами, несумісними з життям, – чорний колір («померлий»);

– постраждалі зазнали впливу хімічних речовин, радіації тощо;

– синій колір («заражений»).

Надання домедичної допомоги передбачає визначення рятувальниками секторів (розмежованих відповідними стрічками) для тих, кого марковано «негайно», «зачекає» і «незначні».

ЗАГАЛЬНИЙ АЛГОРИТМ ДІЙ ПРИ ДОМЕДИЧНІЙ ДОПОМОЗІ:

□ усунути вплив на організм факторів, що загрожують здоров'ю та життю потерпілого (звільнити від дії електричного струму, винести із зараженої атмосфери чи з приміщення, що горить, погасити палаючий одяг, дістати із води);

□ оцінити стан потерпілого, визначити характер і тяжкість травми, що становить найбільшу загрозу для життя потерпілого, і послідовність заходів щодо його спасіння;

□ виконати необхідні дії щодо спасіння потерпілого в порядку терміновості (забезпечити прохідність дихальних шляхів, провести штучне дихання, зовнішній масаж серця, зупинити кровотечу, іммобілізувати місце перелому, накладити пов'язку тощо);

Загалом, комплекс найпростіших заходів зводиться до усунення небезпечних станів, які передусім призводять до смерті, та надалі діяти відповідно до супутніх травм, зокрема:

– за наявності кровотечі – зупинити її;

– забезпечити прохідність дихальних шляхів;

– здійснити комплекс реанімаційних дій (за відсутності ознак життя);

– відновити дихання в разі пневмотораксу;

– за необхідності виконати заходи з іммобілізації;

– розташування потерпілого у стабільному боковому положенні.

□ викликати швидко медичну допомогу чи лікаря або вжити заходів для транспортування потерпілого в найближчу медичну установу;

□ підтримувати основні життєві функції потерпілого до прибуття медичного працівника, пам'ятаючи, що зробити висновок про смерть потерпілого має право лише лікар.

Навички надання домедичної допомоги є критично важливими не лише для медичних працівників, але й для широкого загалу. Раннє навчання школярів та студентів цим навичкам сприяє формуванню відповідального та обізнаного суспільства, здатного ефективно реагувати в екстрених ситуаціях. В Україні питання навчання домедичної допомоги в закладах освіти набуває все більшої актуальності, підкріплюючись відповідними законодавчими ініціативами.

Основне завдання домедичної допомоги в разі нещасного випадку – зберегти життя постраждалого до прибуття рятувальників та екстреної медичної допомоги та ефективно використати будь-який шанс для його порятунку.

У професійних стандартах вчителів початкових класів та вчителів загальної середньої освіти та директорів закладів освіти зазначені трудові функції (компетентності), серед яких наявна здоров'язбережувальна компетентність, до якої відноситься здатність вчителя та керівника надавати домедичну допомогу учасникам освітнього процесу.

Вміння та здатність надавати домедичну допомогу не формується за один курс навчання, адже знання та вміння, які не використовуються, з часом забуваються, тому навчатися та практикувати вміння з домедичної допомоги необхідно з певною періодичністю.

SECTION 5. THERAPY AND REHABILITATION

DOI: 10.46299/ISG.2026.MONO.MED.1.5.1

5.1 Кардіопульмональний континуум: особливості перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ішемічною хворобою серця

5.1.1. Вступ та актуальність проблеми

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічна хвороба серця (ІХС) є одними з найпоширеніших неінфекційних захворювань у світі та провідними причинами інвалідизації і смертності населення. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед причин смертності, тоді як ХОЗЛ входить до трійки основних причин смерті у глобальному масштабі.

В останні десятиліття значну увагу дослідників привертає проблема коморбідності, тобто поєданого перебігу декількох хронічних захворювань у одного пацієнта. Особливе значення має поєднання ХОЗЛ та ІХС, що обумовлено спільними факторами ризику, подібними патогенетичними механізмами та взаємним негативним впливом на перебіг цих захворювань. ХОЗЛ і ІХС належать до провідних причин смертності та інвалідності у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ХОЗЛ займає третє місце серед причин смертності, тоді як серцево-судинні захворювання, зокрема ІХС, залишаються основною причиною летальних випадків у більшості країн [259, 262, 268].

Коморбідність ХОЗЛ та ІХС асоціюється з:

- більш тяжким перебігом захворювань
- збільшенням частоти госпіталізацій
- підвищенням ризику інфаркту міокарда
- погіршенням якості життя пацієнтів
- зростанням смертності.

Ключову роль у формуванні коморбідного перебігу відіграють такі механізми, як системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна

дисфункція, порушення гемодинаміки та хронічна гіпоксія. Ці процеси сприяють прогресуванню атеросклерозу, розвитку коронарної недостатності та підвищенню ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХОЗЛ.

Сучасні клінічні дослідження свідчать, що наявність ХОЗЛ значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних подій, включаючи інфаркт міокарда, серцеву недостатність та порушення ритму. Водночас ІХС може погіршувати перебіг ХОЗЛ, сприяючи зниженню толерантності до фізичного навантаження та підвищенню частоти загострень.

З огляду на це особливого значення набуває комплексний підхід до діагностики та лікування пацієнтів із коморбідною патологією, який включає раннє виявлення серцево-судинних ускладнень, оптимізацію фармакотерапії та контроль факторів ризику.

Метою даного розділу є узагальнення сучасних даних щодо епідеміології, патогенезу, клінічних проявів, діагностики та лікування коморбідного перебігу ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця.

5.1.2. Епідеміологія коморбідності ХОЗЛ та ІХС.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність ХОЗЛ серед дорослого населення становить приблизно **10–12 %**, а серед осіб віком понад 60 років перевищує **20 %**. У багатьох країнах ХОЗЛ посідає одне з перших місць серед причин інвалідизації населення та входить до трійки провідних причин смертності.

Особливістю перебігу ХОЗЛ є висока частота коморбідних станів, серед яких провідне місце займають серцево-судинні захворювання, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС). За результатами численних епідеміологічних досліджень встановлено, що серцево-судинні захворювання є причиною смерті приблизно у **30–40 %** пацієнтів із ХОЗЛ. При цьому ризик розвитку ІХС у таких пацієнтів у **2–3** рази вищий, ніж у загальній популяції (Таблиця 1).

Частота коморбідності значно зростає з віком та прогресуванням бронхообструкції. У пацієнтів із тяжкими формами ХОЗЛ серцево-судинні

ускладнення реєструються значно частіше, що пов'язано з системним запаленням, оксидативним стресом та хронічною гіпоксією. Доведено, що зниження показників функції зовнішнього дихання, зокрема об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинної смертності [259, 262, 263, 268].

Таблиця 1

Епідеміологічні дослідження коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця

Автор / дослідження	Рік	Кількість пацієнтів	Основні результати
Sin D.D. та співавт.	2019	≈3000	Підвищений CRP при ХОЗЛ асоціюється з високим ризиком серцево-судинної смертності
Bhatt S.P. та співавт.	2020	≈5400	Пацієнти з ХОЗЛ мають значно вищий ризик розвитку ІХС
Watz H. та співавт.	2021	≈3200	Системне запалення при ХОЗЛ пов'язане з підвищеним серцево-судинним ризиком
Carter P. та співавт.	2022	≈4100	Зниження ОФВ ₁ корелює зі збільшенням ризику серцево-судинної смертності
Dransfield M.T. та співавт.	2022	≈6200	Загострення ХОЗЛ значно підвищують ризик інфаркту міокарда

Джерело: узагальнено за даними сучасних клінічних досліджень.

Важливу роль у розвитку серцево-судинних ускладнень відіграють загострення ХОЗЛ. У цей період спостерігається значне посилення системного запалення, підвищення рівня прозапальних цитокінів, активація симпатичної нервової системи та порушення коагуляційного балансу. Ці процеси можуть призводити до дестабілізації атеросклеротичних бляшок і розвитку гострих коронарних подій.

Дослідження останніх років показали, що загострення ХОЗЛ пов'язані з підвищеним ризиком розвитку:

- гострого коронарного синдрому

- інфаркту міокарда
- порушень серцевого ритму
- серцевої недостатності.

За даними популяційних досліджень, у перші тижні після загострення ХОЗЛ ризик розвитку інфаркту міокарда може збільшуватися у кілька разів. Крім того, у пацієнтів із ХОЗЛ значно частіше спостерігаються повторні госпіталізації з приводу серцево-судинних подій.

Таким чином, наявні епідеміологічні дані свідчать про тісний взаємозв'язок між ХОЗЛ та ішемічною хворобою серця. Висока поширеність коморбідності та її значний вплив на прогноз пацієнтів підкреслюють необхідність раннього виявлення серцево-судинних ускладнень і комплексного підходу до ведення хворих із ХОЗЛ.

5.1.3. Спільні фактори ризику.

Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця мають низку спільних факторів ризику, які сприяють розвитку та прогресуванню обох патологій. Наявність цих факторів значно підвищує ймовірність формування коморбідного перебігу захворювань.

До основних факторів ризику належать:

- тютюнопаління
- забруднення атмосферного повітря
- професійні шкідливості
- похилий вік
- артеріальна гіпертензія
- дисліпідемія
- цукровий діабет
- ожиріння
- малорухливий спосіб життя [258, 265, 267].

Найважливішим фактором ризику є тютюнопаління, яке відіграє ключову роль у розвитку як ХОЗЛ, так і атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Тютюновий дим містить значну кількість токсичних речовин, що

викликають хронічне запалення дихальних шляхів, ушкодження епітелію бронхів та прогресування бронхообструкції. Одночасно компоненти тютюнового диму сприяють оксидативному стресу, ендотеліальній дисфункції та прискореному розвитку атеросклерозу (Рисунок 1).



Рисунок 1. Роль тютюнопаління та системного запалення у розвитку ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця.

Джерело: складено автором на основі даних сучасних досліджень (Agustí A., Celli B., 2023; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2024; European Society of Cardiology – ESC, 2023)

Важливу роль відіграє також забруднення атмосферного повітря, яке містить дрібнодисперсні частинки та токсичні гази. Їх тривалий вплив сприяє хронічному запаленню дихальних шляхів, а також може негативно впливати на серцево-судинну систему.

Серед метаболічних факторів ризику значне значення мають артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет та ожиріння, які сприяють прогресуванню атеросклерозу та підвищують ризик розвитку ішемічної хвороби серця.

Наявність цих факторів у пацієнтів із ХОЗЛ значно погіршує прогноз і збільшує частоту серцево-судинних ускладнень.

Таким чином, наявність спільних факторів ризику зумовлює тісний взаємозв'язок між ХОЗЛ та ішемічною хворобою серця і сприяє формуванню коморбідного перебігу цих захворювань (Таблиця 2).

Таблиця 2.

Спільні фактори ризику ХОЗЛ та ІХС

Група факторів	Приклади
Поведінкові	Тютюнопаління, низька фізична активність
Екологічні	Забруднення повітря, професійні шкідливості
Метаболічні	Ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемія
Серцево-судинні	Артеріальна гіпертензія
Немодифіковані	Похилий вік

Джерело: складено автором на основі даних сучасних наукових досліджень (Agustí A., 2023; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2024; European Society of Cardiology – ESC, 2023).

5.1.4. Патогенетичні механізми коморбідності.

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) зумовлений складною взаємодією патофізіологічних механізмів, серед яких провідну роль відіграють системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та хронічна гіпоксія. Ці процеси взаємно підсилюють один одного та сприяють розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХОЗЛ [260, 261, 267] (Таблиця 3).

Таблиця 3.

Патогенетичні механізми коморбідності ХОЗЛ та ІХС

Механізм	Основні біологічні процеси	Клінічне значення
Системне запалення	↑ CRP, IL-6, TNF- α	Прискорення атеросклерозу
Оксидативний стрес	Активні форми кисню	Ушкодження ендотелію
Ендотеліальна дисфункція	↓ оксиду азоту	Вазоконстрикція, тромбоз
Хронічна гіпоксія	Активація HIF-1 α	Легенева гіпертензія
Генетичні фактори	Поліморфізми генів цитокінів	Підвищена запальна реакція

Джерело: складено автором на основі даних сучасних наукових досліджень (Agustí A., Celli B., 2023; Sin D.D., Man S.F., 2020; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2024).

Системне запалення. ХОЗЛ характеризується не лише локальним запаленням дихальних шляхів, але й хронічним системним запальним процесом, який охоплює різні органи та системи. У крові пацієнтів із ХОЗЛ часто виявляється підвищений рівень прозапальних медіаторів, зокрема:

- С-реактивного білка (CRP)
- інтерлейкіну-6 (IL-6)
- фактора некрозу пухлин α (TNF- α)
- інтерлейкіну-1 β
- фібриногену.

Хронічна активація запальних механізмів сприяє ушкодженню ендотелію судин, активації моноцитів та макрофагів і стимулює накопичення ліпідів у судинній стінці. У результаті відбувається формування та прогресування атеросклеротичних бляшок, що є патогенетичною основою ішемічної хвороби серця.

Крім того, системне запалення сприяє активації коагуляційної системи, підвищенню рівня фібриногену та збільшенню в'язкості крові, що додатково підвищує ризик тромботичних ускладнень.

Оксидативний стрес. Оксидативний стрес відіграє ключову роль у патогенезі як ХОЗЛ, так і серцево-судинних захворювань. Він виникає внаслідок надмірного утворення активних форм кисню (reactive oxygen species — ROS) та недостатньої активності антиоксидантних систем організму.

Основними джерелами активних форм кисню при ХОЗЛ є:

- тютюновий дим
- активовані нейтрофіли та макрофаги
- запальні клітини бронхіального епітелію.

Надлишок ROS призводить до:

- ушкодження клітинних мембран
- окиснення ліпопротеїнів низької щільності
- активації запальних сигнальних шляхів
- порушення функції ендотелію.

Окиснені ліпопротеїни легко захоплюються макрофагами, що сприяє утворенню пінистих клітин та атеросклеротичних бляшок. Таким чином, оксидативний стрес є важливою ланкою, яка поєднує патогенез ХОЗЛ та ІХС.

Ендотеліальна дисфункція. Ендотеліальна дисфункція вважається одним із ключових механізмів розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХОЗЛ. Під впливом системного запалення та оксидативного стресу відбувається порушення нормальної функції судинного ендотелію.

Основні прояви ендотеліальної дисфункції включають:

- зниження синтезу оксиду азоту (NO)
- підвищення продукції вазоконстрикторних факторів
- активацію тромбоцитів
- підвищення адгезії лейкоцитів до ендотелію
- порушення судинного тонусу.

Зменшення біодоступності оксиду азоту призводить до порушення вазодилатації, підвищення судинного опору та активації процесів атерогенезу. У результаті формується сприятливе середовище для розвитку ішемічної хвороби серця.

Хронічна гіпоксія. Однією з характерних ознак тяжкого перебігу ХОЗЛ є хронічна гіпоксія, що виникає внаслідок порушення вентиляційно-перфузійних відносин у легенях. Тривале зниження рівня кисню в крові призводить до низки патологічних змін, зокрема:

- підвищення навантаження на праві відділи серця
- розвитку легеневої гіпертензії
- ремоделювання легневих судин
- порушення коронарного кровообігу
- збільшення ризику аритмій.

Хронічна гіпоксія також стимулює продукцію еритропоетину та розвиток вторинного еритроцитозу, що сприяє підвищенню в'язкості крові та збільшенню ризику тромбозів.

Генетичні фактори. Генетична схильність відіграє важливу роль у розвитку як хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), так і серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця. Дослідження останніх років свідчать, що певні генетичні варіанти можуть одночасно впливати на формування обох патологій, сприяючи розвитку коморбідного перебігу.

Одним із найбільш вивчених генетичних факторів ризику ХОЗЛ є дефіцит α_1 -антитрипсину, який зумовлений мутаціями гена *SERPINA1*. Недостатність цього протеїну призводить до порушення балансу між протеазами та антипротеазами у легеневій тканині, що спричиняє руйнування альвеол та розвиток емфіземи. Крім того, дефіцит α_1 -антитрипсину асоціюється з підвищеним системним запаленням, що може сприяти прогресуванню атеросклерозу.

Важливу роль у формуванні коморбідності відіграють гени, пов'язані з регуляцією запальної відповіді. Поліморфізми генів прозапальних цитокінів, таких як *IL6*, *TNF- α* та *CRP*, асоціюються з підвищеною активністю системного

запалення. Хронічна активація запального процесу є одним із ключових механізмів як прогресування бронхообструкції при ХОЗЛ, так і розвитку атеросклеротичних змін у судинах.

Також значення мають гени, що регулюють оксидативний стрес. Поліморфізми генів антиоксидантної системи, зокрема *SOD₂*, *GST₁* та *NQO₁*, можуть впливати на здатність організму нейтралізувати активні форми кисню. Надмірний оксидативний стрес призводить до ушкодження ендотелію судин, активації запальних процесів та прискорення атерогенезу.

Крім того, у розвитку коморбідності важливу роль відіграють гени, пов'язані з ліпідним обміном та функцією ендотелію, зокрема *APOE*, *NOS₃* та *PCSK₉*. Варіації цих генів можуть сприяти дисліпідемії, порушенню судинного тонуусу та підвищенню ризику розвитку ішемічної хвороби серця у пацієнтів із ХОЗЛ.

Окрему увагу в сучасних дослідженнях приділяють епігенетичним механізмам, таким як метилування ДНК, модифікації гістонів та регуляція експресії генів за допомогою мікроРНК. Куріння, хронічне запалення та вплив факторів навколишнього середовища можуть змінювати епігенетичний профіль клітин, що сприяє розвитку як легеневої, так і серцево-судинної патології.

Таким чином, генетичні та епігенетичні фактори формують складну мережу взаємодій, яка визначає індивідуальну схильність до розвитку коморбідності ХОЗЛ та ІХС. Подальші дослідження у цій галузі можуть сприяти розробці персоналізованих підходів до профілактики та лікування цих захворювань (Рисунок 2).

5.1.5. Молекулярні механізми коморбідності

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) зумовлений складною взаємодією молекулярних і клітинних механізмів. Ключову роль у розвитку цієї коморбід-

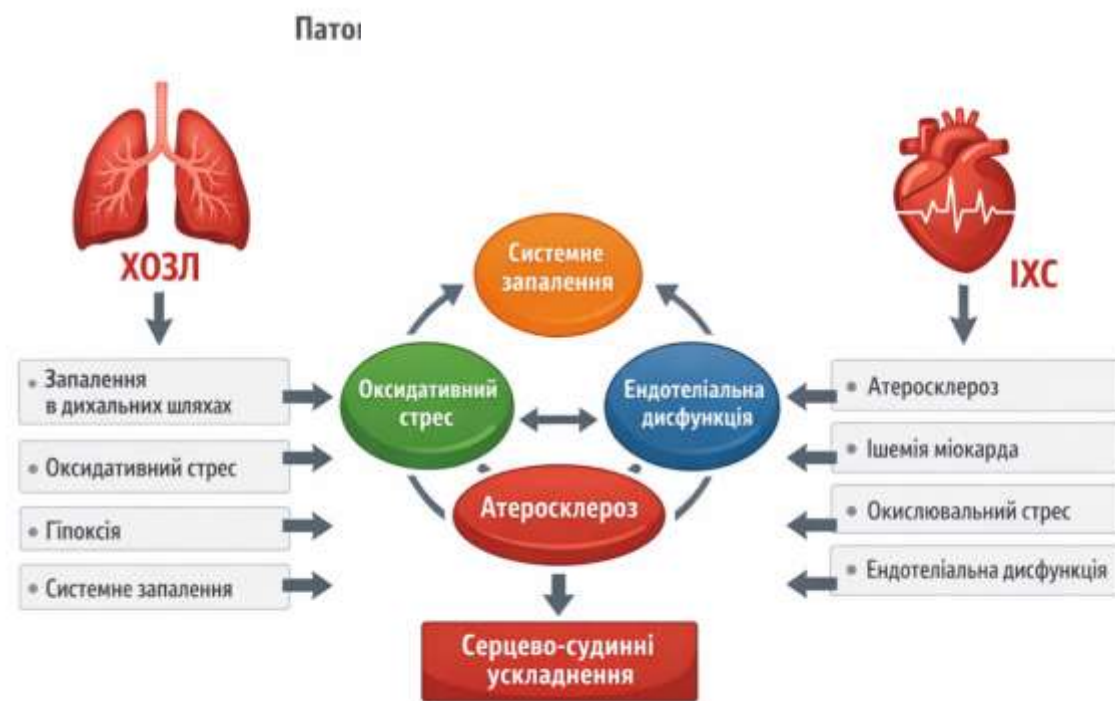


Рисунок 2. Патогенез коморбідності ХОЗЛ та ІХС

Джерело: складено автором на основі даних сучасних наукових досліджень (Agustí A., Celli B., 2023; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2024; European Society of Cardiology – ESC, 2023).

ності відіграють системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та порушення регуляції судинного тонуусу. Ці процеси сприяють розвитку атеросклерозу та прогресуванню серцево-судинної патології у пацієнтів із ХОЗЛ (Рисунок 3).

Системне запалення. Одним із основних молекулярних механізмів взаємодії ХОЗЛ та ІХС є системне запалення. Хронічний запальний процес у дихальних шляхах при ХОЗЛ супроводжується вивільненням прозапальних медіаторів, які потрапляють у системний кровотік і впливають на судинну стінку.

У пацієнтів із ХОЗЛ часто виявляється підвищення рівнів:

- С-реактивного білка (CRP)
- інтерлейкіну-6 (IL-6)
- інтерлейкіну-8 (IL-8)
- фактора некрозу пухлин α (TNF- α).

Ці медіатори сприяють активації ендотеліальних клітин, посиленню адгезії лейкоцитів і стимулюють формування атеросклеротичних бляшок.

Оксидативний стрес. Оксидативний стрес є важливим патогенетичним фактором розвитку як ХОЗЛ, так і ІХС. Під впливом тютюнового диму, забруднення повітря та активності запальних клітин утворюються активні форми кисню.

Вони викликають:

- ушкодження ендотеліальних клітин
- активацію запальних сигнальних шляхів
- окислення ліпопротеїнів низької щільності.

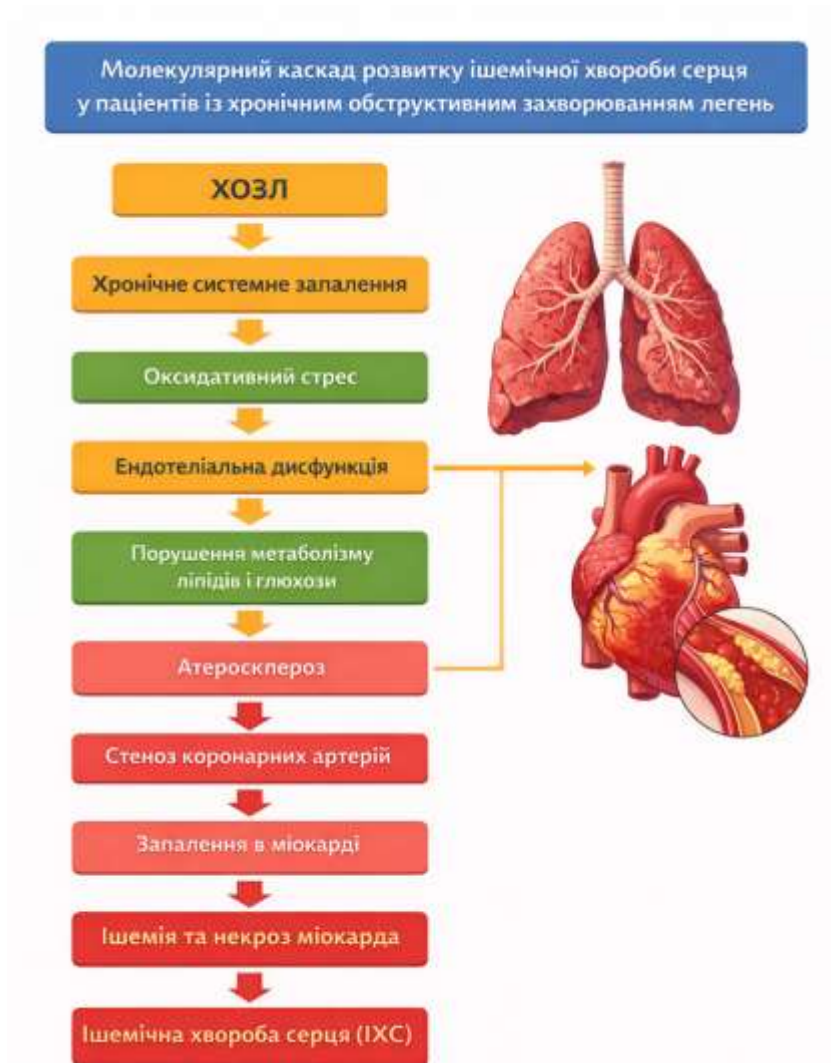


Рисунок 3. Молекулярний каскад розвитку ішемічної хвороби серця у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Джерело: адаптовано автором за Agustí A., 2024; GOLD, 2024.

Окислені ліпопротеїни низької щільності відіграють важливу роль у формуванні атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях.

Ендотеліальна дисфункція. Ендотелій судин відіграє ключову роль у підтриманні судинного гомеостазу. При ХОЗЛ під впливом системного запалення та оксидативного стресу виникає ендотеліальна дисфункція, що проявляється зниженням синтезу оксиду азоту (NO) та підвищенням вазоконстрикторних факторів.

Це призводить до:

- порушення регуляції судинного тону
- підвищення агрегації тромбоцитів
- посилення тромбоутворення
- прогресування атеросклерозу.

Роль гіпоксії. У пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ часто спостерігається хронічна гіпоксія. Зниження насичення крові киснем активує гіпоксія-індукований фактор (HIF-1 α), який бере участь у регуляції експресії генів, пов'язаних із судинним ремоделюванням.

Гіпоксія сприяє:

- вазоконстрикції
- підвищенню тиску в легеневій артерії
- порушенню коронарного кровообігу
- розвитку серцевої недостатності.

Таким чином, молекулярні механізми взаємодії ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця включають комплекс взаємопов'язаних процесів, серед яких провідне значення мають системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та хронічна гіпоксія. Ці механізми взаємно підсилюють один одного та сприяють розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХОЗЛ.

5.1.6. Клінічні прояви коморбідного перебігу

Поєднання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) характеризується складною та різноманітною клінічною картиною. Наявність двох хронічних захворювань значно ускладнює

діагностику, оскільки симптоми можуть перекриватися та взаємно підсилювати один одного.

Клінічні прояви коморбідного перебігу обумовлені як бронхообструкцією та порушенням вентиляції легень, так і недостатністю коронарного кровообігу. У результаті формується комплекс симптомів, пов'язаних із порушенням функції дихальної та серцево-судинної систем (Таблиця 4).

Таблиця 4

Клінічні ознаки, характерні для ХОЗЛ та ІХС

Симптом	ХОЗЛ	ІХС
Задишка	експіраторна	при навантаженні
Біль у грудях	рідко	типовий симптом
Кашель	частий	рідко
Хрипи	свистячі	відсутні

Джерело: складено автором на основі даних клінічних рекомендацій та наукових оглядів (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2024; European Society of Cardiology – ESC, 2023; Agustí A., Celli B., 2023).

До основних клінічних симптомів належать:

- задишка
- біль або дискомфорт у грудній клітці
- тахікардія
- зниження толерантності до фізичного навантаження
- швидка втомлюваність.

Задишка. Задишка є одним із найбільш характерних симптомів у пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС. Її розвиток може бути зумовлений як бронхообструкцією, так і порушенням серцевої функції.

При ХОЗЛ задишка зазвичай має експіраторний характер, поступово прогресує і посилюється під час фізичного навантаження. У пацієнтів із ІХС вона може виникати внаслідок міокардіальної ішемії або розвитку серцевої

недостатності. Для уточнення діагнозу важливе значення мають клінічні прояви, результати фізикального обстеження, лабораторні показники та інструментальні методи дослідження (Таблиця 5).

Біль у грудній клітці. Біль у грудній клітці є типовим проявом ішемічної хвороби серця. Він зазвичай має стискаючий або пекучий характер, локалізується за грудниною та може іррадіювати у ліву руку, плече або нижню щелепу.

У пацієнтів із ХОЗЛ біль може бути пов'язаний із напруженням дихальної мускулатури або кашлем, що іноді ускладнює диференційну діагностику.

Тахікардія. Тахікардія часто спостерігається у пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ та ІХС. Вона може бути наслідком:

- гіпоксії
- активації симпатичної нервової системи
- серцевої недостатності
- застосування бронходилататорів.
- Підвищення частоти серцевих скорочень збільшує потребу міокарда в кисні та може сприяти розвитку ішемії.

Таблиця 5

Диференційна діагностика задишки при хронічному обструктивному
захворюванні легень та серцево-судинних захворюваннях

Ознака	ХОЗЛ	ІХС	Серцева недостатність
Початок задишки	Поступовий	Під час навантаження	Поступовий або гострий
Тип задишки	Експіраторна	При фізичному навантаженні	Інспіраторна або змішана
Кашель	Частий, з мокротинням	Рідко	Часто сухий

Ознака	ХОЗЛ	ІХС	Серцева недостатність
Біль у грудній клітці	Рідко	Типовий симптом	Може бути
Хрипи	Свистячі	Зазвичай відсутні	Вологі
Набряки	Рідко	Нечасто	Часто
BNP	Норма	Норма	Підвищений
Спірометрія	Обструкція	Норма	Норма або рестрикція

Джерело: складено автором на основі клінічних рекомендацій та наукових оглядів (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2024; European Society of Cardiology – ESC, 2023; Agustí A., Celli B., 2023).

Зниження толерантності до фізичного навантаження. Пацієнти з коморбідністю ХОЗЛ та ІХС часто відзначають значне зниження толерантності до фізичних навантажень. Навіть незначна активність може супроводжуватися вираженою задишкою, слабкістю та дискомфортом у грудній клітці.

Це зумовлено:

- порушенням вентиляційної функції легень
- зниженням серцевого викиду
- гіпоксією тканин
- порушенням м'язового метаболізму.

Швидка втомлюваність. Швидка втомлюваність є одним із ранніх проявів коморбідного перебігу ХОЗЛ та ІХС. Вона виникає внаслідок хронічної гіпоксії, системного запалення та порушення енергетичного обміну в організмі.

Інші клінічні прояви. У деяких пацієнтів можуть спостерігатися додаткові симптоми:

- хронічний кашель із мокротинням
- набряки нижніх кінцівок
- запаморочення
- порушення серцевого ритму

- ціаноз.

Наявність цих симптомів може свідчити про прогресування серцево-судинної патології або розвиток ускладнень.

5.1.7. Сучасні методи діагностики

Діагностика коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) потребує комплексного підходу, який включає функціональні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Використання сучасних діагностичних технологій дозволяє своєчасно виявляти обидві патології, оцінювати їх тяжкість та прогнозувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

5.1.7.1. Функціональні методи. Функціональні методи дослідження відіграють важливу роль у діагностиці порушень вентиляційної функції легень та оцінці фізичної працездатності пацієнтів.

Спірометрія. Спірометрія є основним методом діагностики ХОЗЛ [256]. Вона дозволяє визначити ступінь бронхообструкції та оцінити функціональний стан легень. Вітчизняні клінічні рекомендації також підкреслюють важливість комплексної оцінки функції легень та серцево-судинної системи [266].

Основні показники спірометрії:

- об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁)
- форсована життєва ємність легень (FVC)
- співвідношення ОФВ₁/FVC.

Зниження показника ОФВ₁/FVC менше 0,70 після застосування бронходилататора підтверджує наявність обструкції дихальних шляхів.

Пікфлоуметрія. Пікфлоуметрія використовується для оцінки максимальної швидкості видиху. Цей метод дозволяє контролювати перебіг захворювання та ефективність лікування.

Тест із шестихвилинною ходьбою. Тест із шестихвилинною ходьбою застосовується для оцінки толерантності до фізичного навантаження та функціонального стану серцево-судинної і дихальної систем.

5.1.7.2 Інструментальні методи

Інструментальні методи дослідження дозволяють оцінити структурні зміни в легенях і серці, а також виявити ознаки ішемії міокарда.

Електрокардіографія (ЕКГ). ЕКГ є одним із основних методів діагностики ішемічної хвороби серця. Вона дозволяє виявити:

- ознаки ішемії міокарда
- порушення серцевого ритму
- гіпертрофію відділів серця.

Ехокардіографія. Ехокардіографія дає можливість оцінити:

- скоротливу функцію міокарда
- фракцію викиду лівого шлуночка
- наявність легеневої гіпертензії
- структурні зміни серця.

Рентгенографія органів грудної клітки. Рентгенографія дозволяє виявити:

- ознаки емфіземи легень
- збільшення серця
- застійні явища в легенях.

Комп'ютерна томографія. Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності використовується для детальної оцінки структури легеневої тканини та виявлення емфізематозних змін.

5.1.7.3 Лабораторна діагностика

Лабораторні методи дослідження дозволяють оцінити запальні процеси, стан серцево-судинної системи та ризик розвитку ускладнень.

Маркери запалення. До основних маркерів системного запалення належать:

- С-реактивний білок (CRP)
- інтерлейкін-6
- фактор некрозу пухлин α .

Підвищення рівня цих показників свідчить про активність запального процесу.

Кардіальні біомаркери. Для діагностики серцево-судинної патології використовуються:

- тропонін
- BNP або NT-proBNP.

Підвищення рівня тропоніну може свідчити про ушкодження міокарда, тоді як BNP є маркером серцевої недостатності.

Інші лабораторні показники Додаткове значення мають:

- загальний аналіз крові
- ліпідний профіль
- глюкоза крові
- показники коагуляції.

Ці дослідження допомагають оцінити загальний стан організму та виявити фактори ризику серцево-судинних захворювань (Рисунок 4).

5.1.8. Особливості лікування та ведення пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) створює значні труднощі у виборі оптимальної терапії. Це пов'язано з тим, що деякі препарати, які застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань, можуть впливати на бронхіальну прохідність, тоді як бронходилататори здатні змінювати функцію серцево-судинної системи.

Лікування пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС повинно бути комплексним і базуватися на сучасних клінічних рекомендаціях [256, 257, 266], з урахуванням індивідуального перебігу, мультидисциплінарному веденні та ретельному контролю фармакотерапії.

Основні принципи ведення пацієнтів. Ведення пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС повинно включати:

- контроль бронхообструкції
- зменшення серцево-судинного ризику



Рисунок 4. Алгоритм діагностики коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця.

Джерело: складено автором на основі клінічних рекомендацій (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2024; European Society of Cardiology – ESC, 2023).

- профілактику загострень ХОЗЛ
- попередження коронарних подій
- модифікацію факторів ризику.

Особливо важливими є:

- відмова від куріння
- контроль артеріального тиску
- корекція дисліпідемії
- контроль глікемії.

Особливості фармакотерапії.

β-блокатори. Раніше вважалося, що β-блокатори протипоказані пацієнтам із ХОЗЛ через ризик бронхоспазму. Однак сучасні дослідження показали, що кардіоселективні β-блокатори є безпечними.

Рекомендовані препарати:

- бісопролол
- метопролол
- небіволлол.

Переваги:

- зменшення частоти серцевих скорочень
- зниження ризику інфаркту міокарда
- покращення виживаності пацієнтів.

Бронходилататори. Основою лікування ХОЗЛ є бронходилататори тривалої дії.

Основні групи:

- β₂-агоністи тривалої дії (LABA)
- антихолінергічні препарати (LAMA).

Слід враховувати, що β₂-агоністи можуть спричиняти:

- тахікардію
- аритмії
- підвищення артеріального тиску.

Тому необхідний ретельний кардіологічний контроль.

Інгаляційні кортикостероїди. Інгаляційні кортикостероїди застосовуються для зменшення запалення в дихальних шляхах та профілактики загострень ХОЗЛ.

Деякі дослідження показують, що вони можуть:

- знижувати рівень системного запалення
- зменшувати ризик серцево-судинних ускладнень.

Контроль гіпоксії. Хронічна гіпоксія при ХОЗЛ може сприяти:

- розвитку легеневої гіпертензії
- перевантаженню правих відділів серця
- прогресуванню серцевої недостатності.

У таких випадках застосовується довготривала киснева терапія, яка:

- покращує насичення крові киснем
- зменшує навантаження на серце
- покращує прогноз.

Профілактика загострень ХОЗЛ. Загострення ХОЗЛ значно підвищують ризик серцево-судинних подій.

Основні профілактичні заходи:

- вакцинація проти грипу
- вакцинація проти пневмококової інфекції
- регулярна бронходилататорна терапія
- легенева реабілітація.

Мультидисциплінарний підхід. Оптимальне ведення пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС потребує співпраці різних спеціалістів:

- пульмонолога
- кардіолога
- сімейного лікаря
- реабілітолога.

Такий підхід дозволяє:

- своєчасно виявляти ускладнення
- оптимізувати фармакотерапію
- покращити якість життя пацієнтів.

Отже коморбідний перебіг ХОЗЛ та ІХС потребує комплексного підходу до лікування, що включає контроль бронхообструкції, оптимізацію серцево-судинної терапії та профілактику загострень.

Раціональне застосування кардіоселективних β -блокаторів, сучасних бронходилататорів та інгаляційних кортикостероїдів дозволяє ефективно контролювати перебіг обох захворювань і знижувати ризик серцево-судинних ускладнень.

5.1.9. Серцево-судинні ускладнення при ХОЗЛ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є системним захворюванням, яке супроводжується не лише ураженням дихальних шляхів, але й розвитком численних позалегенових ускладнень. Найбільш клінічно значущими серед них є серцево-судинні захворювання, які значно впливають на прогноз і смертність пацієнтів.

За даними сучасних епідеміологічних досліджень, приблизно 30–40 % смертей у пацієнтів із ХОЗЛ пов'язані саме із серцево-судинними подіями. Це пояснюється наявністю спільних факторів ризику, а також системними патофізіологічними механізмами, зокрема системним запаленням, оксидативним стресом та ендотеліальною дисфункцією.

Ішемічна хвороба серця. Ішемічна хвороба серця є одним із найпоширеніших серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХОЗЛ.

Основні механізми розвитку ІХС при ХОЗЛ:

- системне запалення
- оксидативний стрес
- ендотеліальна дисфункція
- хронічна гіпоксія
- прискорений розвиток атеросклерозу.

У пацієнтів із ХОЗЛ часто спостерігаються:

- стабільна стенокардія
- гострий коронарний синдром
- інфаркт міокарда.

Важливо зазначити, що симптоми ІХС можуть бути масковані задишкою, яка характерна для ХОЗЛ, що ускладнює діагностику.

Серцева недостатність. Серцева недостатність є ще одним поширеним ускладненням у пацієнтів із ХОЗЛ.

Вона може виникати внаслідок:

- тривалої гіпоксії
- легеневої гіпертензії
- перевантаження правих відділів серця.

Характерним проявом є легеневе серце (cor pulmonale) — патологічний стан, який характеризується гіпертрофією та дилатацією правого шлуночка.

Клінічні симптоми:

- задишка
- набряки нижніх кінцівок
- швидка втомлюваність
- збільшення печінки.

Порушення серцевого ритму. Порушення серцевого ритму часто зустрічаються у пацієнтів із ХОЗЛ і можуть бути спричинені:

- гіпоксією
- електролітними порушеннями
- впливом медикаментів
- підвищеним симпатичним тонусом.

Найбільш поширені аритмії:

- фібриляція передсердь
- шлуночкові аритмії
- синусова тахікардія.

Наявність аритмій значно погіршує прогноз та підвищує ризик раптової серцевої смерті.

Легенева гіпертензія. Легенева гіпертензія є частим ускладненням у пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ.

Основні механізми:

- вазоконстрикція легеневих судин
- ремоделювання судинної стінки
- хронічна гіпоксія.

Клінічні прояви:

- прогресуюча задишка
- зниження толерантності до фізичного навантаження
- запаморочення
- синкопальні стани.

Легенева гіпертензія може призводити до розвитку правошлуночкової серцевої недостатності.

Вплив загострень ХОЗЛ на серцево-судинні події. Загострення ХОЗЛ значно підвищують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда [264].

Під час загострення спостерігається:

- підвищення системного запалення
- гіпоксія
- активація симпатичної нервової системи
- підвищення коагуляційної активності крові.

У цей період ризик розвитку інфаркту міокарда або інсульту може збільшуватися у кілька разів.

Отже серцево-судинні ускладнення є важливою складовою клінічного перебігу ХОЗЛ і суттєво впливають на прогноз захворювання. Найбільш поширеними ускладненнями є ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, порушення серцевого ритму та легенева гіпертензія.

Рання діагностика серцево-судинних ускладнень та комплексний підхід до лікування пацієнтів із ХОЗЛ дозволяють знизити ризик тяжких кардіальних подій і покращити якість життя хворих.

5.1.10. Вплив терапії ХОЗЛ на серцево-судинний ризик

Фармакотерапія хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) спрямована на зменшення бронхообструкції, покращення вентиляції легень,

профілактику загострень та підвищення якості життя пацієнтів. Однак деякі препарати, що застосовуються для лікування ХОЗЛ, можуть впливати на серцево-судинну систему, змінюючи частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск або ризик розвитку аритмій.

Тому оцінка серцево-судинного ризику є важливою складовою ведення пацієнтів із ХОЗЛ, особливо при наявності коморбідної ішемічної хвороби серця (ІХС).

В₂-агоністи. В₂-агоністи є одними з основних препаратів для лікування ХОЗЛ. Вони спричиняють розслаблення гладких м'язів бронхів та покращують прохідність дихальних шляхів.

Основні представники:

- сальбутамол
- формотерол
- салметерол.

Разом із бронходилатаційним ефектом β₂-агоністи можуть впливати на серцево-судинну систему.

Можливі кардіальні ефекти:

- тахікардія
- підвищення артеріального тиску
- порушення серцевого ритму
- подовження інтервалу QT.

Ці ефекти пов'язані з активацією β-адренорецепторів та стимуляцією симпатичної нервової системи. У більшості випадків вони мають помірний і транзиторний характер, але у пацієнтів із тяжкою ІХС потребують контролю.

Антихолінергічні препарати. Антихолінергічні препарати (LAMA) блокують мускаринові рецептори в бронхах, що призводить до бронходилатації.

Основні препарати:

- тіотропій
- глікопіроній
- аклідіній.

У порівнянні з β_2 -агоністами вони мають менший вплив на серцево-судинну систему.

Більшість досліджень показує, що антихолінергічні препарати:

- не збільшують ризик серцево-судинних подій
- можуть навіть знижувати ризик госпіталізацій завдяки зменшенню загострень ХОЗЛ.

Інгаляційні кортикостероїди. Інгаляційні кортикостероїди застосовуються у пацієнтів із частими загостреннями ХОЗЛ.

Основні ефекти:

- зменшення запалення у дихальних шляхах
- зниження частоти загострень
- зменшення системного запалення.

Зменшення системного запалення може позитивно впливати на серцево-судинну систему, оскільки хронічне запалення є важливим фактором розвитку атеросклерозу.

Комбінована терапія. У сучасній клінічній практиці часто застосовуються комбіновані препарати:

- LABA + LAMA
- LABA + ICS
- LABA + LAMA + ICS.

Комбінована терапія дозволяє:

- покращити функцію легень
- зменшити симптоми
- знизити частоту загострень.

Зменшення загострень ХОЗЛ має важливе значення, оскільки саме загострення асоціюються з підвищеним ризиком інфаркту міокарда та інсульту.

Вплив кисневої терапії. Довготривала киснева терапія застосовується у пацієнтів із тяжкою гіпоксемією.

Основні ефекти:

- покращення оксигенації крові

- зменшення легеневої гіпертензії
- зниження навантаження на серце.

Доведено, що тривала киснева терапія може покращувати виживаність пацієнтів із тяжким ХОЗЛ.

Таким чином фармакотерапія ХОЗЛ може як впливати на серцево-судинний ризик, так і сприяти його зниженню за рахунок контролю запалення та профілактики загострень.

В₂-агоністи можуть спричиняти помірні кардіальні ефекти, тоді як антихолінергічні препарати та інгаляційні кортикостероїди мають більш сприятливий профіль безпеки щодо серцево-судинної системи.

Раціональне застосування бронходилататорів, комбінованої терапії та кисневої підтримки дозволяє не лише контролювати симптоми ХОЗЛ, але й знижувати ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із коморбідною патологією.

5.1.11. Біомаркери коморбідності ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця

Останніми роками значна увага приділяється вивченню біомаркерів, які дозволяють оцінити ступінь системного запалення, тяжкість захворювання та ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із коморбідністю хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС).

Біомаркери можуть використовуватися для:

- ранньої діагностики серцево-судинних ускладнень
- оцінки активності системного запалення
- прогнозування перебігу захворювання
- моніторингу ефективності лікування.

С-реактивний білок (CRP). С-реактивний білок є одним із найважливіших маркерів системного запалення. У пацієнтів із ХОЗЛ часто спостерігається підвищення рівня CRP у крові, що пов'язано з хронічним запальним процесом у дихальних шляхах.

Клінічне значення CRP:

- корелює з тяжкістю ХОЗЛ
- пов'язаний із ризиком розвитку атеросклерозу
- є предиктором серцево-судинних подій.

Підвищений рівень CRP асоціюється з підвищеним ризиком:

- інфаркту міокарда
- інсульту
- серцевої недостатності.

Інтерлейкіни. Інтерлейкіни є важливими медіаторами запального процесу.

Найбільш досліджені при коморбідності ХОЗЛ та ІХС:

- ІЛ-6
- ІЛ-8
- ІЛ-1 β

Функції інтерлейкінів:

- стимуляція запальної реакції
- активація ендотеліальних клітин
- участь у формуванні атеросклеротичних бляшок.

Підвищення рівня ІЛ-6 часто пов'язане з:

- прогресуванням атеросклерозу
- збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень.

Натрійуретичні пептиди (BNP та NT-proBNP). BNP та NT-proBNP є маркерами серцевої недостатності.

Вони синтезуються кардіоміоцитами у відповідь на:

- підвищення тиску в серцевих камерах
- перевантаження міокарда.

Клінічне значення:

- рання діагностика серцевої недостатності
- диференційна діагностика задишки кардіального та легеневого

походження

- оцінка прогнозу у пацієнтів із ХОЗЛ.

У пацієнтів із коморбідністю підвищення BNP може свідчити про розвиток:

- правошлуночкової недостатності
- легеневої гіпертензії.

Кардіальні тропоніни. Кардіальні тропоніни (troponin I та troponin T) є специфічними маркерами ушкодження міокарда.

Їх підвищення може спостерігатися при:

- гострому коронарному синдромі
- інфаркті міокарда
- тяжких загостреннях ХОЗЛ.

Під час загострення ХОЗЛ підвищення тропонінів часто пов'язане з:

- гіпоксією
- тахікардією
- перевантаженням міокарда.

Наявність підвищених рівнів тропоніну асоціюється з погіршенням прогнозу та підвищенням смертності.

Інші перспективні біомаркери. У сучасних дослідженнях також вивчаються нові біомаркери коморбідності:

- фібриноген
- мієлопероксидаза
- галектин-3
- мікроРНК.

Ці молекули можуть відображати:

- активність запального процесу
- ступінь ремоделювання судин
- прогресування серцево-судинної патології.

Таким чином біомаркери відіграють важливу роль у діагностиці та прогнозуванні перебігу коморбідності ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця. Визначення рівнів CRP, інтерлейкінів, натрійуретичних пептидів та кардіальних тропонінів дозволяє оцінити ступінь системного запалення, функціональний стан серцево-судинної системи та ризик розвитку ускладнень (Таблиця 6).

Подальше вивчення нових біомаркерів відкриває перспективи для персоналізованої медицини та більш ефективного лікування пацієнтів із коморбідною патологією.

5.1.12. Метааналіз клінічних досліджень

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) активно досліджується у численних клінічних дослідженнях. Метааналіз результатів цих досліджень дозволяє оцінити поширеність коморбідності, визначити фактори ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та оцінити вплив ХОЗЛ на прогноз пацієнтів із коронарною патологією.

Таблиця 6

Основні біомаркери коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця

Біомаркер	Основне значення
CRP	Системне запалення
IL-6	Запальний процес
BNP	Серцева недостатність
NT-proBNP	Перевантаження серця
Тропонін	Ушкодження міокарда
Фібриноген	Ризик тромбозу

Джерело: складено автором на основі сучасних наукових досліджень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2024; Agustí A., Celli B., 2023; Sin D.D., Man S.F., 2020).

Більшість сучасних досліджень підтверджують, що пацієнти з ХОЗЛ мають значно вищий ризик розвитку серцево-судинних подій порівняно із загальною популяцією.

Поширеність коморбідності. За результатами великих епідеміологічних досліджень встановлено, що:

- ІХС виявляється приблизно у 30–60 % пацієнтів із ХОЗЛ

- ризик розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів із ХОЗЛ у 2–3 рази вищий
- серцево-судинні захворювання є причиною приблизно 40 % смертей серед пацієнтів із ХОЗЛ.

Поширеність коморбідності значно зростає з віком та при тяжкому перебігу ХОЗЛ.

Результати ключових клінічних досліджень. Низка клінічних досліджень підтверджує зв'язок між зниженням функції легень та підвищеним серцево-судинним ризиком (Таблиця 7).

Таблиця 7

Основні клінічні дослідження коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця

Автор	Рік	Кількість пацієнтів	Основні результати
Bhatt S.P.	2020	≈5400	ХОЗЛ асоціюється з підвищеним ризиком ІХС
Watz H.	2021	≈3200	Системне запалення пов'язане з серцево-судинними подіями
Dransfield M.T.	2022	≈6200	Загострення ХОЗЛ підвищують ризик інфаркту міокарда
Carter P.	2022	≈4100	Зниження ОФВ1 корелює з підвищеним ризиком ІХС
Sin D.D.	2021	≈2900	Підвищений CRP асоціюється з серцево-судинною смертністю

Джерело: складено автором на основі даних клінічних досліджень та наукових оглядів (Bhatt S.P. et al., 2020; Dransfield M.T. et al., 2022; Watz H. et al., 2021; Agustí A., Celli B., 2023).

Вплив загострень ХОЗЛ на серцево-судинні події. Результати метааналізу показують, що загострення ХОЗЛ є важливим фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Під час загострення спостерігаються:

- посилення системного запалення
- підвищення рівня цитокінів

- активація коагуляційної системи
- гіпоксія.

У цей період ризик розвитку гострого інфаркту міокарда може збільшуватися у 2–5 разів.

Зниження функції легень як предиктор серцево-судинного ризику. Доведено, що зниження показників функції зовнішнього дихання, зокрема ОФВ₁, є незалежним предиктором серцево-судинної смертності.

Пацієнти з тяжким ХОЗЛ мають:

- вищий ризик коронарних подій
- більшу частоту госпіталізацій
- підвищений рівень смертності.

Клінічне значення результатів метааналізу. Результати метааналізу клінічних досліджень свідчать про необхідність:

- раннього виявлення серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ХОЗЛ
- активного контролю факторів ризику
- комплексного підходу до лікування коморбідної патології.

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із:

- частими загостреннями ХОЗЛ
- тяжким зниженням функції легень
- високим рівнем системного запалення.

Таким чином метааналіз клінічних досліджень підтверджує тісний взаємозв'язок між хронічним обструктивним захворюванням легень та ішемічною хворобою серця. Пацієнти з ХОЗЛ мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних подій, що пов'язано із системним запаленням, оксидативним стресом та ендотеліальною дисфункцією.

Отримані результати підкреслюють важливість мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із коморбідною патологією та необхідність ранньої профілактики серцево-судинних ускладнень

5.1.13. Алгоритм ведення пацієнтів

Алгоритм ведення пацієнтів із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) передбачає комплексну оцінку клінічного стану, функції легень і серцево-судинної системи, а також індивідуалізований підбір терапії (Рисунок 5).

Етапи ведення пацієнта передбачають:

Первинна оцінка стану:

- збір анамнезу
- оцінка симптомів (задишка, біль у грудях, кашель)
- оцінка факторів ризику
- фізикальне обстеження.

Діагностичний етап:

- Дослідження:

- спірометрія
- електрокардіографія
- ехокардіографія
- рентгенографія або КТ органів грудної клітки
- визначення біомаркерів (CRP, BNP, тропонін).

- Оцінка тяжкості захворювань

- визначення ступеня бронхообструкції
- оцінка серцево-судинного ризику
- аналіз частоти загострень ХОЗЛ.

Вибір терапії

Основні напрямки лікування:

- бронходилататорна терапія
- антиангінальна терапія
- антиагреганти
- статини
- кардіоселективні β -блокатори.



Рисунок 5. Алгоритм ведення пацієнтів із коморбідністю хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця.

Джерело: складено автором на основі рекомендацій (GOLD, 2024; ESC, 2023).

Контроль ефективності лікування

- оцінка симптомів
- контроль функції легень
- контроль серцево-судинних показників
- профілактика загострень.

5.1.14.Клінічні приклади коморбідності ХОЗЛ та ІХС

Клінічний випадок 1

Пацієнт: чоловік, 65 років. **Анамнез:** куріння протягом 40 років (40 pack-years), артеріальна гіпертензія.

Скарги: задишка при помірному фізичному навантаженні, хронічний кашель із мокротинням, періодичний стискаючий біль за грудиною.

Обстеження: Спірометрія: ОФВ₁ — 48 % від належного. ЕКГ: депресія сегмента ST у відведеннях V4–V6.

Лабораторні показники: CRP — підвищений, LDL-холестерин — 4,2 ммоль/л.

Діагноз: ХОЗЛ, GOLD 3 (тяжкий перебіг). Ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження.

Лікування: LABA + LAMA (формотерол + тіотропій), ацетилсаліцилова кислота 75 мг/добу, аторвастатин 20 мг/добу, бісопролол 5 мг/добу.

Результат: через 6 місяців спостерігалось: зменшення задишки, покращення толерантності до фізичного навантаження, відсутність нападів стенокардії.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка: 72 роки. **Анамнез:** ХОЗЛ протягом 10 років, перенесений інфаркт міокарда.

Скарги: прогресуюча задишка, швидка втомлюваність, набряки нижніх кінцівок.

Обстеження: Спірометрія: ОФВ₁ — 38 %. Ехокардіографія: фракція викиду — 40 %, ознаки легеневої гіпертензії., BNP — підвищений.

Діагноз: ХОЗЛ, тяжкий перебіг. Ішемічна хвороба серця.. Хронічна серцева недостатність.

Лікування: LABA + LAMA + ICS, інгібітор АПФ (периндоприл), бісопролол, фуросемід, статин.

Результат: через 3 місяці лікування: зменшення набряків, покращення сатурації кисню, зниження рівня BNP.

5.1.15. Перспективи майбутніх досліджень

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенетичних механізмів та клінічних проявів цих захворювань, багато аспектів їх взаємодії потребують подальшого дослідження.

Одним із перспективних напрямків є поглиблене вивчення **молекулярних і клітинних механізмів**, що лежать в основі коморбідності ХОЗЛ та ІХС. Особливий інтерес становить роль системного запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та порушень метаболізму у розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХОЗЛ.

Важливим напрямком подальших досліджень є **пошук нових біомаркерів**, які дозволять більш точно прогнозувати ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із ХОЗЛ. Вивчення генетичних факторів, мікроРНК та інших молекулярних маркерів може сприяти ранньому виявленню пацієнтів із високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця.

Перспективним є також **вивчення ефективності сучасних фармакологічних стратегій** лікування пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС. Подальші клінічні дослідження мають бути спрямовані на оптимізацію комбінованої терапії, оцінку безпечності бронходилататорів у пацієнтів із серцево-судинною патологією та визначення ролі кардіоселективних β -блокаторів у цій групі хворих.

Крім того, значний інтерес становить розвиток **персоналізованої медицини**, яка передбачає індивідуалізацію діагностичних і терапевтичних підходів з урахуванням клінічних, генетичних та біохімічних характеристик пацієнта.

Таким чином, подальші дослідження коморбідності ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця повинні бути спрямовані на поглиблене вивчення патофізіологічних механізмів, пошук нових біомаркерів, удосконалення методів ранньої діагностики та оптимізацію терапевтичних стратегій, що дозволить покращити прогноз і якість життя пацієнтів.

5.1.16. Висновки

1. Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) є поширеним клінічним явищем і суттєво впливає на прогноз, якість життя та рівень смертності пацієнтів.

2. Поширеність серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ХОЗЛ значно вища, ніж у загальній популяції, що обумовлено наявністю спільних факторів ризику, зокрема тютюнопаління, похилого віку, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії.

3. Важливу роль у розвитку коморбідності відіграють патогенетичні механізми, серед яких провідне значення мають системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та хронічна гіпоксія.

4. Клінічний перебіг коморбідності ХОЗЛ та ІХС характеризується поєднанням респіраторних і кардіальних симптомів, що може ускладнювати своєчасну діагностику та потребує комплексного підходу до обстеження пацієнтів.

5. Сучасна діагностика коморбідності базується на поєднанні функціональних, інструментальних та лабораторних методів дослідження, зокрема спірометрії, електрокардіографії, ехокардіографії та визначення біомаркерів.

6. Біомаркери системного запалення та серцевої дисфункції (CRP, BNP, NT-proBNP, кардіальні тропоніни) можуть бути корисними для оцінки ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХОЗЛ.

7. Лікування пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС потребує індивідуалізованого підходу, який включає контроль факторів ризику,

оптимізацію бронходилататорної терапії та застосування кардіологічних препаратів відповідно до сучасних рекомендацій.

8. Особливе значення має мультидисциплінарний підхід до ведення таких пацієнтів, що передбачає співпрацю пульмонологів, кардіологів та лікарів загальної практики.

9. Подальші наукові дослідження мають бути спрямовані на поглиблене вивчення патогенетичних механізмів коморбідності, пошук нових біомаркерів та розробку ефективних стратегій персоналізованого лікування.

10. Комплексний підхід до діагностики та лікування коморбідності ХОЗЛ та ІХС може сприяти зниженню частоти серцево-судинних ускладнень і покращенню прогнозу пацієнтів.

REFERENCES

1. Avtandylov H. G. Introduction to quantitative pathological morphology. M.: Medicine, 1980. 215 p.
2. Bartsikhovsky V. V., Sherstyuk P. Ya. Medical biology: textbook. K: VSV "Medicine". 2011. P. 312.
3. Berezovska I. B., Sverstyuk A. S., Klymuk N. Ya., Kuchvara O. M., Vakulenko L. O. Application of time analysis methods in the diagnosis of the cardiovascular system. Materials of the II International Scientific and Practical Internet Conference on the occasion of the celebration of the 30th anniversary of the Department of Informatics and Methods of its Teaching, November 8–9, 2018. Ternopil, 2018. P. 153–156.
4. Belykh I. A., Kleshchev M. F. Biological and chemical sensor systems. Manual. National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute". Kharkiv: NTU "KhPI". 2011. P. 144
5. Bighunyak T. V., Sverstyuk A. S., Bighunyak K. O. Some aspects of the use of immunosensors in medicine. Medical Forum. 2018. No. 14 (14). P. 8–11.
6. Bugriy N. V., Yeleyko Ya. I., Zhernovy Yu. V. Limit distributions of time-averaged random evolutions built on solutions of ordinary differential equations. Visnyk of Lviv University. Applied Mathematics and Informatics Series. 2004. Issue 9. P. 63–73.
7. Vakulenko D. V., Kravets N. O., Sverstyuk A. S., Semenets A. V., Klymuk N. Ya., Kuchvara O. M. Construction of a correlation portrait in diseases of the cardiovascular system. Measuring and computing equipment in technological processes. 2017. No. 2. P. 154–158.
8. Vyshnevetsky V. Yu., Strochan T. P. Construction of a biosensor system for environmental monitoring based on a simulation computer model of a biosensor Izvestiya YuFU. Technical sciences. 2015. No. 12 (173). P. 161–171.
9. Vlasyuk A. P., Bagnyuk O. M. Finding unknown parameters of a pollution source in one-dimensional non-stationary mass transfer problems Mathematical and computer modeling. Series: Technical sciences. 2014. Issue 11. P. 29–36.
10. Vlasyuk A. P., Zhukovska N. A., Zhukovsky V. V., Fedorchuk V. Yu. Mathematical and computer modeling of the influence of heat and mass transfer on the spatial stress-strain state of the soil massif. Scientific notes of the V. I. Vernadsky Tavrichesky National University. Series: Technical Sciences. 2018. Vol. 29 (68), No. 2. P. 108–115.
11. Grechanina O. Ya. Prospects for the development of clinical genetics in Ukraine. Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2003. No. 4. P. 668–680.
12. Grechanina O. Ya., Hoffmann G., Bogatyreva R. V., Volosovets O. P. Medical genetics. Textbook. K: "Medicine". 2007. P. 536.

13. Dzyadevych S. V. Amperometric enzyme biosensors. *Biotechnology*. 2008. T. 1, No. 1. P. 46–60.
14. Yeleyko Ya., Kosarevych K. On equilibrium mixed strategies of cooperation and generalized leadership of symmetric oligopoly in a random environment. *Visnyk of Lviv University. Series Applied Mathematics and Informatics*. 2010. Issue 16. P. 114–123.
15. Zaripova V. M. Knowledge base for the design of biosensors. *Prospects for the development of the construction complex*. 2016. No. 1. P. 324–331.
16. Zaripova V. M., Evdoshenko O. I., Lezhnina Yu. A., Petrova I. Yu. Automated support system for conceptual design of biosensors *Prospects for the development of a construction complex*. 2017. No. 1. P. 255–261.
17. Zaripova V. M., Petrova I. Yu. Fundamental studies. Principles of conceptual design of biosensors. 2016. No. 9–3. P. 483–488.
18. Kuntsevich A. V., Kuntsevich V. M. Synthesis of control of invariant sets of families of linear and nonlinear discrete systems with bounded perturbations. *Cybernetics and system analysis*. 2011. Vol. 47, No. 4. P. 65–78.
19. Kuntsevich V. M. Management and identification in the conditions of uncertainty: results and unresolved problems. *Radioelectronic and computer systems*. 2007. No. 5. P. 34–46. Kucherenko I. S., Soldatkin O. O., Kasap B. O., Akata B., Soldatkin O. P., Dzyadevych S. V. The use of silicalites with different particle sizes in the creation of enzyme conductometric biosensors. *Sensor electronics and microsystem technologies*. 2013. Vol. 10. No. 1. P. 60–69.
20. Lytvynenko Ya. V., Lupenko S. A., Sverstyuk A. S. Software complex for processing and modeling synchronously recorded cardiac signals using models and methods of the theory of cyclic functional relations. *Bulletin of Khmelnytsky National University*. 2009. No. 5. P. 80–87.
21. Lytvynenko Ya. V., Lupenko S. A., Shcherbak L. M., Sverstyuk A. S. *Fundamentals of metrology and measuring technology: Textbook*. Ternopil: Ukrmedknyga, 2016. P. 232.
22. Lupenko S. A., Lytvynenko Ya. V., Sverstyuk A. S. Statistical combined analysis of biosignals based on a vector of cyclic rhythmically related random processes. *Electronics and control systems*. 2008. No. 4 (18). P. 22–29.
23. Lupenko S. A., Sverstyuk A. S., Lutsyk N. S., Stadnyk N. B., Zozulya A. M. Conditional cyclic random process as a mathematical model of oscillatory signals and processes with double stochasticity. *Printing and publishing*. 2016. No. 1 (71). P. 147–159.

24. Martsenyuk V. P., Andrushchak I. E., Zinko P. N., Sverstyuk A. S. On the use of lattice differential equations with delay for modeling an immunosensor. *International scientific and technical journal Problems of control and informatics*. 2018. No. 3. P. 37–45.
25. Martsenyuk V. P., Andrushchak I. E., Sverstyuk A. S., Bagriy-Zayats O. A., Kuchvara O. M., Gandzyuk N. M., Maykhruk Z. V., Sarabun R. O. Problems of system analysis and decision-making in biomedical research. *Glushkov Readings: Materials of the conference dedicated to the 90th anniversary of the birth of academician V. M. Glushkova*, September 10–11, 2013 Kyiv. P. 151–154.
26. Martsenyuk V. P., Sverstyuk A. S. On the problem of identifying parameters of systems with a delay of the argument. *Bulletin of the Kyiv University. Series: Physical and Mathematical Sciences*. 2003. No. 4. P. 83–87.
27. Martsenyuk V. P., Didukh V. D., Ladyka R. B., Sverstyuk A. S., Andrushchak I. E., Chernetsky D. V. *Medical and Biological Physics: Textbook*. Ternopil: Ukrmedknyga, 2012. P. 304.
28. Marchuk G. I. *Mathematical Models in Immunology*. M.: Nauka, Main Edition of Physical and Mathematical Literature, 1980. 264 p.
29. Marchuk G. I. *Mathematical models in immunology*. M.: Nauka. 1985. P. 240.
30. Melnyk A. O. Cyberphysical systems: problems of creation and directions of development. *Bulletin of the National University "Lviv Polytechnic". Computer systems and networks*. 2014. No. 806. P. 154–161.
31. Nakonechny O. G., Shusharin Yu. V., Demidenko S. V. Guaranteed estimates of the average value of random sequences. *Bulletin of the Taras Shevchenko National University of Kyiv. Series: Physical and mathematical sciences*. 2014. Issue 4. P. 204–205.
32. Nikashina A. A., Purygin P. P., Reshetylov A. N. Biosensors for environmental control *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2009. T. 11. No. 1–6. P. 1355–1358.
33. Pontryagin L. S., Boltyansky V. G., Gamkrelidze R. V., Mishchenko E. F. *Mathematical theory of optimal processes*. M. 1983. P. 393.
34. Putintseva G. Y. *Medical genetics: textbook*. K.: Medicine, 2008. P. 392.
35. Pshenichny B. N. *Structure of differential games. Theory of optimal solutions*. 1968. No. 1. P. 3–8.
36. Sabadyshin R. O., Bukhalska S. Ye. *Medical biology: textbook*. Vinnytsia: Nova Kniga. 2008. P. 288.
37. Sabadyshin R. O., Bukhalska S. Ye. *Medical biology: textbook*. Vinnytsia: Nova Kniga. 2008. P. 71–73.

38. Sydorenko V. A., Kutsenko V. P., Vakulenko D. V., Sverstyuk A. S., Andrushchak I. E. Clinical Fuzzy controller in the assessment of nonlinear features of heart rate variability and treatment of hypertensive complications of pregnancy. *Medical Informatics and Engineering*. 2011. No. 4. P. 66–72.
39. Рубан Е. В., Варивончик Д. В. Епідеміологічне дослідження канцерогенної небезпеки виробництва кислотних металовмісних азобарвників (ріазоланів) // *Український журнал з проблем медицини праці*. 2010. № 1 (21). С. 21–29.
40. Біологічно активні речовини. Навчальний посібник / В. О. Янченко, О. С. Смольський, Н. С. Ясна. Чернігів: НУЧК, 2023. 348 с.
41. Deepa Goswami et al. Bioremediation of azo dye: A review on strategies, toxicity assessment, mechanisms, bottlenecks and prospects. *Science of the Total Environment* 954 (2024) 17626
42. Brugere J. Recognition of occupational caners in Europe / J. Brugere, C. Naud // *Tutbnewsletter*.– 2003. – № 21. – P. 38–39. (8)
43. Chung KT. Azo dyes and human health: A review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2016;34(4): 233–261. doi:10.1080/10590501.2016.1236602
44. Meyer U. Biodegradation of synthetic organic dyes. In: Leisinger T, Hütter R, Cook AM, Nüesch J, editors. *Microbial degradation of xenobiotics and recalcitrant compounds*. London: Academic Press; 1981. p. 371–385.
45. Mok GH, Freeman G. Application of dyes, manufacture of dye intermediates and the dyes themselves. In: Kent J, Reigel M, editors. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 11th ed. Wiley-Interscience; 2007. p. 449–590.
46. Benkhaya S., M'rabet S., El Harfi A. Classifications, properties, recent synthesis and applications of azo dyes. *Heliyon*. 2020. Vol. 6, Iss. 1. Art. e03271. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03271>
47. Toxicity assessment and microbial degradation of azo dyes / N. S. Sudhakar, J. S. Sudarsan, S. S. Sivaraman et al. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2006. Vol. 44, № 8. P. 618–626.
48. Hernandez-Zamora M., Martínez-Jeronimo F., Cristiani-Urbina E., Canizares-Villanueva R. O. Congo red dye affects survival and reproduction in the cladoceran *Ceriodaphnia dubia*. Effects of direct and dietary exposure. *Ecotoxicology*. 2016. Vol. 25(10). P. 1832–1840.
49. Moosvi M, Kher H, Madamwar D. Isolation, characterization and decolorization of textile dyes by a mixed bacterial consortium JW-2. *Dyes Pigments*. 2007;74(3):723-729.
50. Crettaz S, Kämpfer P, Brüscheweiler BJ, Nussbaumer S, Deflorin O. Survey on hazardous non-regulated aromatic amines as cleavage products of azo dyes detected in textile clothing articles on the Swiss market. *J Consum Prot Food Saf*. 2020;15(1): 49–61. doi:10.1007/s00003-019-01253-8.

51. Villaño D., García-Viguera C., Mena P. Colors: health effects. *Encyclopedia of Food and Health*. Cambridge, 2015. – P. 265–272 <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-384947-2.00190-2>
52. European Food Safety Authority. Refined exposure assessment for azorubine/carmoisine (e 122) // *EFSA J.* – 2015. – Vol. 13, N3. – P. 1–35. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4072>.
53. Bhatt D., Vyas K., Singh S., John P. J., Soni I. Tartrazine induced neurobiochemical alterations in rat brain subregions // *Food Chem. Toxicol.* – 2018. – Vol. 113. – P. 322–327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.011>
54. Elbanna K., Sarhan O. M., Khider M., Elmogy M., Abulreesh H. H., Shaaban M. R. Microbiological, histological, and biochemical evidence for the adverse effects of food azo dyes on rats // *J. Food Drug Anal.* – 2017. – Vol. 25, N3. – P. 667–680. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2017.01.005>
55. Gao Y., Li C., Shen J., Yin H., An X., Jin H. Effect of food azo dye tartrazine on learning and memory functions in mice and rats, and the possible mechanisms involved // *J. Food Sci.* – 2011. – Vol. 76, N6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02267.x>
56. Imane H., Bellahcen S., Souna F. A 90 day oral toxicity study of tartrazine, a synthetic food dye, in wistar rats // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 3, N3. – P. 159–169.
57. Плюта К. В., Снігур Д. В. До питання про механізм окиснення азобарвників на модифікованих вугільно-пастових електродах // *Вісник ОНУ. Хімія*. 2022. Т. 27, вип. 2 (82). С. 50–63.
58. Feng, J., Cerniglia, C. E., & Chen, H. (2012). Toxicological significance of azo dye metabolism by human intestinal microbiota. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 4, 568–586. <https://doi.org/10.2741/400>
59. Mansour HB, Corroler D, Barillier D, Ghedira K, Chekir L, Mosrati R. Evaluation of genotoxicity and pro-oxidant effect of the azo dyes: Acids yellow 17, violet 7 and orange 52, and of their degradation products by *Pseudomonas putida* MT-2. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(9):1670-1677.
60. Biswas P, Jain J, Hasan W, Bose D, Yadav RS. Biochemical alterations and motor dysfunctions in corpus striatum of rat brain exposed to azo dyes. *Toxicology Research.* 2024;13(6):tfae216. doi:10.1093/toxres/tfae216
61. Фармацевтична енциклопедія. Токсикометрія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2242/toksikometriya>
62. Рубан Е. В. Токсикологічні характеристики і гігієнічні умови праці у виробництві металокомплексних азобарвників (ріазоланів) : дис. ... канд. біол. наук : 14.02.01. Київ, 2010. 216 с.

63. Токсикологічні характеристики і гігієнічні умови праці у виробництві металокомплексних азобарвників (ріазоланів) : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 14.02.01 / Е. В. Рубан; Ін-т медицини праці АМН України. – К., 2010. – 20 с. – укр.
64. Shimada C, Kano K, Sasaki YF, Sato I, Tsudua S. Differential colon DNA damage induced by azo food additives between rats and mice. *J Toxicol Sci.* 2010 Aug;35(4): 547-549
65. Гаплик Г. П., Лихацький П. Г., Фіра В. Д., Качур О. І. Зміни показників окисного стресу в щурів за умов застосування харчового барвника азорубіну. *Медична та клінічна хімія.* 2022. Т. 24, № 3. С. 33–40. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i3.13363
66. El-Demerdash F. M. Xenobiotics, oxidative stress, and antioxidants / F. M. El-Demerdash, E. M. Tousson, J. Kurzepa, S. L. Habib // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2018. – P. 1– 2.
67. Adeel, M., Khan, S., & Iqbal, H. (2023). Toxicity assessment and oxidative stress induced by azo dyes: a review. *Chemosphere*, 322, 138117. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2023.138117
68. Gungor, M., & Celik, H. (2020). Assessment of oxidative stress and genotoxicity induced by azo dye Sudan III in rats. *DergiPark International Journal of Research*, 7(2), 45–54. Available at: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/5229567>
69. Kilic, H., & Yildiz, S. (2005). Toxic effects of some azo dyes on the oxidative stress and antioxidant defense system in rats. *Journal of Environmental Biology*, 26(3), 459–463.
70. Особливості перебігу енергетичних процесів у щурів після застосування харчового барвника азорубіну / Г. П. Гаплик, В. Д. Фіра, П. Г. Лихацький, О. І. Качур, В. П. Пида. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2023. № 4. С. 218–223.
71. Azo food dye neurotoxicity in rats: A neurobehavioral, biochemical, and histopathological study / P. Biswas, J. Jain, W. Hasan et al. *Food and Chemical Toxicology.* 2023. Vol. 181. 114067. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114067>
72. Chronic neurological effects and photocatalytic investigation of AZO dyes / P. Rubalajyothi, A. Rajendran, L. Gangadhar, V. Pandiyan. *Neuroscience Informatics.* 2022. Vol. 2, Issue 3. Art. 100049. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuri.2022.100049>.
73. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 57. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1992.
74. Toxicity Assessment of 4 Azo Dyes in Zebrafish Embryos / L. L. Jiang, K. Li, D. L. Yan et al. *International Journal of Toxicology.* 2020. Vol. 39, Issue 2. P. 115–123. DOI: <https://doi.org/10.1177/1091581819898396>

75. Maier, P., & Matter, B. E. (1984). "Ten test systems for the assessment of the mutagenicity of the food dye Red 2G". *Food and Chemical Toxicology*, 22(12), 1011-1020
76. Lei, Z., Li, B., Li, B., Peng, W. Predictors and prognostic impact of left ventricular ejection fraction trajectories in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(6):1429-1438. doi:10.1007/s40520-022-02087-y
77. Liu, Y., Song, J., Wang, W., et al. Association of ejection fraction with mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):3461-3468. doi:10.1002/ehf2.14063
78. Kim MH, Yuan SL, Lee KM, et al. Clinical Outcomes of Calcium-Channel Blocker vs Beta-Blocker: From the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *JACC Asia*. 2023;3(3):446-454. Published 2023 May 2. doi:10.1016/j.jacasi.2023.02.006
79. Lamblin, N., Meurice, T., Tricot, O., et al. Effect of left ventricular systolic dysfunction on secondary medical prevention and clinical outcome in stable coronary artery disease patients. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(1):35-41. doi:10.1016/j.acvd.2016.04.003
80. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019;74(6):1232-1265. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105
81. Fu, Y., Wu, Y., Liu, E. C-reactive protein and cardiovascular disease: From animal studies to the clinic (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Aug;20(2):1211-1219. doi: 10.3892/etm.2020.8840. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32765664; PMCID: PMC7388508.
82. Ridker, P. M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.052.
83. Tito, K., Gebremariam, G. T., Beyene, K., Sander, B., Gebretekla, G. B. Health-related quality of life and treatment satisfaction of patients with cardiovascular disease in Ethiopia. *Front Public Health*. 2022;10:972378. doi: 10.3389/fpubh.2022.972378.
84. Savic, L., Mrdovic, I., Asanin, M., Stankovic, S., Lasica, R., Matic, D., Simic, D., Krljanac, G. Prognostic Impact of Non-Cardiac Comorbidities on Long-Term Prognosis in Patients with Reduced and Preserved Ejection Fraction following Acute Myocardial Infarction. *Journal of Personalized Medicine*. 2023; 13(7):1110. <https://doi.org/10.3390/jpm13071110>
85. Perret-Guillaume C, Joly L, Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(1):6-10. doi:10.1016/j.pcad.2009.05.003

86. Danesh, J., Wheeler, J. G., Hirschfield, G. M., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., Lowe, G. D., Pepys, M. B., Gudnason, V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387–1397. doi: 10.1056/NEJMoa032804.
87. Chen, J., Chen, M.-H., Guo, Y.-L., Zhu, C.-G., Xu, R.-X., Dong, Q., Li, J.-J. Plasma Big Endothelin-1 Level and the Severity of New-onset Stable Coronary Artery Disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2015, 22, 126–135.
88. Tsutamoto, T. Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodelling in patients with first anterior myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2003, 24, 346–355.
89. Rossi A, Carluccio E, Cameli M, et al. Left atrial structural and mechanical remodelling in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4751-4759. doi:10.1002/ehf2.13654
90. Ke, H. Y., Chin, L. H., Tsai, C. S., Lin, F. Z., Chen, Y. H., Chang, Y. L., Huang, S. M., Chen, Y. C., Lin, C. Y. Cardiac calcium dysregulation in mice with chronic kidney disease. *J. Cell Mol. Med.* 2020, 24, 3669–3677.
91. Kenny, B. J., Brown, K. N. ECG T Wave. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855852>
92. Sattler, S. M., Skibsbye, L., Linz, D., Lubberding, A. F., Tfelt-Hansen, J., Jespersen, T. Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large Animal Models. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:158. doi: 10.3389/fcvm.2019.00158.
93. de Blik E. C. ST elevation: Differential diagnosis and caveats. A comprehensive review to help distinguish ST elevation myocardial infarction from nonischemic etiologies of ST elevation. *Turk J Emerg Med.* 2018;18(1):1-10. doi:10.1016/j.tjem.2018.01.008
94. Chen, Z. W., Yu, Z. Q., Yang, H. B., et al. Rapid predictors for the occurrence of reduced left ventricular ejection fraction between LAD and non-LAD related ST-elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:3. Published 2016 Jan 5. doi:10.1186/s12872-015-0178-y
95. Cífková, R. (2023). Hypertension in pregnancy: A diagnostic and therapeutic overview. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 30(4), 289–303. <https://doi.org/10.1007/s40292-023-00582-5>
96. Bajpai, D., Popa, C., Verma, P., Dumanski, S., & Shah, S. (2023). Evaluation and management of hypertensive disorders of pregnancy. *Kidney360*, 4(10), 1512–1525. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000228>

97. Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., et al. (2023). Heart disease and stroke statistics—2023 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 147(8), e93–e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
98. Bucher, V., Mitchell, A. R., Gudmundsson, P., Atkinson, J., Wallin, N., Asp, J., et al. (2024). Prediction of adverse maternal and perinatal outcomes associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 76, 102861. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102861>
99. Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S., et al. (2024). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations. *Pregnancy Hypertension*, 36, 12–30.
100. Rolnik, D. L., Wright, D., Poon, L. C., O’Gorman, N., Syngelaki, A., & Nicolaides, K. H. (2024). Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preeclampsia: Updated analysis and long-term maternal outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 230(3), 315–324.
101. Hauspurg, A., Sutton, E. F., Caritis, S. N., & Catov, J. M. (2024). Cardiovascular disease risk after hypertensive disorders of pregnancy: Contemporary perspectives. *Hypertension*, 81(5), 987–996.
102. Smith, G. C. S., Wood, A. M., White, I. R., Pell, J. P., & Crossley, J. A. (2024). Early pregnancy biomarkers for prediction of preeclampsia: A population-based cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*, 33, 100742.
103. Garovic, V. D., Dechend, R., Easterling, T., Karumanchi, S. A., McMurtry Baird, S., Magee, L. A., et al. (2024). Hypertension in pregnancy and future cardiovascular risk: Position statement from international experts. *Hypertension*, 81(8), 1450–1462.
104. Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. (2024). Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation Research*, 134(4), 682–699.
105. Wright, D., Tan, M. Y., O’Gorman, N., Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2024). Competing risks model in screening for preeclampsia in early pregnancy: Updated validation study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 63(2), 207–215.
106. Hladunewich, M. A., Karumanchi, S. A., & Lafayette, R. A. (2025). Hypertensive disorders of pregnancy and kidney disease: Implications for maternal health. *Nature Reviews Nephrology*, 21, 45–60.
107. Shahul, S., Tung, A., Minhaj, M., Nizamuddin, J., Wenger, J., Mahmood, E., et al. (2025). Cardiovascular monitoring in severe preeclampsia: Emerging technologies and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 85(6), 593–605.

108. Stevens, W., Shih, T., Incerti, D., Ton, T. G. N., Lee, H. C., Peneva, D., et al. (2025). Global burden of hypertensive disorders of pregnancy and implications for maternal health policy. *The Lancet Global Health*, 13(2), e250–e260.
109. Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S. A., et al. (2023). The management of hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary of updated ISSHP recommendations. *Pregnancy Hypertension*, 33, 10–25.
110. Rolnik, D. L., Wright, D., & Nicolaides, K. H. (2023). Screening for preeclampsia in the first trimester: Current evidence and future perspectives. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 61(4), 437–446.
111. Ahmed, A., Rezai, H., & Broadway-Stringer, S. (2023). Evidence-based revised view of the pathophysiology of preeclampsia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1366, 355–374.
112. Burton, G. J., & Redman, C. W. (2023). Placental oxidative stress and the pathophysiology of preeclampsia. *Placenta*, 135, 1–6.
113. Chappell, L. C., Cluver, C. A., Kingdom, J., & Tong, S. (2024). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 403(10435), 1817–1831.
114. Brown, M. C., Best, K. E., Pearce, M. S., Waugh, J., Robson, S. C., & Bell, R. (2023). Cardiovascular disease risk in women with preeclampsia: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 38, 689–703.
115. Hauspurg, A., Parry, S., & Mercer, B. (2023). Blood pressure trajectories during pregnancy and the risk of hypertensive disorders. *Hypertension*, 80(6), 1313–1321.
116. Thilaganathan, B., & Kalafat, E. (2024). Cardiovascular system in preeclampsia and implications for maternal health. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 230(2), 151–163.
117. Staff, A. C. (2024). The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*, 156, 103786.
118. Rana, S., Burke, S. D., Karumanchi, S. A., & Lindheimer, M. D. (2024). Angiogenic factors in diagnosis and management of preeclampsia. *Clinical Chemistry*, 70(3), 420–432.
119. Cluver, C., Walker, S., Mol, B. W., Hall, D., Hiscock, R., Brown, M., et al. (2024). Aspirin use in pregnancy for prevention of preeclampsia: Updated systematic review. *BMJ*, 384, e075134.
120. Sones, J. L., Davisson, R. L., & Bernstein, I. M. (2024). Experimental models of preeclampsia and translational insights. *Hypertension*, 81(2), 310–320.
121. Melchiorre, K., Sharma, R., & Thilaganathan, B. (2023). Maternal cardiovascular function in normal pregnancy and preeclampsia. *Current Hypertension Reports*, 25(8), 179–188.

122. Hutcheon, J. A., Lisonkova, S., & Joseph, K. S. (2024). Epidemiology of preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 90, 102352.
123. Rolnik, D. L., Wright, D., Tan, M. Y., Syngelaki, A., O’Gorman, N., & Nicolaides, K. H. (2023). Performance of first-trimester screening for preeclampsia in routine clinical practice. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 229(1), 86.e1–86.e12.
124. Lubrano, C., Taricco, E., Coco, C., (2022). Perinatal and Neonatal Outcomes in Fetal Growth Restriction and Small for Gestational Age. *Journal of clinical medicine*, 11(10), 2729. <https://doi.org/10.3390/jcm11102729>
125. Lopian, M., Prasad, S., Segal, E., (2025). Prediction of small-for-gestational age and fetal growth restriction at routine ultrasound examination at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 65(6), 761–770. <https://doi.org/10.1002/uog.29223>
126. Nüsken, E., Appel, S., Saschin, L., Kuiper-Makris, (2024). Intrauterine Growth Restriction: Need to Improve Diagnostic Accuracy and Evidence for a Key Role of Oxidative Stress in Neonatal and Long-Term Sequelae. *Cells*, 13(6), 501. <https://doi.org/10.3390/cells13060501>
127. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) et al. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Volume 223, Issue 4, B2 - B17 [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30535-4/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30535-4/fulltext) (2020; підтверджено 2024).
128. Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Da Silva Costa, F., (2019). ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 53(6), 715–723. <https://doi.org/10.1002/uog.20272>
129. Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., ... Hod, M. (2021). FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 152 Suppl 1(Suppl 1), 3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>
130. Kingdom, J., Ashwal, E., Lausman, A., & Melamed, N. (2023). Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management in Singleton Pregnancies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 45(10), 102154. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2023.05.022>

131. Morris, R. K., Johnstone, E., Lees, C., Morton, V., Smith, G., & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2024). Investigation and Care of a Small-for-Gestational-Age Fetus and a Growth Restricted Fetus (Green-top Guideline No. 31). *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 131(9), e31–e80. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17814>
132. Wardinger JE, Vadakekut ES. Placental Insufficiency. [Updated 2025 Dec 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171/>
133. Наказ МОЗ України від 2 жовтня 2023 № 1718. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Затримка росту плода» https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/1718_02102023_smd.pdf
134. Roeckner, J. T., Pressman, K., Odibo, L., Duncan, J. R., & Odibo, A. O. (2021). Outcome-based comparison of SMFM and ISUOG definitions of fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 57(6), 925–930. <https://doi.org/10.1002/uog.23638>
135. Lees, C., Stampalija, T., & Hecher, K. (2021). Diagnosis and management of fetal growth restriction: the ISUOG guideline and comparison with the SMFM guideline. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 57(6), 884–887. <https://doi.org/10.1002/uog.23664> ISUOG Practice Bulletin No. 227 (2021). Fetal Growth Restriction. [Summary/Interim update]
136. Lopian, M., Prasad, S., Segal, E., Dotan, A., Ulusoy, C. O., & Khalil, A. (2025). Prediction of small-for-gestational age and fetal growth restriction at routine ultrasound examination at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 65(6), 761–770. <https://doi.org/10.1002/uog.29223> [UOG]
137. Villalaín, C., Herraiz, I., Akolekar, R., Stampalija, T., Figueras, F., Crispi, F., Ghi, T., Rizzo, G., Mappa, I., Mendoza, M., Del Moral, T., & Galindo, A. (2025). Screening and diagnosis of fetal growth restriction: an expert review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 38(1), 2526108. <https://doi.org/10.1080/14767058.2025.2526108>
138. Shea, A., Battarbee, A. N., Grantz, K. L., He, D., & Owen, J. (2025). Expanding the Estimated Fetal Weight Definition of Growth Restriction by Adding Small Abdominal Circumference: Prediction of Neonatal Morbidity. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 44(7), 1261–1271. <https://doi.org/10.1002/jum.16683>

139. Familiari A, Napolitano R, Visser GHA, et al. Antenatal corticosteroids and perinatal outcome in late fetal growth restriction: analysis of prospective cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(2):191–197. doi:10.1002/uog.26127.
140. Chew LC, Osuchukwu OO, Reed DJ, et al. Fetal Growth Restriction. [Updated 2024 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>
141. Mylrea-Foley B, Napolitano R, Gordijn S, et al. Do differences in diagnostic criteria for late fetal growth restriction matter? *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(11):101117. doi:10.1016/j.ajogmf.2023.101117
142. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, et al. ISUOG Practice guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298–312. doi:10.1002/uog.22134.
143. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, Talibov M, Zhang J, Hawrylowicz CM, Lumsden MA, Critchley H, Sheikh A, Lundbäck B, Lässer C, Kankaanranta H, Lee SH, Nwaru BI. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;2:18(8):e1003731. doi:10.1371/journal.pmed.1003731.
144. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients.* 2020;12(1):202. doi:10.3390/nu12010202.
145. Єфіменко ОО, Ретунський ІМ, Зеленько ОС. Репродуктивні, клінічні та біологічні маркери перименопаузи. *Репродуктивна ендокринологія.* 2018;44:24-28.
146. Lega IC, Fine A, Antoniadis ML, Jacobson M. Approche pragmatique à la prise en charge de la ménopause. *CMAJ.* 2023 Jul 31;195(29):E989-E995. French. doi:10.1503/cmaj.221438-f.
147. Crockett C, Lichtveld G, Macdonald R, Newson L, Rampling KJ. Menopause and Mental Health. *Adv Ther.* 2026;43(1):98-108. doi:10.1007/s12325-025-03427-w.
148. Oliveira GMM, Almeida MCC, Valério CM, Giuffrida F, Espíndola Neto L, Izar MCO, Marques-Santos C, Freire CMV, Albuquerque CJDM, Chagas ACP, Prêcoma DB, Mesquita ET, Saraiva JFK, Costa MENC, Lemke VMG, Lucena AJG, Brandão AA, Paiva Fagundes Junior AA, Macedo AVS, Polanczyk CA, Leitão CB, Silveira DS, Coutinho EDR, Nahas EAP, Alexandre ERG, Campana EMG, Bragança EOV, Colombo FMC, Barbosa ICQ, Rivera IR, Kulak Junior J, Salles JEN, Sá JR, Soares Júnior JM, Dourado LA, Moura LZ, Magalhães LBNC, Pompei LM, Passaglia LG, Assad MHV, Rodrigues MAH, Rivera MAM, Lopes MAAAM, Paiva MSMO, Castro ML, Campos MDSB, Souza OF, Medeiros OO, Freitas RAP, Carvalho RCM, Silva SCTFD, Rodrigues TCV, Avila WS, Silva Júnior WSD, Nazima WI, Costa-Paiva LHSD, Wender MCO. Position Statement on Cardiometabolic Health Across the Woman's Life Course - 2025. *Arq Bras Cardiol.* 2025;122(9):e20250615. Portuguese, English. doi:10.36660/abc.20250615.

149. Bermingham KM, Linenberg I, Hall WL, Kadé K, Franks PW, Davies R, Wolf J, Hadjigeorgiou G, Asnicar F, Segata N, Manson JE, Newson LR, Delahanty LM, Ordovas JM, Chan AT, Spector TD, Valdes AM, Berry SE. Menopause is associated with postprandial metabolism, metabolic health and lifestyle: The ZOE PREDICT study. *EBioMedicine*. 2022;85:104303. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104303.
150. Siusiuka V.G., Serhienko M. Yu., Pavliuchenko M.I., Demidenko O.V., Deinichenko O.V., Onopchenko S.P. Short- and long-term impact by vasomotor symptoms in menopause and modern approaches to their correction. *Reproductive health of woman*. 2024;4 (75):63-69.
151. Siusiuka V. H., Vizir V. A., Serhienko M. Yu., Demidenko O. V., Deinichenko O. V. Perimenopause period and menopause: cardiovascular and metabolic risks. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(5):424-429.
152. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;1:106(1):1-15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
153. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17 червня 2022 року № 1039 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді». https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/37474-dn_1039_17_06_2022_dod.pdf
154. Yousefzai S, Amin Z, Faizan H, Ali M, Soni S, Friedman M, Kazmi A, Metlock FE, Sharma G, Javed Z. Cardiovascular Health During Menopause Transition: The Role of Traditional and Nontraditional Risk Factors. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2025;21(4):121-128. doi: 10.14797/mdcvj.1619.3
155. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, Jackson EA, Brooks MM, Matthews KA, Harlow S, Joffe H, El Khoudary SR. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;2:10(3):e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
156. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-1911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
157. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course [published correction appears in *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 1;5(3):364]. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):19-26. doi:10.1001/jamacardio.2019.5306.
158. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, et al. Trajectories of Blood Pressure in Midlife Women: Does Menopause Matter?. *Circ Res*. 2022;130(3):312-322. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319424.

159. Wang L, Szklo M, Folsom AR, Cook NR, Gapstur SM, Ouyang P. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):228-234. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.005.
160. Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, Mascia M, Melis GB, Rosano GM. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas*. 2004;47(2):131-138. doi:10.1016/s0378-5122(03)00252-4.
161. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. *Hypertension*. 2009;54(1):11-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.12002.
162. Thomas P, Pang Y. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. *Steroids*. 2013;78(6):583-588. doi:10.1016/j.steroids.2013.01.003.
163. Pang Y, Dong J, Thomas P. Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(10):E899-E911. doi:10.1152/ajpendo.00527.2014.
164. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Känel R, Landsittel DP, Matthews KA. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause*. 2017;24(8):886-893. doi:10.1097/GME.0000000000000857.
165. Moscucci F, Baratta F, Bucciarelli V, Mattioli AV, Pinti M, Zanini G, Sciomer S, Gallina S, Piccirillo G, Desideri G. Inflammaging and Cardiovascular Risk in Old Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2025. doi: 10.1007/s40292-025-00758-1.
166. Lee E, Anselmo M, Tahsin CT, et al. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;323(6):H1270-H1280. doi:10.1152/ajpheart.00477.2022.
167. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, Chowdhury R, Franco OH, Muka T. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;1,25(2):257-271. doi:10.1093/humupd/dmy039.
168. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):33. Published 2017 Oct 24. doi:10.1186/s13293-017-0152-8.
169. Rech CM, Clapauch R, de Souza Md, Bouskela E. Low testosterone levels are associated with endothelial dysfunction in oophorectomized early postmenopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):297-306. doi:10.1530/EJE-15-0878.

170. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(22):2555-2566. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.083.
171. Mathews L, Subramanya V, Zhao D, et al. Endogenous Sex Hormones and Endothelial Function in Postmenopausal Women and Men: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(7):900-909. doi:10.1089/jwh.2018.7441.
172. Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG.* 2015;122(11):1560-1567. doi:10.1111/1471-0528.13163.
173. Lian IB, Sie JJ, Chang CC, Fann CSJ, Huang CH. Effects of insomnia and non-vasomotor menopausal symptoms on coronary heart disease risk: a mendelian randomization study. *Heliyon.* 2023;9(2):e13569. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e13569.
174. Delanerolle G, Phiri P, Elneil S. The "Menopause" knockout; a science-backed therapeutic ally, and strategy for midlife wellness. *Front Sports Act Living.* 2025;7:1682887. doi: 10.3389/fspor.2025.1682887.
175. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, Weitlauf JC, Nelson KM, LaCroix AZ. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause.* 2018;25(5):520-530. doi: 10.1097/GME.0000000000001033.
176. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(11):1155-72; quiz 1173-4. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
177. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, Anagnostis P, Alexandrou A, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. *Maturitas.* 2019;126:69-72. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.05.003.
178. Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, Malhotra U, Blake J, Wolfman W, Fortier M. Guideline No. 422a: Menopause: Vasomotor Symptoms, Prescription Therapeutic Agents, Complementary and Alternative Medicine, Nutrition, and Lifestyle. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021;43(10):1188-1204.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2021.08.003.
179. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022;1,29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
180. Church A, Biagi M. Menopausal hormone therapy: Making sense of current guidelines. *JAAPA.* 2025;38(7):19-25. doi: 10.1097/01.JAA.0000000000000226.

181. Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jarek JD, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mishra G, Mueck A, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Tuomikoski P, Paschou SA, Anagnostis P, Lambrinoudaki I. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
182. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;23,106(5):1245-1254. doi: 10.1210/clinem/dgab042
183. The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;1,30(6):573-590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200.
184. Resolution of the III International menopause expert forum. *Reproductive endocrinology*. 2022;65:80-88. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.80-88>
185. Plu-Bureau G, Mounier-Vehier C. Traitement hormonal de ménopause et risque cardiovasculaire. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Menopausal hormone therapy an cardiovascular risk. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021;49(5):438-447. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.017.
186. Siusiuka V., Sergienko M., Pavliuchenko M., Demidenko O., Deinichenko O., Onopchenko S. Management of menopausal disorders in women at risk: potential and advantages of transdermal estrogen: Literature review. *Reproductive endocrinology*. 2024;74:39-46
187. Сюсюка ВГ, Сергієнко МЮ, Деміденко ОВ, Онопченко СП, Колокот НГ. Персоналізований менеджмент жінок з менопаузальними порушеннями. Scientific Forum: Theory and Practice of Research: Collection of Scientific Papers «SCIENTIA» with Proceedings of the XI International Scientific and Theoretical Conference, March 13, 2026. San Francisco, USA: International Center of Scientific Research. 2026. – С.350-355.
188. Jayabalan, R., Malbaša, R., Lončar, E., Vitas, J., & Sathishkumar, M. (2014). A Review on Kombucha Tea—Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(4), 538–550. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12073>
189. Villarreal-Soto, S. A., Beaufort, S., Bouajila, J., Souchard, J. P., & Taillandier, P. (2018). Understanding Kombucha Tea Fermentation: A Review. *Journal of Food Science*, 83(3), 580–588. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14068>
190. Greenwalt, C. J., Ledford, R. A., & Steinkraus, K. H. (2000). Kombucha, the Fermented Tea: Microbiology, Composition, and Claimed Health Effects. *Journal of Food Protection*, 63(7), 976–981. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-63.7.976>

191. Dufresne, C., & Farnworth, E. (2000). Tea, Kombucha, and Health: A Review. *Food Research International*, 33(6), 409–421. [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(00\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(00)00067-3)
192. Jayabalan, R., & Waisundara, V. Y. (2019). *Kombucha as a Functional Beverage*. *Functional Foods and Nutraceuticals*, Springer.
193. Villarreal-Soto, S. A., et al. (2020). Impact of Fermentation Parameters on Kombucha Composition. *Food Chemistry*, 330, 127244. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127244>
194. Ukrainian cosmetics market: analytical reviews of Eva.ua, Makeup.com.ua. [in Ukrainian].
195. EVA. Official website. Available at: <https://eva.ua> (accessed 13 January 2026)
196. MakeUp. Online cosmetics store. Available at: <https://makeup.com.ua> (accessed 13 January 2026).
197. COSMOS-standard AISBL. (2023). COSMOS-standard for organic and natural cosmetics. Available at: <https://www.cosmos-standard.org> (accessed 13 January 2026).
198. ECOCERT. (2023). Standards for natural and organic cosmetic products. Available at: <https://www.ecocert.com> (accessed 13 January 2026).
199. Jie Yan, Yuzhou Cai, Fangyi Dai Temporal and Spatial Trends in the Global Burden of Acne Vulgaris Among Women of Reproductive Age: A Comprehensive Analysis and Forecast From 1990 to 2040 // *International Journal of Dermatology*, 2025; 64:2045–2053 <https://doi.org/10.1111/ijd.17948>
200. Український медичний портал. Клінічні рекомендації з ведення Acne vulgaris [Електронний ресурс]. – <https://med-ukraine.info/news/2019/klinichni-rekomendaciyi-z-vedennya-acne-vulgaris-536>
201. Williams H. C., Dellavalle R. P., Garner S. Acne vulgaris // *Lancet*. – 2012. – V. 379 (9813). – P. 361–72. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60321-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60321-8)
202. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Фармац. журн.* – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
203. Ana Carolina Proença, A^ngelo Luí's, Ana Paula Duarte. The Role of Herbal Medicine in the Treatment of Acne Vulgaris: A Systematic Review of Clinical Trials // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2022*, Article ID 2011945, 22 pages <https://doi.org/10.1155/2022/2011945>
204. Antoniak, K.; Studzińska-Sroka, E.; Szymański, M.; Dudek-Makuch, M.; Cielecka-Piontek, J.; Korybalska, K. Antiangiogenic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Bidens tripartite Herb, Galium verum Herb and Rumex hydrolapathum Root. *Molecules* 2023, 28, 4966. <https://doi.org/10.3390/molecules28134966>

205. Jiajun Zhu, Yuanru Zheng, Yanhui Ge. Study on the application of Aloe vera in cosmetology and clinical treatment of skin diseases // *Journal of Holistic Integrative Pharmacy*. 5 (2024) 299–304. <https://doi.org/10.1016/j.jhip.2024.11.006>
206. Лебединець В. О., Казакова І. С. Аналіз та визначення перспектив розвитку ринку лікарських косметичних засобів в Україні // *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 44–60. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.185>
207. Штрімайтис О.В., Кухтенко О.С., Чуєшов В.І. Маркетинговий аналіз використання препаратів, що містять ретиноїди, у лікуванні акне // *Фармацевтичний журнал*, 2022, Т. 77, № 6. С. 3–10. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.22.01>
208. Коваленко В.М., Ципкун А.Г. Методичні рекомендації «Доклінічне вивчення місцево-подразнювальної дії лікарських засобів». - Київ 2007. - 60с.
209. <https://tabletki.ua>
210. Постой В. В., Вишневська Л. І. Розробка складу та технології комбінованого гелю з рослинними екстрактами // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. № 1 (57) 2019. С.4-10. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.8>
211. Balabanova, L. M., Pereyhina, L. A., & Balabanova, K. V. (2018). Modeli formuvannia zdorovoho sposobu zhyttia: Psykholohichniy analiz u konteksti tsinnosti i norm [Models of healthy lifestyle formation: Psychological analysis in the context of values and norms]. *Ukrainian Psychological Journal*, (4), 7–18. [in Ukrainian].
212. Ball, H. O. (2016). Analiz povedinky u skladnykh sotsialnykh sytuatsiiakh yak sfera zastosuvannia teoretychnykh polozhen filosofii [Behavior analysis in complex social situations as a field of application of philosophical theory]. *Pedagogy and Psychology*, 9–15. [in Ukrainian].
213. Bokhonkova, Yu. L., & Bokhonkova, Yu. A. (2016). Problema adaptyvnykh mozhlyvosti osobystosti ta stratehii yii povedinky [The problem of adaptive capabilities of personality and behavioral strategies]. <https://scholar.google.com/scholar?cluster=735436013797715049> [in Ukrainian].
214. Vlas, E. (2016). Anatomiiia stresu H. Selie i yoho poslidovnyky [The anatomy of stress: H. Selye and his followers]. *Medknyha*. [in Ukrainian].
215. Пина, Ю. Ю. (2018). Adaptivnist osobystosti yak umova pertseptyvno-interaktyvnoi kompetentnosti [Personality adaptability as a condition of perceptual-interactive competence]. In *Suchasni problemy pravovoho, ekonomichnoho ta sotsialnoho rozvytku derzhavy* (pp. 315–317). https://univd.edu.ua/general/publishing/konf/30_11_2018/pdf/158.pdf [in Ukrainian]
216. Kokun, O. M. (2004). Optymizatsiia adaptatsiinykh mozhlyvosti liudyny: Psykhofiziologichniy aspekt zabezpechennia diialnosti [Optimization of human adaptive capacities: Psychophysiological aspects]. *Millennium*. [in Ukrainian]

217. Korolchuk, M. S., Korolchuk, V. M., & Rzhhevskiy, H. M. (2014). *Praktychna psykholohiia* [Practical psychology]. Kyiv National University of Trade and Economics. [in Ukrainian]
218. Liesovyi, V. Yu., & Petruk, V. A. (2017). *Adaptatsiia pershokursnykiv do navchannia u vyshchych tekhnichnykh zakladakh osvity* [Adaptation of first-year students to higher technical education]. VNTU. [in Ukrainian]
219. Mohiliasta, S. M. (2019). *Psykhofiziologichnyi stan yak chynnyk psykholohichnoho zdorovia starshoklasnyka* [Psychophysiological state as a factor of psychological health of senior pupils]. In O. V. Batsylieva (Ed.), *Osobystisni ta sytuatyvni determinanty zdorovia* (pp. 155–160). Vinnytsia. [in Ukrainian].
220. Nedria, K. M. (2020). *Stresostiikist u roboti politseiskoho* [Stress resistance in police work]. Dnipro State University of Internal Affairs. [in Ukrainian].
221. Rozov, V. I. (2024). *Psykholohiia ekstremalnykh sytuatsii: Adaptivnist do stresu ta psykholohichne zabezpechennia* [Psychology of extreme situations]. KNT. [in Ukrainian].
222. Sabo, Sh., Sabo, K., & Zaiachkovska, O. (2019). *Stres: Vid Hansa Selie do sohodni* [Stress: From Hans Selye to today]. Danylo Halytsky Lviv National Medical University. [in Ukrainian].
223. Saveliuk, N. M. (2022). *Perezhyvannia stresu v umovakh viiny: Dosvid ukrainskoho studentstva* [Experiencing stress in wartime: Ukrainian student experience]. *Psychology: Reality and Perspectives*, (18), 141–152. [in Ukrainian].
224. Treumova, S. I., Burmak, Yu. H., Petrov, Ye. Ye., et al. (2017). *Adaptivni ta ushkodzhuiuchi mekhanizmy rozvytku stresu* [Adaptive and damaging mechanisms of stress development]. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*, 1(139), 74–78. [in Ukrainian]
225. Frolova, T. (2017). *Altruizm: Vybir ye zavzhdy: Zaniattia dlia pidlitkiv* [Altruism: There is always a choice]. *Psychologist*, (23–24). [in Ukrainian].
226. Khaminich, O. (2016). *Rezylientnist: Zhyttiistiikist, zhyttiezdatnist abo rezylientnist* [Resilience: Hardiness, viability or resilience]. *Scientific Bulletin of Kherson State University. Psychological Sciences*, 6(2), 160–165. http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvkhp_2016_6%282%29__30 [in Ukrainian].
227. Ashby, W. R. (2015). *Design for a brain: The origin of adaptive behavior*. Scholar's Choice. [in English].
228. Cannon, W. B. (1963). *The wisdom of the body* (Rev. ed.). W. W. Norton & Company. [in English].
229. Craske, M. G., & Barlow, D. H. (2006). *Mastery of your anxiety and panic: Therapist guide* (4th ed.). Oxford University Press. [in English].

230. Michielsen, H. J., De Vries, J., & Van Heck, G. L. (2004). Examination of the dimensionality of fatigue: The construction of the Fatigue Assessment Scale (FAS). *European Journal of Psychological Assessment*, 20(1), 39–48. [in English].
231. Solomon, R. L., Kamin, L. J., & Wynne, L. C. (1953). Traumatic avoidance learning: The outcomes of several extinction procedures with dogs. *Journal of Abnormal Psychology*, 48(2), 291–302. [in English].
232. Springer, K. S., & Tolin, D. F. (2020). *The big book of exposures: Innovative, creative, and effective CBT-based exposures for treating anxiety-related disorders*. New Harbinger Publications. [in English].
233. Литвинчук О. В. Вплив мотиваційних факторів на результативність діяльності державних службовців. *Економіка, управління та адміністрування*. 2021. № 1 (95). С. 62–65. DOI: [https://doi.org/10.26642/jen-2021-1\(95\)-62-65](https://doi.org/10.26642/jen-2021-1(95)-62-65)
234. Бондар В. Д. Матеріальний чинник мотивації як спосіб підвищення ефективності діяльності державних службовців в Україні [Текст] / В. Д. Бондар // Ефективність державного управління: збірник наукових праць Львівського регіонального інституту державного управління Національної академії державного управління при Президенті України / За заг. ред. А. О. Чемериса. – Львів : ЛРІДУ НАДУ, 2005. – № 8. – С. 233–239.
235. Бондар В. Д. Матеріальний чинник мотивації як спосіб підвищення ефективності діяльності державних службовців в Україні. *Інвестиції: практика та досвід*. 2021. № 23. С. 82–86. URL: http://www.investplan.com.ua/pdf/23_2021/16.pdf.
236. Рачинський А. Самоменеджмент у контексті розвитку професійної кар'єри державних службовців. *Аспекти публічного управління*. 2022. Т. 10, № 6. С. 88–94. DOI: <https://doi.org/10.15421/152248>.
237. Сорокіна Н. Г. Морально-етичні основи публічної служби в умовах трансформації влади в Україні : моногр. – Дніпро : ГРАНІ, 2020. – 224 с. URL: https://palsg.nmu.org.ua/ua/Sci/Monograph/%D0%A1%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D0%BD%D0%B0_%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84_%D1%84%D0%B8%D0%BD.pdf
238. Питання оплати праці державних службовців на основі класифікації посад у 2024 році : постанова Кабінету Міністрів України від 29 грудня 2023 р. № 1409. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pytannia-oplaty-pratsi-derzhavnykh-sluzhbovtsiv-na-osnovi-klassyfikatsii-posad-u-2024-rt291223>.
239. Мотивація праці державних службовців потребує вдосконалення // Рахункова палата України : офіційний вебсайт. URL: <https://rp.gov.ua/PressCenter/News/?id=2825>.
240. Закон України від 05.07.2012 р. № 5081-VI «Про екстрену медичну допомогу».
241. Закон України від 02.10.2012 р. № 5403-VI «Кодекс цивільного захисту України».

242. Постанова Кабінету Міністрів України від 21 листопада 2012 р № 1115 «Порядок підготовки та підвищення кваліфікації осіб, які зобов'язані надавати до медичну допомогу».
243. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.03.2005 р № 120 «Про організацію навчання медичних та немедичних працівників з надання медичної допомоги в екстрених ситуаціях».
244. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2009 р № 132 «Про організацію навчання окремих категорій немедичних працівників навичкам надання першої невідкладної медичної допомоги».
245. Домедична допомога в умовах надзвичайних ситуацій: практичний посібник / Волянський П. Б., Гур'єв С. О., Долгий М. Л., Дрозденко Н. В., Іскра Н. І., Макаренко А.М., Стрюк М. П., Терент'єва А. В.: ФОП Панов А. М., 2016.– 136 с
246. Екстрена медична допомога травмованим на догоспітальному етапі: навчальний посібник / В. О. Крилюк, С. О. Гур'єв, А. А. Гудима, Н.І. Іскра та ін. – Київ. – 2016. – 400 с.
247. Домедична допомога на місці події: практичний посібник / П. Б. Волянський, А. М. Гринзовський, С. О. Гур'єв та ін. ; за заг. ред. д. н. держ. упр., професора П. Б. Волянського та д. мед. н., професора С. О. Гур'єва. – Херсон: Видавничий дім «Гельветика», 2020. – 224 с.
248. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-ХІІ. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>.
249. Корнілова О.В. Медична допомога як вид соціального забезпечення: дис. на здобуття ступеня д-ра філософії за спеціальністю 081 «Право». Одеса, 2021. – 262 с.
250. Гудзевич Л.С. Моделювання та муляжування як необхідний елемент опанування навичками домедичної допомоги / Л.С. Гудзевич //Актуальні питання географічних, біологічних та хімічних наук. Основні наукові проблеми та перспективи дослідження / Збірник наукових праць ВДПУ. – Вип. 12 (17). – Вінниця, 2015. – С. 94.
251. Волянський П. Б. Шляхи розвитку навчання з домедичної допомоги в Україні / П. Б. Волянський // «Врачеб. дело». № 5-6. – Київ.: 2017. – С. 175-179.
252. Домедична допомога при невідкладних станах: навч.посібник / Укладачі: Калиниченко І. О., Латіна Г. О., Кравченко А. І., Заїкіна Г. Л. Суми: Вид-во СумДПУ імені А. С. Макаренка, 2023. 472 с.
253. Домедична допомога в екстремальних ситуаціях та медичний захист населення в надзвичайних ситуаціях: навчальний посібник для підготовки фахівців першого (освітньо-професійного) рівня, галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальність 227 «Фізична та ерготерапія» (1 курс) / Гринзовський А. М., Волянський П. Б., Калашченко С. І. та ін.; за загальною редакцією Волянського П. Б. та Гринзовського А. М. Київ: ІДУЦЗ, 2018. – 216 с.

254. Надання домедичної допомоги потерпілим: навч. пос. / О.В. Пішак, Л.В. Романів, Л.Г. Доцюк. – Чернівці : Чернівець. нац. ун-т ім. Юрія Федьковича, 2022. – 201 с.
255. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога / За ред. І. Зозулі. — К.: ВСВ Медицина, 2017. — 960 с.
256. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2024.
257. European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. 2023.
258. Agustí A., Celli B. Natural history of COPD and cardiovascular comorbidity. *European Respiratory Journal*. 2023; 61(1): 210256.
259. Bhatt S.P., Dransfield M.T. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(2): 162–173.
260. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2020; 17(1): 47–55.
261. Watz H., Waschki B., Kirsten A. The impact of COPD on cardiovascular disease. *European Respiratory Review*. 2021; 30(160): 200312.
262. Mannino D.M., Thorn D. Prevalence and outcomes of cardiovascular disease in COPD patients. *Chest*. 2019; 155(2): 256–265.
263. Carter P., et al. Association of lung function with cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2022; 43(7): 710–719.
264. Dransfield M.T., et al. Exacerbations of COPD and risk of cardiovascular events. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022; 205(2): 168–176.
265. Fabbri L.M., Rabe K.F. COPD and cardiovascular disease: mechanisms and management. *Lancet Respiratory Medicine*. 2021; 9(9): 935–948.
266. Феценко Ю.І., Яшина Л.О. Хронічне обструктивне захворювання легень: сучасні підходи до діагностики та лікування. *Український пульмонологічний журнал*. 2021; 1: 5–12.
267. Мостовой Ю.М., Конопкіна Л.І. Коморбідність при хронічному обструктивному захворюванні легень. *Український терапевтичний журнал*. 2020; 3: 45–52.
268. Дзюблик Я.О., Гуменюк М.І. Хронічне обструктивне захворювання легень та серцево-судинні захворювання: клінічні аспекти коморбідності. *Український медичний часопис*. 2019; 4(132): 37–41.