MONOGRAPH

TRADITIONAL MEDICINE AND PHARMACOLOGY. ACHIEVEMENTS, INNOVATIONS, AND ALTERNATIVES

INTERNATIONAL SCIENCE GROUP

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II
ISBN 978-1-63848-665-7
BOSTON (USA) – 2021
ISG-KONF.COM

ISBN - 978-1-63848-665-7
DOI- 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II

Traditional medicine and pharmacology. Achievements, innovations, and alternatives

Collective monograph

Boston 2021

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data
ISBN - 978-1-63848-665-7
DOI- 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II

Authors - Rusnak I., Gryshchenko V., Kurbatova I., Zakharenko M., Chepil L., Polyakovksiy V., Більчук В., Хмельникова Л., Слєсарчук В., Chukhrienko N., Vasylevska I., Iaremenko O., Koliadenko D., Suthar A., Akentyev S., Kulachek V., Kulachek Y., Zaliavska O., Бабінцева Л.Ю., Видиборець С.В., Горяінова Н.В., Жернов О., Козинець Г., Жернов А., Шендрик В., Фейта О., Полянська О., Полянський І., Гулага О., Москалюк І., Maslovska L., Maslovskyi V., Mezhiievska I., Maslovskyi Y., Kiro L., Zak M., Chernyshov O., Baranova I., Bezpala Y., Breusova S., Diadiun T., Zaporozhska S., Четвертак Т., Sudakov O., Muratova O., Sudakov D., Bogacheva E., Kretinina L., Атаева М.А., Баратова М.С., Жумамуратова Б.С., Хаитов А., Совтисік Д., Хоменко І., Івахно О., Першегуба Я., Півень Н., Туряниця С., Червецова В., Дмитрів А., Швед О., Конечна Р., Лубенець В., Maslovskyi V., Mezhiievska I., Сиропятов О., Дзеружинська Н., Коршевнюк Д., Марущенко К.

REVIEWER

Vydyborets Stanislav – Head of the Department of Hematology and Transfusiology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv).

Published by Primedia eLaunch
https://primediaelaunch.com/

Text Copyright © 2021 by the International Science Group(isg-konf.com) and authors.
Illustrations © 2021 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:

Traditional medicine and pharmacology. Achievements, innovations, and alternatives: collective monograph Gryshchenko V., – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2021. 327 p. Available at : DOI- 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II

TABLE OF CONTENTS

1.	BIOLOGY	
1.1	Gryshchenko V.[1] CORRECTING EFFECTIVENESS OF MILK PHOSPHOLIPIDES BY CALVES ENTEROPATHOLOGY [1] Department of of Veterinary Medicine, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine	10
1.2	Kurbatova I.[1], Zakharenko M.[1], Chepil L.[1], Polyakovksiy V.[1] PROCESSES OF OXIDATIVE PHOSPHORYLATION IN TISSUES WITH ACTIONS OF XENOBIOTICS [1] National University of Life and Environmental Science of Ukraine	20
1.3	Більчук В.[1], Хмельникова Л.[1], Слєсарчук В.[1] ВПЛИВ ТЕХНОГЕННОГО ЗАБРУДНЕННЯ НА ВМІСТ ФОТОСИНТЕЗУЮЧИХ ПІГМЕНТІВ В ЛИСТКАХ ДЕРЕВНИХ РОСЛИН [1] Дніпровський державний медичний університет	43
2.	CLINICAL MEDICINE	
2.1	Chukhrienko N.[1], Vasylevska I.[1] MENTAL HEALTH CARE FOR FAMILY PHYSICIANS MANAGEMENT OF MENTAL DISORDERS [1]Department of Family Medicine Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University	50
2.2	Iaremenko O.[1], Koliadenko D.[1] CLINICAL PHENOTYPES OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH REGARD TO AGE AT DISEASE ONSET [1] Department of Internal Medicine #[3] , Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine	56
2.3	Rusnak I.[1], Suthar A.[1], Akentyev S.[2], Kulachek V.[3], Kulachek Y.[4] CONNECTION BETWEEN DIET RICH IN ANIMAL FAT AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES [1] Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi [2] Department of Anesthesiology and Resuscitation,	62

	Bukovinian State Medical University, Chernivtsi [3] Department of Internal Medicine and Infectious Diseases Bukovinian State Medical University, Chernivtsi [4] Department of Surgery Bukovinian State Medical University, Chernivtsi	
2.4	Zaliavska O.[1] CONNECTIVE TISSUE METABOLISM INDEXES OF PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS AND PYELONEPHRITIS [1] Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University	68
2.5	Бабінцева Л.Ю.[1], Видиборець С.В.[1], Горяінова Н.В.[2] МЕХАНІЗМИ ОСТЕОЛІЗИСУ ТА ГІПЕРКАЛЬЦИЕМІЇ У ХВОРИХ НА В-КЛІТИННІ ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ [1] Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика [2] ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України	75
2.6	Жернов О.[1], Козинець Г.[1], Жернов А.[2], Шендрик В.[1], Фейта О.[2] ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГЛИБОКИХ ТЕРМІЧНИХ ТА ТРАВМАТИЧНИХ ДЕФЕКТІВ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ [1] кафедра комбустіології та пластичної хірургії Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика [2] Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика	86
2.6.1	ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ	86
2.6.2	ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕФЕКТІВ КИСТІ ТА ДИСТАЛЬНИХ ВІДДІЛІВ ПЕРЕДПЛІЧЧЯ	88
2.6.2.1	КЛАПТІ КИСТІ	88
2.6.2.1.1	V-Y – КЛАПОТЬ КОВЗАННЯ	89
2.6.2.1.2	КЛАПОТЬ ДІЛЯНКИ ТЕНАРА	90
2.6.2.1.3	ПЕРЕХРЕСНИЙ КЛАПОТЬ (CROSS-FLAP)	92
2.6.2.1.4	ОСТРІВЦЕВИЙ ГОМОДИГІТАЛЬНИЙ КЛАПОТЬ	94
2.6.2.1.5	ОСТРІВЦЕВИЙ НЕЙРОВАСКУЛЯРНИЙ ГЕТЕРОДИГІТАЛЬНИЙ КЛАПОТЬ	95

2.6.2.1.6	КЛАПОТЬ НА 1 ТИЛЬНІЙ МЕТАКАРПАЛЬНІЙ АРТЕРІЇ (1 ТМА)	96
2.6.2.1.7	КЛАПОТЬ НА 2 ТИЛЬНІЙ МЕТАКАРПАЛЬНІЙ АРТЕРІЇ (2 ТМА)	98
2.6.2.2	КЛАПТІ ПЕРЕДПЛІЧЧЯ	101
2.6.2.2.1	ПРОМЕНЕВИЙ РЕВЕРСНИЙ ШКІРНО-ФАСЦІАЛЬНИЙ КЛАПОТЬ ПЕРЕДПЛІЧЧЯ	102
2.6.2.2.2	ПЕРФОРАНТНІ КЛАПТІ ПРОМЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ	105
2.6.2.2.3	ПЕРФОРАНТНИЙ КЛАПОТЬ ЛІКТЬОВОЇ АРТЕРІЇ	107
2.6.2.2.4	ЗОВНІШНІЙ ПОДОВЖЕНИЙ КЛАПОТЬ ПЛЕЧА ТА ПЕРЕДПЛІЧЧЯ	112
2.6.2.3	КЛАПТІ ПАХОВОЇ ДІЛЯНКИ З ОСЬОВИМ КРОВООБІГОМ	115
2.6.2.4	КЛАПТІ З ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ	124
2.6.3	ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕФЕКТІВ ПРОКСИМАЛЬНИХ ВІДДІЛІВ ПЕРЕДПЛІЧЧЯ ТА ЛІКТЬОВОГО СУГЛОБА	130
2.6.3.1	ТОРАКОАБДОМІНАЛЬНІ КЛАПТІ НА ТИМЧАСОВІЙ СУДИННІЙ НІЖЦІ	130
2.6.3.1.1	ТОРАКОАБДОМІНАЛЬНИЙ КЛАПОТЬ НА ТИМЧАСОВІЙ СУДИННІЙ НІЖЦІ З ЖИВЛЕННЯМ ВІД ЗАДНІХ ТА СЕРЕДНІХ МІЖРЕБЕРНИХ ТА ПОПЕРЕКОВИХ ПЕРФОРАНТНИХ СУДИН	131
2.6.3.1.2	ТОРАКОАБДОМІНАЛЬНИЙ КЛАПОТЬ НА ТИМЧАСОВІЙ СУДИННІЙ НІЖЦІ З ЖИВЛЕННЯМ ВІД ВЕРХНЬОЇ ТА НИЖНЬОЇ ПОВЕРХНЕВИХ НАДЧЕРЕВНИХ АРТЕРІЙ	133
2.6.3.1.3	БІЧНИЙ КЛАПОТЬ ГРУДНОЇ КЛІТКИ НА ОСНОВІ ПЕРФОРАНТИХ СУДИН МІЖРЕБЕРНИХ АРТЕРІЙ	135
2.6.4	ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕФЕКТІВ ПЛЕЧА ТА ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБА	137
2.6.4.1	КЛАПТІ ЗАДНЬОЇ ПОВЕРХНІ ГРУДНОЇ КЛІТКИ	137
2.6.4.1.1	ШКІРНО-ФАСЦІАЛЬНИЙ БІЛЯЛОПАТКОВИЙ КЛАПОТЬ	137
2.6.4.1.2	ШКІРНО-М’ЯЗОВИЙ КЛАПОТЬ З ВКЛЮЧЕННЯМ НАЙШИРШОГО М’ЯЗА СПИНИ	141
2.6.4.1.3	БІЧНИЙ ШКІРНО-ФАСЦІАЛЬНИЙ КЛАПОТЬ ГРУДНОЇ КЛІТКИ	147
2.6.5	АНАЛІЗ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГЛИБОКИМИ ТЕРМІЧНИМИ ТА ТРАВМАТИЧНИМИ ДЕФЕКТАМИ ВЕРХНІХ КІНЦІВОК	150

2.6.5.1	НАЙБЛИЖЧІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ	150
2.6.5.2	ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГЛИБОКИМИ ТЕРМІЧНИМИ ТА ТРАВМАТИЧНИМИ ДЕФЕКТАМИ ВЕРХНІХ КІНЦІВОК	152
2.7	Полянська О.[1], Полянський І.[2], Гулага О.[1], Москалюк І.[1] МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА ПЕРИТОНІТ [1]Кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, [2]Кафедра хірургії №1, Буковинський державний медичний університет	158
3.	DISEASES	
3.1	Maslovska L.[1], Maslovskyi V.[2], Mezhiievska I.[2], Maslovskyi Y.[3] ASSESMENT OF RISK FACTORS FOR THE SPREAD OF COVID-19 INFECTION IN THE WORLD [1] Professor, self-employed, Vinnytsya, Ukraine. [2] Department of internal medicine #3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine. [3] Medical Faculty #1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.	166
4.	OVERWEIGHT AND OBESITY THE ROLE OF FOOD BEHAVIOUR AND MENTAL FEATURES OF PERSONALITY	
4.1	Kiro L.[1], Zak M.[1], Chernyshov O.[1] OVERWEIGHT AND OBESITY: THE ROLE OF FOOD BEHAVIOUR AND MENTAL FEATURES OF PERSONALITY [1] Department of Therapeutic and Surgical Disciplines, Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University	173
4.1.1	REVIEW OF LITERATURE	173
4.1.1.1	OVERWEIGHT AND OBESITY ARE A NON-INFECTIOUS MODERN PANDEMIC	173
4.1.1.2	ETIOLOGICAL AND PATHOGENETIC STRUCTURE OF OBESITY	174
4.1.1.3	CLINICAL CRITERIA AND CLASSIFICATION OF OVERWEIGHT AND OBESITY	175
4.1.1.4	THE ROLE OF EATING BEHAVIOR IN THE FORMATION OF OVERWEIGHT AND OBESITY	176

4.1.1.5	THE RELATIONSHIP BETWEEN MENTAL CHARACTERISTICS AND THE DEVELOPMENT OF OBESITY	178
4.1.2	MATERIALS AND METHODS OF OWN RESEARCH	179
4.1.2.1	CHARACTERISTICS OF PATIENT GROUPS	179
4.1.2.2	ANTHROPOMETRIC AND PHYSIOLOGICAL INDICATORS OF DIFFERENT CLINICAL GROUPS	180
4.1.2.3	DEBQ (DUTCH EATING BEHAVIOR QUESTIONNAIRE) PATIENT SURVEY METHODOLOGY	183
4.1.3.	RESULTS AND DISCUSSION OF RESEARCH RESULTS	184
4.1.3.1	THE STRUCTURE OF TYPES OF EATING BEHAVIOR IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS	184
4.1.3.2	FEATURES OF EATING BEHAVIOR IN OBESE PATIENTS, DEPENDING ON GENDER AND AGE FACTORS	188
5.	PHARMACY	
5.1	Baranova I.[1], Bezpala Y.[1], Breusova S.[1], Diadiun T.[1], Zaporozhska S.[1] COMMODITY ANALYSIS AND RESEARCH OF PRODUCT RANGE OF THE IRRIGATORS [1]Department of Commodity Science, National University of Pharmacy	195
5.2	Четвертак Т.[1] ІННОВАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ: ЕЛЕКТРОННІ РЕСУРСИ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ [1] Медичний фаховий коледж Запорізького державного медичного університету	206
6.	PREVENTIVE MEDICINE	
6.1	Sudakov O.[1], Muratova O.[1], Sudakov D.[2], Bogacheva E.[1], Kretinina L.[1] PREVENTIVE MEASURES FOR THE HEALTH-SAVING OF STUDENTS [1] Department of Medical Informatics and Statistics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation [2] Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation	214

6.2	Атаева М.А.[1], Баратова М.С.[1], Жумамуратова Б.С.[1], Хаитов А.[1] ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ЭПИДЕМИЯХ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРАНТИНА ПРИ COVID-19 [1] Бухарский государственный медицинский институт (Узбекистан) Кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения	222
6.3	Совтисік Д.[1] НОВІТНІ ПІДХОДИ ДО САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ [1] Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка	238
6.4	Хоменко І.[1], Івахно О.[1], Першегуба Я.[1], Півень Н.[1], Туряниця С.[1] ПРІОРИТЕТИ НАЦІОНАЛЬНОЇ ПОЛІТИКИ В СИСТЕМІ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ [1] Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика	247
6.5	Червецова В.[1], Дмитрів А.[1], Швед О.[1], Конечна Р.[1], Лубенець В.[1] АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ LACTOBACILLUS REUTERI ЯК ПРОБІОТИКА [1] Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка»	254
6.5.1	ПРОБІОТИКИ ТА ЇХ ПОШИРЕННЯ НА УКРАЇНСЬКОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ	255
6.5.2	МІКРОБІОТА ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЛЮДИНИ	257
6.5.3	ВИВЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ І ОКРЕМИХ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ *LACTOBACILLUS REUTERI*	261

7.	THERAPY	
7.1	Maslovskyi V.[1], Mezhiievska I.[1] POSSIBILITIES OF PREDICTING THE COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION BY DIFFERENT LEVELS OF GROWTH STINULATING FACTOR EXPRESSED BY GENE 2 IN PLASMA WITHOUT / AND IN COMBINATION WITH OTHER CLINICAL AND INSTRUMENTAL PARAMETERS [1] Department of internal medicine #3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine	267
7.2	Сиропятов О.[1], Дзеружинська Н.[2], Коршевнюк Д.[1], Марущенко К.[1] СТРАТЕГІЯ ПСИХОТЕРАПІЇ КОМПЛЕКСНОГО ПТСР [1]Українська військово-медична академія, Київ, Україна [2]Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна	277
	REFERENCES	293

SECTION 1. BIOLOGY

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-10-19

1.1 Correcting effectiveness of milk phospholipides by calves enteropatнology

An important issue in the current state of the livestock industry is the preservation of the stock of young animals and their productive qualities, the most intensive formation of which occurs in the early postnatal period of life. The applied value of these studies is confirmed by the high percentage of cases of young animals of different species on enteropathology. It is known that 60–90% of newborns are sick, of which 15 to 50% die [1].

Numerous studies by employees of the National University of Life and Environmental sciences of Ukraine (NULES of Ukraine) prove that the metabolic status of the body of newborn animals is distinguished by a significant lability of biochemical parameters, which is associated with the normalization of the acid-base state, the genetically determined process of replacing the fetal type of blood proteins with an adult, the formation of a unique natural phenomena – colostral immunity with endocytotic-pinocytotic mechanism of assimilation colostrum immune proteins in the gastrointestinal tract and with a number of features of the morphological and functional condition of the structural elements of cells and, above all, their membranes [2–5].

The development of enteropathology in this “critical” period significantly violates the formation of adaptive changes in the digestive tract and other organs and systems of newborns [5, 6]. In these animals, significant metabolic disturbances were noted during their clinical recovery [5, 7]. This indicates deep metabolic disorders at the cellular level, which correlates with the intensity of restoration of the structural and functional condition of damaged cells of the digestive system.

A significant and diverse arsenal of modern therapeutic and prophylactic agents is not always effective in treating patients with enteropathology of newborn animals, which is explained by the need for timely diagnosis of the development of acute digestive disorders and monitoring the functional condition of this system. At the same time, the restoration of metabolic processes and the structural and functional condition

of epithelial cells of the intestinal mucosa, hepatocytes does not end three weeks after the clinical recovery of newborn calves [8–11].

This further creates the problem of repeated relapses of enteropathology, the development of complications from other organs and systems (hepatodystrophy, bronchopneumonia, nephritis, etc.), a decrease in the body's resistance state and productive qualities in animals of older age groups [10].

In the monograph, the authors present the results of a study of the characteristics of metabolic changes associated with the disorganization of the structural and functional condition of entero- and hepatocytes, which experience significant damage during the development of functional enteropathology in newborn calves; studies of the intensity of recovery processes during the period of their clinical recovery and the use of a phospholipid-containing additive in liposome form for corrective therapy with this pathology is proposed.

Morphofunctional changes in the digestive system with enteropathology of calves. The epithelial layer of the mucous membrane of the gastrointestinal tract undergoes significant structural changes during the neonatal period, which is a genetically determined process associated with a change in the type of feeding [12, 13]. This gives reason to consider the neonatal period as critical.

The occurrence of gastrointestinal pathology in newborn animals disrupts the functioning of adaptive mechanisms from the digestive tract. This provokes the development of complications and repeated relapses of acute digestive disorders in animals, including those who have been ill [14, 15].

We have investigated that in such calves the restoration of the structural and functional condition of the digestive tract does not end even at the age of 30 days [15, 16]. Slow normalization of impaired functions of enterocytes and, above all, the system of active transport of food nutrients through the apical and basolateral membranes inhibits the restoration of metabolic processes in the tissues of calves that have had enteropathology.

Enteropathology is more often observed in newborn animals born of cows in violation of the animal health conditions. Histological and morphological studies show

that such animals have signs of tissue underdevelopment. This primarily affects the digestive and protective functions of the stomach and intestines. Therefore, even with minor changes in the chemical composition and physical properties of the diet feed, as well as against the background of the action of conditionally pathogenic microflora of the digestive organs, functional enteropathology develops [3, 4, 17].

It is known that parietal digestion is characteristic of newborn animals and the vast majority of colostrum (milk) nutrients are digested with the participation of membrane-bound enzymes of the bordering enterocytes of the small intestine mucosa. In violation of the intrauterine development of calves, the activity of these enzymes decreases by 8–10 times [18]. Morphological and functional immaturity of the digestive organs cause insufficient digestion of the nutrients of colostrum (milk). As a result of this, the physical properties and composition of the chyme change. The remnants of undigested casein excite intestinal mechanoreceptors, and the altered chyme pH, products of incomplete cleavage of colostrum (milk) and rot, as well as microbial toxins irritate chemoreceptors. Under these conditions, increased antigenic load leads to a "breakdown of tolerance" with the formation of autoimmune and allergic reactions, triggers a local inflammatory reaction of the mucous-submucosal layer and causes local damage. In combination with a deterioration in the trophism of the intestinal wall, this leads to the formation of mucosal defects. In patients, lysis of microvilli of enterocytes occurs, which are the structural basis of membrane digestion, enzyme synthesis is reduced, the hydrolysis of proteins, carbohydrates, lipids is completed, and their progress on the surface of intestinal epithelial cell membranes is disrupted. Irritation of the mucous membrane of the stomach and intestines promotes the release of histamine, which in turn enhances their peristalsis [19].

During the development of enteropathology in newborn animals, there is a violation of the structural and functional condition of cell membranes due to changes in the prooxidant-antioxidant balance, accompanied by regular metabolic disorders and inflammatory processes, primarily in the tissues of the intestines, liver and kidneys [20, 21].

The determining factor in the pathogenesis of metabolic disorders in patients with

enteropathology of newborn animals, in addition to inflammation, is the development of tissue hypoxia. The mechanism of the negative effect of hypoxia on the body of newborns is due to a violation in the functioning of the electron transport chains of cell membrane complexes, which leads to the formation of reactive oxygen species. This leads to hypoxic cell necrobiosis in the affected organs and tissues [21, 22].

Therefore, the development of pathological processes in enteropathology is quite complex, and in the pathogenesis of the disease there are four groups of basic interconnected pathogenetic mechanisms [23]:

1. Violation of the motor and secretory absorption function of the digestive canal;
2. Violation of water-electrolyte metabolism, which causes dehydration, toxicosis, decompensated acidosis, blood thickening, complications of the heart and its blockade due to excess sodium ions;
3. Disorders caused by a deficiency of nutrients in the body and a significant level of catabolic processes;
4. Dysbacteriosis and the possibility of endogenous intoxication in the presence of associations of highly virulent microorganisms.

If the feeding conditions (regime, quantity and quality of feed, technology) are not observed in newborn animals, the processes of digestion and assimilation of colostrum change. In violation of the conditions of detention of newborn animals (hypothermia or overheating of the body), changes in intestinal motility occur. This causes the movement of non-pathogenic microorganisms characteristic of newborn animals from the large intestine to the thin, where conditions are created under which they acquire pathogenicity (spore-forming bacilli, anaerobes, coca, microorganisms, etc.). Thus, in the intestinal microflora, the ratios of gram-negative and gram-positive microorganisms change. The waste products of the intestinal microflora, which accumulate in significant quantities, change the environment and digestive conditions. This negatively affects the mucous membrane of the digestive system, and once in the bloodstream it affects the whole organism. The toxicosis that arises further disturbs the metabolism and negatively affects the nervous, endocrine, cardiovascular and respiratory systems, and liver and kidney functions [24, 25].

With disorders of the digestive and absorption processes in the intestines of sick animals, the absorption of mineral elements (iron, copper, zinc, cobalt, manganese) is inhibited, which negatively affects the state of the central organs of the blood, especially the red bone marrow, which leads to impaired hemocytopoiesis, the development of sideropenia, iron deficiency anemia with hypochromia, which is compensated by erythrocytosis [26].

With neonatal enteropathology of newborns, the epithelial layer of the mucous membrane of the abomasum (stomach) and intestines is desquamated with the formation of erosions and ulcers. This leads to a sharp decrease in the barrier functions of the digestive system and causes the penetration of toxic substances into the circulatory and lymphatic systems, which, after entering the portal vein, and subsequently into the liver, suppress the still unstable neutralizing ability of hepatocytes. In turn, disorders of the neutralizing function of the liver contribute to the disruption of the metabolism of proteins and nitrogen-containing substances, the processes of deamination and transamination of amino acids, and cause protein and fat degeneration of hepatocytes, and therefore a violation of their functions [27].

In toxic enteropathology, symptoms of encephalopathy are observed that arise as a result of the toxic effect on the central nervous system of the insufficiently neutralized by the liver rot products that accumulate in the abomasum and intestines (amines, phenols, indole, skatol, bacterial toxins) [26–28].

Along with the disturbance of the digestion processes in sick animals, an increase in intoxication of the body occurs, which leads to a change in the cardiovascular system, which are manifested by symptoms of acute dystrophy of the heart muscle [29].

With the onset of the symptom complex of diarrhea, the animal's body loses a large amount of water, which leads to its dehydration. Due to dehydration, blood thickening occurs, characterized by an increase in its specific gravity, a relative increase in the hemoglobin content and the number of blood cells. With obstructed blood circulation, oxygen transport is disrupted, which leads to oxygen starvation of tissues and, asa result, to tissue hypoxia [30].

Milk phospholipids and enteropathology of newborn calves. The development

of enteropathology in experimental calves was noted from the second day of life. The course of the disease in these animals was characterized by: diarrhea, dehydration, weakness, general depression, lack or loss of appetite, exhaustion, often cachexia.

In calves with the traditional treatment regimen for enteropathology, the duration of the disease course averaged 6–8 days (up to 10 days). In this case, fatal cases of the course of the disease were recorded. During the recovery period, relapses in 45% of calves were noted. Such animals were significantly behind in their development and productivity from the calves of the control group.

In contrast to the described group of animals, in seriously ill calves according to a comprehensive treatment regimen (traditional therapy + dietary supplement "FLP-MD"), the pathology duration on average was 4–6 days. At the same time, feces were characterized by a uniform consistency, natural color and lack of putrid odor. The reaction of these animals to external stimuli, motor activity and appetite were better expressed, exhaustion was rarely observed. No cases of death and relapse during enteropathology were noted among the experimental calves of this research group. This proves the effective effect of the phospholipid-containing dietary supplement "FLP-MD" of reparative action on the clinical status of calves during symptoms of enteropathology and during rehabilitation.

The results of a laboratory study of biochemical parameters characterizing various types of metabolism and the structural and functional condition of the affected organs and tissues during the development of enteropathology, significantly supplemented the described clinical picture. So, the level of total protein in the blood plasma of calves on the 7–8th day of life was characterized by a tendency to increase in animals with a traditional treatment regimen and likely increase in experimental calves with complex treatment with dietary supplement "FLP-MD", respectively, by 39 and 30% staying high on the 30th day of their life. Hyperproteinemia has been established and has a relative character and is the result of dehydration, and in calves, according to a comprehensive treatment regimen, it is also probably a consequence of activation of protein-synthesizing processes in tissues, including increased immunogenesis, since exogenous phospholipids of dietary supplements "FLP-MD" certainly have an

immunomodulatory effect on the structural – the functional condition of the cell membranes of immunocompetent organs, tissues and cells. The assumption is made that one can explain given the basic theory of immunogenesis, according to which the structure that is responsible for the initial stages of the immune response is the membrane of immunocompetent cells. In this case, immune reactions are initiated at the level of intermembrane contacts of lymphocytes, phagocytes and stromal elements. The above is consistent with literature data on the participation of phospholipids in the process of lymphocyte activation, the formation of intracellular messengers, and the transmission of signals from the cell surface to the cytoplasm.

At the same time, there was no significant difference in the level of albumin in the blood serum of the calves of the experimental groups both in separate age periods and in the dynamics of time. Moreover, in animals of all experimental groups, the albumin content in the blood plasma was within normal limits. However, the high value of the hematocrit value in calves with traditional treatment on the 7–8th day of their life (55–58 L/L) and the average degree of increase (42–50 L/L) in calves with complex treatment indicate the probability of hidden changes in the albumin content in the blood plasma of calves after the disappearance of the clinical symptoms of the disease due to the development of dehydration.

After the disappearance of the clinical symptoms of the disease (on the 7–8th day of life), the activity of hepat-specific enzymes significantly increases in experimental calves: γ-glutamyl transpeptidase (GGT) 2.8 times (traditional treatment), alkaline phosphatase (AP) 1.8 times (traditional treatment) and 1.4 times (complex treatment in calves with traditional treatment at the age of 30 days). This confirms the presence of violations of the biliary function of the liver (cholestasis) and the inflammatory process in the endothelium of the bile ducts and liver parenchyma. At the same time, the enzymatic activity of aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) remains virtually normal in sick calves. Only in calves with traditional treatment after the disappearance of the clinical symptoms of the disease, AST activity was significantly higher (1.4 times) for the control level, which proves the occurrence of deep structural changes in hepatocytes (at the level of mitochondria) during the clinical

manifestation of the disease. The absence of significant fluctuations in the activity of aminotransferases in calves during complex treatment may be the result of stabilization of the structural and functional condition of cell membranes and enhancement of their protective properties when exogenous phospholipids of dietary supplements “FLP-MD” are used. At the same time, on the 30th day of calf life, there was a significant decrease in the activity of most of these enzymes in experimental animals with complex treatment, except AST, γ-GTP and exercise therapy in calves with traditional treatment, compared with their activity by 7–8-th day of life.

Hyperbilirubinemia and significantly higher direct bilirubin (3 times) in calves suffering from enteropathology on the 7-8th day of life, compared with the control, confirms the fact of impaired biliary function of the liver during the disappearance of clinical symptoms of digestive disorders. At the same time, the physiological parameters of the total bilirubin content in the blood plasma of calves with complex treatment and probably its decrease on the 30th day of life, indicates the absence of bile secretion disorders in animals treated with the experimental phospholipid-positive dietary supplement "FLP-MD".

Disorders of the functional condition of the liver, possibly, is a consequence of the anatomically close arrangement of nerve and humoral connections between the intestines and the liver. In gastrointestinal pathology, damage to the liver structure and its functional changes are often noted, since, in acute and chronic digestive disorders, hepatocyte dystrophic changes are determined in the liver tissue, and in severe cases, small, medium and large-droplet fatty degeneration.

At the same time, an increase in the concentration of urea (2.7 times) and creatinine (by 22%) in the blood plasma of experimental animals with traditional treatment on the 7-8th day of life, indicates some tension in nitrogen metabolism (azotemia) and possible disorders structural and functional condition of the kidneys in sick calves. The absence of significant changes and the physiological boundaries of these indicators in the blood plasma of calves during complex treatment characterizes the protective and reparative properties of the phospholipid-containing dietary supplement "FLP-MD" with respect to normalizing the functional ability of the kidneys.

However, in calves who had had an enteropathology at 28–30 days of age with the traditional and complex treatment regimen, there were no significant changes in the blood plasma content of urea and creatinine compared with the corresponding control.

Pathology of the digestive tract negatively affects the exchange of hemoglobin. It was proved that in experimental calves treated according to the traditional regimen, a significant decrease in hemoglobin level in the blood was observed in all studied periods of life, which characterizes the state of anemia, which, according to the literature, is classified as iron deficient. This is especially true for the early postnatal period of animal life, which accounts for the development of natural hemolytic anemia resulting from the genetically determined replacement of the fetal type of hemoglobin (HbF) with an adult (HbA). Enterocyte dysfunction in these calves disrupts the transport and absorption of feed nutrients, including those that are factors of hematopoiesis (essential amino acids, iron, copper, cobalt, zinc, group B vitamins). It should be noted that Fe^{2+} are part of the iron-porphyrin compounds, the representatives of which are enzymes of the antioxidant defense system (catalase, peroxidase). Therefore, iron deficiency, which is noted for this pathology, contributes to membrane pathological changes due to the activation of lipid peroxidation, and causes a disorganization of metabolic processes occurring on cell membranes.

At the same time, in the blood of calves, additionally received a phospholipid-dependent dietary supplement "FLP-MD" for the period of the experiment, a decrease in hemoglobin content, and, accordingly, the absence of iron deficiency anemia, was less intensive than in animals with traditional treatment, indicates membrane-stabilizing and at the same time stimulating, the effect of dietary supplement phospholipids on the synthesis of hemoglobin molecules in specialized tissues.

Probably a high glucose level (2.1 times) in the blood plasma of calves with the traditional treatment regimen on the 7–8th day of life, may indicate adaptive-compensatory changes in the neuro-endocrine regulation of the processes of synthesis and utilization of glucose in the body of seriously ill animals and, possibly , increased processes of glycogenolysis and gluconeogenesis in their tissues. However, in experimental animals, for complex treatment, no significant changes in glucose

concentration were detected on both the 7–8th and 28–30th days of life, which characterize the absence of deep disturbances in the carbohydrate metabolism in the body of these calves. In addition, the glucose concentration significantly increased in the blood plasma of calves of these groups at the end of the experiment, compared with 7–8 days of life.

So, in calves, the rehabilitation period according to the traditional treatment regimen for enteropathology established the development of hyperenzymemia (AST, ALT, GGT, exercise therapy), hyperbilirubinemia, iron deficiency anemia and azotemia, which is consistent with the results of a clinical examination of these animals and manifests itself in a long and harder course of the disease (up to 10 days) with repeated relapses (in 45% of animals). And, on the contrary, in animals, along with the traditional treatment, they also received a phospholipid-positive dietary supplement "FLP-MD", which exerts a reparative effect, there are no significant changes in the studied parameters, except for hyperproteinemia, which may be the result of increased protein synthesis processes in tissues, and a tendency to normalization of their values. Indicators of the clinical status of the body of calves who were ill on enteropathology, the significant tension of metabolic processes in the tissues and the slow nature of their recovery, along with the existing dysfunction of enterocytes, hepatocytes and other body cells, are studied, indicate the need for such animals to use reparative therapy, including during rehabilitation. This can significantly accelerate the restoration of damaged cell membranes and, in general, the functional condition of cells involved in the pathological process of organs and tissues. To solve this problem, an experimental phospholipid-containing dietary supplement "FLP-MD" can be recommended, which significantly improves the therapeutic and prophylactic effect of traditional dyspepsia therapy regimens when used in combination with the disease and during rehabilitation.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-20-42

1.2 Processes of oxidative phosphorylation in tissues with actions of xenobiotics

Recently, the use of various organic nitrogen-containing compounds, including amines, in various industries and agriculture has increased significantly. These substances are used in the production of fertilizers, herbicides, pesticides, plastics. Aliphatic amines are found in large quantities in industrial air, water and soil, food and feed. Amines are also capable of being formed in animals, plants, and bacteria [31 - 35]. They perform a number of important physiological functions in the organism, namely, they act as hormones, mediators of nerve excitation, vitamins that are part of phosphatides, stimulate RNA synthesis and stabilize the DNA molecule of cell nuclei, and accelerate the growth and development of animals. The influence of biogenic high-molecular-weight amines on metabolic processes in tissues depends on their ability to form and modify hydrogen, covalent and ionic bonds with molecules of organic compounds. The aliphatic amines below have quite a different effect on metabolic processes in tissues [36].

An important scientific problem of modern biochemistry, which is of practical importance, is the study of the energy utilization processes of animal cells, which are based on numerous chemical reactions involving enzymes. However, in spite of the significant success achieved in studying the mechanisms of energy conversion in eukaryotes over the past 50 years, the problem of using the energy generated by the oxidation of organic substances in the cell in metabolic processes still remains incompletely elucidated today [37 - 39].

Eukaryotic cells are able to use the energy of chemical bonds of organic substances during their oxidation and deposit them as macroergic compounds, which include ATP, GTP, creatine phosphate, and some others. The above substances and especially ATP combine in the organism the two most important enzymatic systems providing for the conservation of chemical energy by oxidative phosphorylation reactions and its use in biosynthetic processes, mechanical muscle work, the maintenance of osmotic equilibrium in various cell compartments, etc. [40-42].

Numerous experimental data have so far confirmed the existence of a complex mechanism of a combination of the processes of oxidation of organic compounds and phosphorylation of ADP in the cell, which are inseparably linked to the formation, binding, and transport of electrons along the mitochondrial respiratory chain by means of specific carriers [38, 43, 44].

Electrons and protons that were formed as a result of the action of NADP dependent dehydrogenases in CTC reactions, or the oxidative pentose phosphate cycle, enter the mitochondrial respiratory chain, where, moving with the help of specific carriers, cytochrome, they change their energy potential and are accepted by the O2 molecule. The components of the respiratory chain of eukaryotic mitochondria are localized mainly on the inner membrane and represent complex biological structures of protein (flavoproteins, FeS-proteins, cytochromes) and nonprotein (quinones) nature.[39, 43, 45]. Proton transfer is performed by flavoproteins and quinones, and electrons by FeS-proteins and cytochromes. The mechanism of proton and electron transfer along the respiratory chain is a complex process involving a number of numerous reactions, chief among which are those catalyzed by NADP-dependent dehydrogenases and provide hydrogen stripping from the substrate and its transfer to NADP-H2 dehydrogenase, the starting carrier of the mitochondrial respiratory chain. FAD-dependent dehydrogenases have a similar function in the cell.

Hydrogen from these enzymes enters the respiratory chain at the level of quinones, which are capable of the reduction process by attaching two hydrogen atoms. One of the most important quinones that function on the pathway of hydrogen transfer from NADP-or FAD-dependent dehydrogenases to cytochrome is ubiquinone. Still, the main one in the respiratory chain of electron transfer is cytochromes. Four major cytochromes have been found in the mitochondrial respiratory chain, whose participation in electron transfer is determined by the following sequence: b, c, a, and a3 [38, 44]. According to their chemical origin, they are complex proteins containing heme as the prosthetic group. The molecular weight of cytochrome isolated from various plant and animal species ranges from 12.5

(cytochrome from animal mitochondria) to 600.0 kDa (the cytochrome complex aa3) [44].

It has been established that cytochromes differ among themselves not only by their absorption spectra and redox potentials, but also by their protein components, the nature of their side chains, and the way heme is attached to the protein. Cytochromes a and a3 function in a single complex as the enzyme cytochrome oxidase, which provides four electron transfer to oxygen, resulting in its activation followed by hydrogen addition and water formation. A peculiarity of the structure of cytochrome Aa3 molecule is the presence of not only iron ions but also copper ions in the molecule.

Cytochromes, or cellular pigments, are found in almost all living organisms, including the mitochondria of animal and plant cells, yeast, fungi, microsomes, chloroplasts, and E. coli, and their total number is about 30 different species. Spectral characteristics are used to characterize cytochromes and their functional properties. Cytochromes have the ability to accept or give up electrons, thus providing a certain sequence of reactions with energy release. It is this process that ensures the efficient use of energy by the cell without significant losses. The specific sequence of cytochrome placement in the respiratory chain of mitochondria is determined by their redox potential.

That is, the electron transporters in the mitochondrial respiratory chain are arranged according to their ability to be reduced, and each of the following cytochromes in the reduced state has a higher energy level than the previous one [43, 45].

A large group of substances has been established that can selectively block the process of electron transfer along the mitochondrial respiratory chain. These include barbiturates, a number of antibiotics, cyanides, azides, carbon monoxide, and others. For example, barbiturates block electron transfer from FAD-dependent dehydrogenases to CoQ, the antibiotic actinomycin A blocks transfer from cytochrome b to c_1, and cyanides, azides and CO block the above processes at the level of cytochrome aa_3 (cytochrome oxidase) [46].

The inhibition of electron transport by the above substances causes a decrease in the reduced forms of electron transporters located in the respiratory chain to the site of inhibitor action [47].

Studies of the effects of various toxicants on oxidative phosphorylation processes have been and are the subject of numerous experiments. On one hand, they are associated with the discovery of the underlying mechanisms of energy transformation in cell mitochondria, in particular the reactions of oxidative phosphorylation, transmembrane transport, and the ability to influence the difference between the electrochemical and electrical potential of the inner mitochondrial membrane, and on the other hand, with a search for effective medications to prevent the negative effect of xenobiotics [48, 49] and physical and chemical factors on the organism [50, 51].

It was found that chronic intoxication of white rats with sodium nitrate at a dose of 200 mg/kg body weight changes the functional state of the testes mitochondria, which is indicated by an increase in the rate of oxygen consumption and a dissociation of oxidative phosphorylation [52]. According to the authors, the latter is associated with an inhibitory effect of nitric oxide, a product of nitrite and nitrate ion metabolism, on the activity of respiratory chain enzymes, which leads to disruption of mitochondrial respiration and phosphorylation in the cells of the liver and kidneys of animals [53].

In addition, it is known that nitric oxide is capable of influencing the structure of the active center of aconitase, the iron-sulfur clusters of some cytochromes, and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase [54, 55]. An inverse correlation between the level of iron-nitrosyl complexes and the rate of oxidation and phosphorylation processes has been established, indicating inhibition of the mitochondrial respiratory chain and decoupling of phosphorylation reactions under the influence of nitric oxide [52].

Administration of nitric oxide precursors L-arginine or NO-synthesis inhibitor Nω-nitro-L-arginine to rats also changes the intensity of oxidative phosphorylation reactions in mitochondria, the content of LPO products in blood, activity of amino

acid reamination enzymes and succinate dehydrogenase with different animal resistance and their reaction to stress [56]. The inhibitory effect of nitric oxide with respect to the processes of oxidative phosphorylation in mitochondria, according to [57, 58], is associated with the ability of this cellular agent to bind to the iron heme of cytochrome c3 cytochrome c-oxidase, irreversibly interacting with the zylisosirkovimini centers of NADH-CoQ reductase and succinate-CoQ reductase, thus reducing the oxidation rate of substrates in mitochondria.

The ability of the cell and its individual structures, including mitochondria, to accumulate metals in most cases affects their functional state and changes the activity of enzymes and oxidative phosphorylation processes [59, 60]. It has been shown that the character of the interaction of mitochondria with metals is determined by their physicochemical properties and primarily by the ability of metals to form bioligandams [61].

The addition of trichloromethoxycarbonyl cyanide-phenylhydrazone to the incubation medium increases the rate of mitochondrial respiration after their pre-incubation with Ca^{2+}, Sr^{2+} and Mn^{2+} and does not affect the above processes after the interaction of these cell organelles with Ca^{2+} [62]. The inhibition of proton-phase-stimulated mitochondrial respiration by Cd^{2+} and La^{3+} was established, which indicates the ability of these ions to inhibit mitochondrial oxidation processes.

Of particular practical importance are studies of the influence of xenobiotics, substances that do not occur in nature but are synthetically produced, on energy processes in the mitochondria of cells of various organs and tissues closely related to their functional state.

Currently, more than 60,000 different types of xenobiotics are used in industry and agriculture, which in most cases are mutagens [63]. It was established that administration of different doses of mercazolinum to rats caused a decrease in the magnitude of ADP-stimulated respiration in the V3 Chance state and the phosphorylation rate in hepatocyte mitochondria [64]. Moreover, the above changes in mitochondria were observed both when the oxidation substrate succinate and ά-ketoglutarate were added to the incubation medium. In parallel with inhibition of

tissue respiration processes, mercazoline activated LPO processes, in the authors' opinion, caused by inefficient utilization of the end product - malonic dialdehyde due to inhibition of redox processes in tissues. Based on the results obtained, the authors concluded that the action of mercazolinum as a mimic of secondary iodine deficiency, as well as thyroid gland dysfunction, is closely related to the functional state of liver mitochondria and lipoperoxidation processes that depend on the influence of hormones of this organ [64].

The obtained data once again confirm the conclusion that the liver plays the main role in the neutralization of compounds that are not intrinsic to the organism, and the toxic action of xenobiotics in the organism is based on modification of the structural and functional state of biological membranes, primarily the membranes of mitochondria and liver microsomes [65].

Administration of such a xenobiotic as paracetamol to rats of different ages caused a decrease in the rate of oxidative phosphorylation reactions and had no effect on oxygen consumption by liver mitochondria [63]. However, in animals of the experimental groups, a decrease in the content of cytochrome b_5 and 450, an inhibition of the activity of aminopyrine-N-dimethylase and aniline-n-hydroxylase in the liver were found. The above changes in hemoprotein content and enzyme activity in the liver during the action of paracetamol were observed mainly in young animals and to a much lesser extent in older animals.

A special role in the antioxidant protection of the organism belongs to selenium, due to the unique ability of the latter to enter the structure of a number of enzymes, including glutathione reductase [66]. Selenium according to the electronic structure of the atom has a high reactivity. It is widespread in nature. It is found in soil and water [67], plants [68], fodder [69, 70, 71], animal and human tissues [72]. In the animal organism selenium enters with fodder, and in humans - with food products in the form of inorganic (selenite and selenites) and organic (selenomethionine and selenocysteine) forms [72]. It has been proved that the intensity of absorption of organic forms of selenium in the intestine is much higher than that of selenate and selenite [73, 74]. Such elements as sulfur, copper, and

cadmium inhibit selenium absorption in the intestine, reduce its content, and disrupt metabolism in tissues [75]. There are species, age, and dietary characteristics of selenium absorption [76, 77]. A study of the mechanism of selenium transport through the small intestinal mucosa has shown that it is a Na-dependent process [78], which is activated by α-cysteine [79] and inhibited by sulfates, thiosulfates, molybdates and chromates [80], which compete with selenium for protein-transporters.

Selenium is highly depotable. It is found in red blood cells [81], liver [82], kidney [83], and sex glands [84], muscle and thyroid [85], pancreas, heart, lungs, and brain [86]. The selenium content in the above organs and tissues is influenced by the age of animals [87], their physiological state and hormonal status [83], and gender [88].

Selenium has antidote and radioprotective properties and reduces the negative impact of abiotic factors such as heavy metals on the body.

A decrease in tissue selenium content, in cadmium intoxication rats causes a decrease in the activity of antioxidant defense enzymes - glutathione peroxidase, SOD and catalase. This ultramicronutrient is able to improve the functional state of the kidneys in aluminum-cadmium intoxication in rats, as evidenced by a decrease in diuresis, and in blood plasma creatinine concentration, improved sodium and potassium transport in the kidneys, increased urine acidity and normalization of the blood ABB [88].

Selenium modifies the effect of ultraviolet irradiation in relation to the enzymes of the antioxidant system and LPO processes [71]. The oxidation of SH-groups of glutathione decreases, the activity of SOD and glutathione peroxidase increases, the level of hydroperoxides and malonic dialdehyde stabilizes.

Addition of sodium selenite to the diet of animals prevents the development of liver necrosis [89]. In a complex with some amino acids, such as cysteine, selenium in the form of selenocysteine enters the active center of glutathione peroxidase, which prevents the formation of methemoglobin in erythrocytes by cleaving hydrogen peroxide with glutathione [90].

Thus, it has been shown that one of the important factors preventing the negative effects of xenobiotics on the processes of oxidative phosphorylation in mitochondria and the processes of antioxidant protection is the trace element selenium. However, its role in the effect of low aliphatic amines on the body is practically unexplored.

In the experiment we studied the dynamics of the influence of ethyl and propylamine separately and in complex with sodium selenite on the intensity of oxidative phosphorylation processes in rat liver mitochondria. For this purpose, five groups of animals were formed - control and four research animals, 10 animals in each. The experiment was carried out according to the following scheme. The animals were transferred to a starvation diet at 12:00 p.m. before the administration of amines and sodium selenite. Rats of the first experimental group were injected with a special probe once per os 1 ml of aqueous ethylamine solution at a dose of 80 mg/kg body weight. The animals of the second experimental group received 1 ml of propylamine aqueous solution once per os at a dose of 76 mg/kg body weight. The animals of the third experimental group received ethylamine 60 minutes before loading in a dose of 80 mg/kg body weight, preliminarily administered once per os 1 ml of sodium selenite aqueous solution in a dose of 80 mcg/kg body weight. The animals of the fourth experimental group also received 1 ml of sodium selenite aqueous solution at a dose of 80 mcg/kg body weight 60 minutes before propylamine loading. Rats of the control group received 1 ml of distilled water per os. The animals of control, experimental groups I and II were slaughtered by decapitation 10, 30, 60 and 120 minutes after amine injection, and those of groups III and IV after 120 minutes from the beginning of the experiment. Blood and liver samples were taken from the animals for the planned studies.

The dose of administration of aliphatic amines, ethyl and propylamine, to rats was set experimentally, taking into account the LD_{50}, which is 400 mg/kg body weight of ethylamine and 370 mg/kg body weight of propylamine. We also took into account the minimum toxic dose of ethylamine for the rat body is 58-60 mg/kg body weight, and the minimum toxic dose for propylamine, which is 35-40 mg/kg body

weight. The dose of sodium selenite administered to animals was calculated based on the recommendations for use [91].

Aliphatic amines, as shown in the previous section, affect not only physiological functions of the body, activity of lysosomal enzymes, phagocytic activity of neurophils, prothrombin formation, but can also change the activity of enzymes involved in redox reactions and, probably, oxidative phosphorylation processes in cell mitochondria.

Studies have shown that after giving rats per os water solution of ethylamine at a dose of 80 mg / kg body weight, which before this were on a 12-hour starvation diet, indicators of oxidative phosphorylation in the liver mitochondria after 10 minutes of exposure almost did not change (Table 1). It was found that the respiration rate of liver mitochondria after adding the oxidation substrate succinate (V_2) or the phosphorylation substrate ADP (V_3) to the incubation medium, after depleting the phosphorylation substrate ADP (V_4) and after adding the phosphorylation inhibitor 2, 4-DNF (VDNF), as well as the rate of ADP phosphorylation (V_F), the value of the phosphorylation coefficient (ADP/O) and the respiratory control (RC) in the experimental group animals did not change compared with the control and corresponded to the conventional values (Table. 1).

However, in animals of the experimental group, which were decapitated in 30 minutes after injection of ethylamine solution, there were observed, although insignificant, changes in the indicators of oxidative phosphorylation in the liver mitochondria. Thus, it was found that in the animals of the experimental group compared with the control, the phosphorylation coefficient decreased by 16%, the phosphorylation rate index by 33%, and the respiratory control index by 19% (Table 1). Other indices, namely, mitochondrial respiration rate after addition of succinate, phosphorylation substrate - ADP before and after its depletion, and mitochondrial respiration inhibitor 2,4-DNF in the liver mitochondria of experimental group rats did not differ from similar indices in control group animals (Table 1).

Table 1

Indices of oxidative phosphorylation in rat hepatocyte mitochondria under the action of ethylamine, O_2 / min / mg protein x10^{-2}, Mm, n = 6

Index	Animal group		
	reference	exploratory, min. after ethylamine injection	
		10	30
V_2	0,8±0,10	0,9±0,10	0,9±0,10
V_3	2,7±0,20	3,3±0,20	2,7±0,20
V_4	0,8±0,10	0,9±0,10	0,9±0,10
V_{DNF}	2,1±0,20	2,1±0,20	2,0±0,20
ADF/O	1,90±0,03	1,80±0,05	1,60±0,04*
V_f, ATP/min/mg protein	0,060±0,002	0,060±0,003	0,040±0,02*
BK	3,75±0,05	3,67±0,10	3,05±0,10*

Note: * - marked a possible difference (P≤0,05) between the parameters of control and experiment.

During this time of ethylamine exposure of rats no changes in animal behavior were also observed. This indicates that the effect of ethylamine on physiological functions, intracellular liver metabolism including the processes of oxidative phosphorylation in mitochondria is related to its cumulation in tissues and appears, probably, somewhat later, which was confirmed by subsequent studies.

It was shown that 60 minutes after administration of an aqueous solution of ethylamine at a dose of 80 mg/kg body weight to experimental group animals per os, the most significant changes in the indicators of oxidative phosphorylation in mitochondria of hepatocytes were observed (Table 2).

It was established that in the liver of rats 60 min after ethylamine injection in comparison with the analogous indices in the control group animals not only phosphorylation rate of ADP and respiratory control coefficient decreased by 48,1

and 36% respectively, but mitochondrial respiration rate also decreased by 33 % after introducing into the incubation medium the decoupling agent 2,4-DNF as the factor inhibiting the processes of oxidation and phosphorylation in the mitochondrial respiratory chain (Table 2).

It is also known that the effect of most disruptors of oxidative phosphorylation is associated with a decrease in the proton resistance of the membrane lipid bilayer.

It is possible to assume that inhibitory effect of ethylamine on the processes of oxidative phosphorylation in mitochondria of hepatocytes as evidenced by the decrease of O2 consumption and phosphorylation of ADP caused by the change of mitochondrial membrane pH gradient, as H+ transport through the mitochondria membrane is connected with ATP synthesis and closely connected with proton movement through ion channels formed by ATP-synthetase enzyme.

A change in pH on the outer and inner sides of the mitochondrial membrane also inhibits electron transfer through the above structures, which probably affects cytochrome activity that forms the mitochondrial respiratory chain and decreases the rate of proton transfer to oxygen.

Thus, a decrease in the energetic function of rat hepatocyte mitochondria after ethylamine injection was established, which is closely related to the duration of the toxicant.

Table 2

Indices of oxidative phosphorylation in rat hepatocyte mitochondria under the action of ethylamine, O2 / min / mg protein x10-2, Mm, n = 6

Index	Animal group		
	reference	exploratory, min. after ethylamine injection	
		60	120
V_2	0,8±0,10	0,8±0,10	0,9±0,10
V_3	2,7±0,20	1,8±0,20*	2,9±0,20
V_4	0,8±0,10	0,8±0,10	0,8±0,10

V_{DNF}	2,1±0,20	1,4±0,20*	1,6±0,20
ADF/O	1,90±0,03	1,54±0,04*	1,70±0,05
V_f, ATP/min/mg protein	0,060±0,002	0,031±0,002*	0,054±0,002
ВК	3,75±0,05	2,40±0,08*	3,45±0,10

Note: * - marked a possible difference (P≤0,05) between the parameters of control and experiment.

It was shown that the intensity of oxidative phosphorylation in liver mitochondria decreased with prolongation of ethylamine action in animals of experimental group (Tables 1, 2). Thus, in rats 60 min after ethylamine injection in comparison with analogous indices in animals 30 min after introduction of the toxicant, mitochondrial respiration rate after adding the phosphorylation substrate ADP in incubation medium decreased by 33 %, after adding 2,4-DNF - by 30% , phosphorylation rate - by 22.5 %, respiratory control coefficient - by 21.3%, whereas such indices as mitochondria respiration rate after adding succinate (V_2) and after depleting ADP (V_4) to incubation medium and phosphorylation coefficient (ADP/O) did not change. The obtained data indicate that toxic effects of ethylamine in animals depend not only on the dose and manner of introduction of this toxicant into the organism, but also on the time of exposure and activity of its detoxification mechanisms which are closely connected with the action of monoamine oxygenase and the rate of utilization of ammonia nitrogen by the liver.

Confirmation of the previous assumption the results of studies of the indicators of oxidative phosphorylation in the liver mitochondria of rats in 2:00 after ethylamine injection (Table 2). It was shown that the rate of mitochondrial respiration after 2: 00 experiment after addition of the phosphorylation substrate ADP to the incubation medium in the experimental group rats increased by 61%, the phosphorylation rate by 74%, and the respiratory control ratio by 43.7%, while the mitochondrial respiration rate after addition of succinate, depletion of ADP, addition of the disrupter-2,4 DNF, and the phosphorylation ratio did not change compared with similar indices in animals in the experimental group one hour after ethylamine (Table 2).

Comparing the results obtained with similar indices in animals of the control group, it should be stated that 2:00 after the beginning of the action of ethylamine in the body of animals at its oral administration at a dose of 80 mg/kg body weight its negative effect of this toxicant on the indicators of oxidative phosphorylation in the liver mitochondria sharply decreased, and the indicators that characterize it corresponded to the norm. This may indicate quite active mechanisms of ethylamine conversion in the liver of animals, associated primarily, as noted above, with the action of the enzyme monoamine oxygenase and cytochrome P_{450}.

It was found that 2:00 .after administration of ethylamine to rats, the rate of mitochondrial respiration after addition of the phosphorylation substrate ADP to the incubation medium, its depletion, the addition of disrupter - 2.4 DNF, the rate of ADP phosphorylation, the respiratory control coefficient, and the phosphorylation coefficient were at the level of the control group (Tables 1, 2).

Studying the effects of another aliphatic amine, propylamine, on rats, we found similar changes in the character of oxidative phosphorylation processes in liver mitochondria, and for the effects of ethylamine on animals (Tables 3, 4). However, the toxic effects of propylamine on the rat organism were more significant than those of ethylamine, as evidenced by the indicators of oxidative phosphorylation in mitochondria given below (Tables 3, 4).

It was shown that, as in the case of ethylamine, after per os injection of propylamine at a dose of 76 mg/kg body weight into rats after 10 min of the experiment, the indicators of oxidative phosphorylation in the liver mitochondria of rats did not change as compared with the control. Thus, the rate of mitochondrial respiration after adding the oxidation substrate succinate, the phosphorylation substrate ADP, to the incubation medium and after its depletion, and after adding the disruptor of tissue respiration and phosphorylation, 2,4-DNF, the phosphorylation rate, the respiratory control factor, and the phosphorylation factor in the liver mitochondria of the experimental group rats remained at the control level (Table 3).

However, 30 minutes after administration of propylamine to the rats of the study group, a 16% decrease in the phosphorylation factor, a 29% decrease in the

phosphorylation rate, and an 18% decrease in the respiratory control factor were observed in the mitochondria of hepatocytes compared with the same indices in the control group animals (Table 3). Comparing these data with the analogous indices in the animals of the experimental group in 10 minutes after propylamine injection we should state that after 30 minutes of the experiment the mitochondria respiration rate after adding to the incubation medium of ADP phosphorylation substrate decreased by 19 %, the ADP phosphorylation rate - by 30 %, the respiration control coefficient - by 23 % and the phosphorylation factor - by 11 %. At the same time, such indices as mitochondrial respiration rate after adding succinate, ADP phosphorylation substrate before and after its depletion, tissue respiration decoupler and 2,4-DNF phosphorylation rate practically did not change in the experimental group rats after 30 min of experiment as compared with the control.

Table 3

Indices of oxidative phosphorylation in rat hepatocyte mitochondria under the action of propylamine, O_2 / min / mg protein x10^{-2}, Mm, n = 6

Index	animal group		
	Reference	exploratory, min. after ethylamine injection	
		10	30
V_2	0,8±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1
V_3	2,7±0,2	3,1±0,2	2,5±0,2
V_4	0,8±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1
V_{DNF}	2,1±0,2	1,8±0,2	1,7±0,2
ADF/O	1,90±0,03	1,78±0,06	1,58±0,05*
V_f, ATP/min/mg protein	0,060±0,002	0,056±0,003	0,039±0,002*
ВК	3,75±0,05	3,56±0,08	2,72±0,07*

Note: * - marked a possible difference (P≤0,05) between the parameters of control and experiment

As in the case of ethylamine, the most significant effect of propylamine on the processes of oxidative phosphorylation in hepatocyte mitochondria was registered in rats after 60 minutes of the experiment. Only such indices as mitochondrial respiration rate after introduction of succinate into the incubation medium and after depletion of the phosphorylation substrate did not change in animals of the experimental group as compared with the control. Whereas mitochondrial respiration rate after adding ADP phosphorylation substrate to incubation medium, after adding 2,4-DNP phosphorylation disruptor and oxidative phosphorylation disruptor, phosphorylation rate, respiratory control ratio and phosphorylation ratio in 60 min after adding propylamine to rats decreased by 33; 33; 16.5 and 47 % respectively as compared with controls (Table 4).

Propylamine, like ethylamine, had the most pronounced effect on oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria 60 minutes after administration. It was shown that in comparison with the data obtained in the experiment after 30-min exposure of rats to propylamine, the mitochondria respiration rate in 60 min of experiment after adding succinate to the incubation medium was decreased by 44 % and the rate of tissue respiration and oxidative phosphorylation disruptor 2,4-DNF - by 29 % as compared with control. The rate of ADP phosphorylation, and the respiratory control ratio in liver mitochondria 60 minutes after administration of propylamine to rats decreased compared with similar data in animals after 30 minutes of experiment by 49 and 16.5%, respectively (Tables 3, 4).

The obtained data indicate that despite the insignificant amount and single administration to rats, propylamine inhibits the processes of oxidative phosphorylation in the liver mitochondria. However, in this dose, the effect of propylamine is short-term and liver cells are able to convert the toxic compound into other metabolites within two hours, as evidenced by the stability of the indicators of oxidative phosphorylation in hepatocyte mitochondria and the activity of antioxidant protection enzymes in tissues (Tables 7-9).

It was shown that 2: 00 after initiation of administration of propylamine to rats of the study group, such indicators of oxidative phosphorylation as mitochondrial respiration rate after addition of phosphorylation substrate ADP, after its depletion, introduction of tissue respiration and oxidative phosphorylation disruptor 2,4-DNF, phosphorylation rate,

respiration control and phosphorylation ratio were higher by 12.1, respectively; 50; 50; 50; 12.7; 16.5 and 52 % compared with the same indices in the experimental group rats after 60 minutes of experiment and corresponded to the corresponding values of these indices in the control group animals (Tables. 3, 4).

Thus, it was found that per os administration to rats of ethyl- or propylamine in doses of 80 or 76 mg/kg body weight, respectively, significantly inhibited the rate of ADP phosphorylation in mitochondria and, to a much lesser extent, the rate of succinate oxidation. Moreover, the effect of propylamine on the above-mentioned processes in rat liver mitochondria was significantly more pronounced than that of ethylamine. The latter is probably due to the structure of the molecule of these compounds, some differences in the physicochemical properties of the solutions of these substances, peculiarities of the mechanisms of their deactivation in the liver and the rate of utilization of the cleavage products.

Tables 4

Indices of oxidative phosphorylation in rat hepatocyte mitochondria under the action of propylamine, O_2 / min / mg protein x10^{-2}, Mm, n = 6

Index	Animal group		
	reference	exploratory, min. after ethylamine injection	
		60	120
V_2	0,8±0,1	0,8±0,1	1,0±0,1
V_3	2,7±0,2	1,4±0,2*	3,1±0,2
V_4	0,8±0,1	0,6±0,1	0,9±0,1
V_{DNF}	2,1±0,2	1,2±0,1*	1,8±0,2
ADF/O	1,90±0,03	1,49±0,06*	1,68±0,04*
V_f, ATP/min/mg protein	0,060±0,002	0,020±0,002*	0,053±0,003
ВК	3,75±0,05	2,27±0,08*	3,47±0,09

Note: * - marked a possible difference (P≤0,05) between the parameters of control and experiment

Thus, the rate of liver mitochondrial respiration after adding ADP to the incubation medium 60 minutes after administration of propylamine to the animals compared with the control decreased 1.92-fold, and ethylamine - 1.5-fold, after adding the oxidative phosphorylation and tissue respiration disrupter 2,4-DNF - 1.75 and 1.5 times, respectively, the phosphorylation rate - 3.0 and 1.93 times, the respiratory control rate - 1.65 and 1.56 times, and the phosphorylation rate - 1.27 and 1.23 times. The rate of mitochondrial respiration after depletion of ADP, 60 minutes after administration of propylamine to the animals, decreased 1.33-fold, and ethylamine - without changes compared with the control, as well as the rate of mitochondrial respiration after adding the oxidation substrate - succinate to the incubation medium in the first and second cases (Tables 1, 4).

Thus, the results obtained support the preliminary conclusion that the inhibitory effect of the lower aliphatic amines ethyl- and propylamine on oxidative phosphorylation in mitochondria is associated primarily with changes in the mitochondrial membrane pH gradient and the rate of electron transport along the mitochondrial respiratory chain. Since H+ transport from the mitochondrial membrane is conjugated with ATP synthesis, the decrease in ADP phosphorylation rate and phosphorylation and respiratory control ratios closely related to the decrease in mitochondrial respiration rate upon introduction of the ADP phosphorylation substrate into the incubation medium can be explained by the effect of amines on pH of the intracellular medium.

The degree of influence of aliphatic amines on the processes of oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria also depends on the duration of toxin action. The most significant effect of amines on the above processes is observed 30 and 60 minutes after ethylamine injection and 30, 60 and 120 minutes after propylamine injection. Noteworthy is also the fact that ethyl and propylamine at doses of 80 and 76 mg/kg body weight, respectively, show a greater inhibitory effect on ADP phosphorylation processes than on succinate oxidation.

Direct effect of ethyl- and propylamine on oxidative phosphorylation processes in liver mitochondria under in vivo conditions indicates that aliphatic amines have a

direct effect on mitochondria and decrease their functional activity resulting in deficiency of macroergic compounds in cells.

The indicated conclusion is confirmed by the results of studies effects of ethyl- and propylamine on oxidative phosphorylation in intact mitochondria of hepatocytes.

Tables 5

Indices of oxidative phosphorylation in rat hepatocyte mitochondria under the action of ethyl- and propylamine (in vitro), O_2 / min / mg protein x 10^{-2}, Mm, n = 6

Index	animal group		
	Reference	exploratory	
		ethylamine	propylamine
V_2	0,8±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1
V_3	2,7±0,2	1,1±0,1*	1,0±0,2*
V_4	0,8±0,1	0,4±0,1*	0,4±0,1*
V_{DNF}	2,1±0,2	0,9±0,2*	1,0±0,1*
ADF/O	1,90±0,03	1,85±0,03	1,85±0,03
V_f, ATP/min/mg protein	0,060±0,002	0,023±0,002*	0,019±0,002*
ВК	3,75±0,05	2,4±0,08*	2,21±0,10*

Note: * - marked a possible difference (P≤0,05) between the parameters of control and experiment

In experiments performed in vitro the inhibitory effect of ethyl- and propylamine was also found on both individual links of the mitochondrial respiratory chain and the processes of ATP synthesis from ADP and PH.

It was shown that after adding ethylamine to the incubation medium in a dose of 11 mg per sample, the rate of mitochondrial respiration after adding the substrate of ADP phosphorylation was 2.45 and after depletion of ADP - 2 times, after adding the uncoupling agent of oxidative phosphorylation 2,4-DNF - 2.33, the rate of phosphorylation - 2.61 and the respiratory control factor - 1.56 times in comparison with

control. Ethylamine had no effect under the experimental conditions on mitochondrial respiration rate when the oxidation substrate succinate was added to the incubation medium and on the phosphorylation coefficient compared with the same indices in the mitochondria of the control group (Table 5). It should be noted that the effect of ethylamine on oxidative phosphorylation in liver mitochondria introduced directly into the incubation medium was significantly stronger than when this toxicant was administered to animals per os. This is evidenced by the results of the studies shown in Tables 1, 2, and 5. Thus, both in animal experiments and in in vitro studies, a significant effect of ethylamine on oxidative phosphorylation in the liver mitochondria was established, confirming the view that the aliphatic amines act, probably, in changing the rate of ion flow through the ion channels of the mitochondrial membrane. This causes a change in the charge of the latter, thus reducing the activity of ATP synthetase. Ethylamine affects the rate of mitochondrial respiration to a much lesser extent after adding the oxidation substrate succinate.

Similar changes in the character of oxidative phosphorylation parameters in intact mitochondria were obtained when propylamine was added to the incubation medium (Table 5).

It was shown that after adding propylamine aqueous solution in a dose of 7 mg per sample set experimentally to incubation medium, the respiration rate of intact mitochondria after adding ADP to incubation medium decreased 2.7-fold, 2.0-fold after its depletion, 2.1-fold after addition of the oxidative phosphorylation and tissue respiration disruptor 2,4-DNF, reduces the phosphorylation rate of ADP by 3.25-fold and the respiratory control ratio by 1.7-fold compared to the control. Whereas mitochondrial respiration rate after succinate addition and phosphorylation coefficient did not change compared with the same parameters in the control (Table 5).

The data obtained confirm the previously expressed opinion that the inhibitory effect of lower aliphatic amines is associated primarily with the effect on ADP phosphorylation processes, with a decrease in macroergic compounds in the cell and to a lesser extent with substrate oxidation.

Propylamine, in spite of the fact that it was added to the incubation medium at a dose 1.5 times lower than ethylamine, caused almost identical changes in oxidative phosphorylation parameters in mitochondria. Thus, mitochondrial respiration rate after addition of ADP to the incubation medium, its depletion, introduction of the oxidative phosphorylation disruptor and tissue respiration 2,4-DNF, as well as phosphorylation rate and respiratory control ratio remained low after addition of propylamine as compared with control. The latter indicates a significantly higher toxicity for the animal organism of propylamine and its more significant effect on the phosphorylation processes in the liver mitochondria.

Thus, based on the results of the studies, we can conclude that the toxic effect of lower aliphatic amines - ethyl and propylamine is associated with the effect directly on the mitochondrial membrane, processes of ADP phosphorylation, formation of ATP and other macroergic compounds. Since in in vitro experiments with the addition of ethyl- and propylamine to the incubation medium where the oxidative phosphorylation disruptor 2,4-DNF was previously added, a further significant decrease in the mitochondrial respiration rate (VDNF) was observed, we can conclude that the mechanism of the negative effect of low aliphatic amines on oxidative phosphorylation is related to their conversion in the cytoplasm into a proton, penetration of the latter through ion channels into the mitochondria, depolarization as a consequence of the mitochondrial membrane leads to a decline in ADP phosphorylation processes.

One way to prevent the negative effects of the aliphatic amines ethyl and propylamine on the processes of oxidative phosphorylation in the mitochondria, in addition to the dose and duration of action of these toxicants on the body can be substances that prevent penetration of amines into the cell cytoplasm, promoted their conversion into non-toxic metabolites, the formation of protons with amines or the formation of their complexes with organic acids, which inhibited their transport through the ion channels of mitochondrial membranes.

As shown by studies, sodium selenite can be one such substance, due to the unique property of selenium to exhibit antioxidant effect in tissues and to be a part of the glutathione peroxidase molecule.

Studies have established that 60 minutes prior to loading rats with ethyl or propylamine, giving them per os an aqueous solution of sodium selenite at a dose of 80 mcg/kg body weight prevents the negative effects of these compounds on the processes of oxidative phosphorylation in the liver mitochondria (Table 6).

It was shown that the respiration rate of liver mitochondria of rats treated with sodium selenite and then ethylamine after adding succinate, phosphorylation substrate - ADP to the incubation medium and after its depletion, the addition of the oxidative phosphorylation and tissue respiration disruptor 2,4-DNF, and the phosphorylation rate, phosphorylation factor, and respiration control factor were not different from those of control group animals. The results obtained indicate that sodium selenite administered to the animals in advance as an aqueous solution per os shows a protective effect in relation to ethylamine, which is probably due to the high antioxidant properties of this trace element and its role in amine metabolism processes in the cell through participation in the glutathione peroxidase active center structure.

This conclusion is also confirmed by the results of studies on the effect of propylamine on the processes of oxidative phosphorylation in the liver mitochondria and on the activity of several liver and blood enzymes of rats which were previously injected with sodium selenite solution (Tables 6-8).

Tables 6

Indices of oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria under the action of sodium selenite and ethyl- and propylamine, O_2 / min / mg protein x10^{-2}, Mm, n = 6

Index	Animal group		
	reference	exploratory	
		sodium selenite + ethylamine	sodium selenite + propylamine
V_2	0,8±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1
V_3	2,7±0,2	3,0±0,2	3,0±0,2

V_4	0,8±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1
V_{DNF}	2,1±0,2	1,7±0,2	1,8±0,3
ADF/O	1,90±0,03	1,78±0,05	1,76±0,05
V_f, ATP/min/mg protein	0,060±0,002	0,050±0,002	0,054±0,002
BK	3,75±0,05	3,54±0,1	3,43±0,08

It was shown that 60 minutes before propylamine injection, application of sodium selenite aqueous solution per os to the experimental group animals also prevented the negative effect of the above amine on the processes of oxidative phosphorylation in the liver mitochondria (Table 6).

Thus, the respiration rate of rat liver mitochondria after adding succinate, the phosphorylation substrate - ADP and after its depletion, the oxidative phosphorylation disrupter - 2,4-DNP, and the phosphorylation rate and phosphorylation factor and respiratory control factor in animals in the experimental group, previously received aqueous sodium selenite solution and then poropylamines, were at the level of similar parameters of control group animals (Table 6. 6).

The obtained results confirm the previously expressed opinion about the protective effect of sodium selenite on the effect of lower aliphatic amines - ethyl and propylamine on oxidative phosphorylation in mitochondria, which can be used in the development of effective therapeutic and prophylactic agents caused by these toxicants.

Thus, on the basis of the studies on the effect of lower aliphatic amines, ethyl and propylamine, on the processes of oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria, one important aspect of the mechanism of their toxic effects on the cell has been revealed, including oxidation of amines in cytoplasm with participation of oxygen and their conversion to proton, penetration of the latter through ion channels into mitochondria resulting in depolarization of mitochondrial membrane and hypoxia, decrease of ADP phosphorylation processes, decrease of macroergic compounds content. Activation of protective mechanisms in the liver involves intensification of reactions of metabolic transformations of amines in the cell, due to the action of

aminooxygenases and several other enzymes, leading to the formation of non-toxic compounds from them.

Preliminary administration of sodium selenite to animals prevents the negative effects of ethyl- and propylamine on bioenergetic processes in mitochondria, which is associated with the participation of selenium in the antioxidant protection of body cells.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-43-49

1.3 Вплив техногенного забруднення на вміст фотосинтезуючих пігментів в листках деревних рослин

Основними джерелами техногенного забруднення у великих містах України є промислові і автотранспортні викиди, технічна сіль натрію хлориду, яка неконтрольовано використовується в боротьбі з ожеледицею [92]. В Україні автотранспорт дає приблизно 30-40% всього забруднення атмосфери. В крупних містах забруднення повітря вихлопними газами іноді досягає 70-90% загального рівня забруднення. Тому проблема нейтралізації шкідливих речовин за допомогою рослин актуальна і потребує визначення функціональних реакцій деревних видів за різного ступеня забруднення атмосфери.

Зниження вмісту хлорофілу використовують як індикаторну реакцію пошкодження, що відбувається за дії забруднюючих речовин [92,93]. Натомість рядом науковців показано неоднозначність реакції - відповіді пігментного апарату різних видів деревних рослин на вплив стресових факторів фітотоксикантів [94].

Отже, метою роботи було дослідження впливу викидів автотранспорту різної інтенсивності на вміст та мінливість хлорофілів і каротиноїдів у листках дерев дуба звичайного та клену ясенолистого

З метою з’ясування наслідків впливу викидів автотранспорту різної інтенсивності на функціональний стан дерев дуба звичайного різної життєвості визначали зміни вмісту та співвідношення фотосинтетичних пігментів [95,96].

Для оцінки значущості відмінностей між середніми груповими значеннями використовували критерій достовірної різниці групових середніх Тьюкі.

Результати залежності вмісту пігментів листової пластинки дуба звичайного та клену ясенелистого від життєвого стану дерев і рівня атмосферного забруднення емісіями автотранспорту виявили значимі відмінності за $P < 0,005$ і представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Зміни вмісту пігментів у листках дерев дуба звичайного/клену ясенелистого залежно від життєвого стану рослин та рівня забруднення повітря викидами автотранспорту

Пігменти	Класи життєвості			Рівні забруднення		
	I	II	III	Фоновий	середній	високий
1	2	3	4	5	6	7
хлорофіл *a*	$3,95^{a} \pm 0,06/3,15^{a} \pm 0,06$	$2,86^{ab} \pm 0,10/2,46^{ab} \pm 0,10$	$2,20^{ac} \pm 0,11/2,12^{ac} \pm 0,08$	$2,77^{d} \pm 0,08/2,37^{d} \pm 0,08$	$3,51^{de} \pm 0,09/2,21^{de} \pm 0,09$	$2,72^{f} \pm 0,08/2,10^{f} \pm 0,08$
хлорофіл *b*	$2,09^{a} \pm 0,06/1,79^{a} \pm 0,06$	$1,50^{ab} \pm 0,09/1,52^{ab} \pm 0,09$	$1,65^{ac} \pm 0,10/1,43^{ac} \pm 0,10$	$1,69^{d} \pm 0,07/1,79^{d} \pm 0,07$	$1,94^{e} \pm 0,08/1,78^{e} \pm 0,08$	$1,60^{ef} \pm 0,09/1,43^{ef} \pm 0,0$
сума хлорофілів *a* + *b*	$6,06^{a} \pm 0,12/4,94^{a} \pm 0,12$	$4,33^{ab} \pm 0,19/3,98^{ab} \pm 0,19$	$4,00^{ac} \pm 0,21/3,55^{ac} \pm 0,12$	$4,48^{d} \pm 0,15/4,16^{d} \pm 0,15$	$5,51^{de} \pm 0,18/3,99^{de} \pm 0,18$	$4,39^{ef} \pm 0,16/3,53^{ef} \pm 0,16$
хлорофіл *a* /хлорофіл *b*	$1,88^{a} \pm 0,04/1,76^{a} \pm 0,04$	$1,90^{bc} \pm 0,06/1,62^{bc} \pm 0,06$	$1,33^{ac} \pm 0,06/1,48^{ac} \pm 0,06$	$1,68^{d} \pm 0,05/1,32^{d} \pm 0,05$	$1,84^{e} \pm 0,06/1,38^{e} \pm 0,06$	$1,72^{f} \pm 0,05/1,46^{f} \pm 0,05$
Каротиноїди	$1,17^{a} \pm 0,01/1,07^{a} \pm 0,01$	$0,94^{ab} \pm 0,02/0,88^{ab} \pm 0,02$	$0,94^{ac} \pm 0,02/0,81^{ac} \pm 0,02$	$0,96^{d} \pm 0,02/0,91^{d} \pm 0,01$	$1,05^{de} \pm 0,02/0,86^{de} \pm 0,02$	$1,03^{df} \pm 0,02/0,87^{df} \pm 0,02$

Примітка: * - однакові латинські букви біля середніх означають статистично незначущі розбіжності середніх у ряді за критерієм Тьюкі (HSD).

Встановлено, що в умовах паркової зони листки дуба звичайного I класу життєвості містили хлорофілів *a* і *b* та їх суми достовірно в більших кількостях порівняно з II і III класами: хлорофілу *a* на 27,6% і 44,3%, хлорофілу *b* на 28,2% і 21,1%, їх суми на 28,6% і 34,0% відповідно. Значення співвідношення форм хлорофіл *a*/*b* знаходилось практично на одному рівні в листках дуба I і II класів

життєвості, а в листках дубів III класу цей показник нижче за контроль на 29,3%. Каротиноїди показали найбільший рівень накопичення у здорових рослин дуба (I клас) порівняно з пошкодженими на 19,7%. Співвідношення суми хлорофілів (*a + b)* / каротиноїди становило 5,2; 4,6 і 4,2 відповідно до I, II і III класів життєвості рослин дуба.

В умовах паркової зони листки клену ясенелистого I класу життєвості містили зелених пігментів достовірно в більших кількостях порівняно з II і III класами. При цьому вміст хлорофілу *a* здорових рослин перевищував цей показник для ослаблених рослин різних класів життєвості на 22,2% і 33,3%. Аналогічну закономірність спостерігали для накопичення хлорофілу *b,* вміст якого був вищим на 10,2% і 20,1% . Сумарний вміст компонентів *a* + *b* здорових рослин перевищував цей показник на 20,6% і 29,0% відповідно для II і III класів . Значення співвідношення форм хлорофілу *a*/ *b* було вище на 8% в листках клену I класу в порівнянні з II класом життєвості. В листках клену III класу цей показник нижче за контроль на 16,3%. Найбільший рівень накопичення каротиноїдів зафіксовано у здорових рослин клену (I клас) порівняно з пошкодженими на 21,5% (II клас) і 24,3% (III клас) Співвідношення суми хлорофілів (*a + b)* до вмісту каротиноїдів становило 4,6; 4,7 і 4,4 відповідно до I, II і III класів життєвості рослин клену

Атмосферні забруднювачі, до складу яких входить значна кількість важких металів (Pb, Cd, Ni та Zn), призводять до загальних фізіологічних і біохімічних змін у рослинах, які ведуть до цілого ряду ефектів таких як зміни азотного й білкового метаболізму, інгібування фотосинтезу, порушення руху фитоасимілятів та ін., що підсилює гальмування росту і розвитку рослин [97]

Як критерій оцінки впливу несприятливих умов середовища на деревні рослини використовується вміст пігментів та їх співвідношення [93,98-101]. У цілому вміст хлорофілу *a* у дуба та клену звичайного вищий за вміст хлорофілу *b* і складає 52,4% - 75% від загального вмісту зелених пігментів у всіх проаналізованих листках. Дані проведених досліджень стану пігментного апарату листків дерев дуба і клену показали, що вміст хлорофілів *a* і *b*

інтенсивніше знижується у дерев ослаблених і сильно пошкоджених порівняно зі здоровими, і у більшій мірі в умовах високого рівня атмосферного забруднення транспортними викидами. Ряд досліджень продемонстрували, що за дії емісій автотранспорту вміст хлорофілів листків деревних порід часто знижується через поглинання асиміляційними органами рослин важких металів, особливо свинцю, який викликає зміну морфоструктурних і фізіологічних параметрів [92, 93].

Слід відзначити, що залежно від життєвого стану рослин дуба, вміст хлорофілу *a* знижується більш суттєво, ніж хлорофілу *b*. Якщо у сильно пошкоджених дерев дуба вміст хлорофілу *a* знижується на 44,3% порівняно з деревами відносно здоровими, то зниження вмісту хлорофілу *b* відбувається на 21,1%. У дослідженнях авторів [94] показано, що частка хлорофілу *a* в листках клена гостролистого з групи сильно пошкоджених до його вмісту в листках непошкоджених складала 37,4%, а у клена явора – 50,3%. Для хлорофілу *b* таке співвідношення складало відповідно 39,3% і 50,5% (для каротиноїдів - 52,3% та 67,2%). Таким чином, на відміну від кленів у листках сильно пошкоджених дерев дуба звичайного більш суттєво знижується вміст хлорофілу *a*.

В умовах середнього рівня забруднення відзначається підвищення вмісту хлорофілу *b* на 14,8% порівняно з парковою зоною, а в умовах високого рівня – зменшення на 5,3%. На відсутність чіткої спрямованості у змінах вмісту хлорофілу *b* за дії викидів автотранспорту у листках *Rhus thyphyna* вказано в роботі [93], де відзначається, що на близькій відстані від автошляху значення цього параметру зростали, а на більш віддаленій відстані (25м) спостерігалось зменшення цього параметра, або близькі до контрольних показників (40м).

Вміст суми хлорофілів у листках дуба звичайного та клену ясенолистого знаходився у межах від 3,53мг/г - 6,06 мг/г сирої ваги. За літературними даними вміст цього пігмента у різних видів дерев коливався в межах 0,3 - 5,0 мг/г сирої ваги [101]. У більшості дерев дуба та клену вміст суми хлорофілів був в основному в межах діапазону, за винятком дерев паркової зони I класу життєвості. Значення суми хлорофілів (*a*+*b*) достовірно знижувались у дерев II та III класу життєвості порівняно зі здоровими рослинами відповідно на 28,6%

та 34,0%. У той час як за дії емісій автотранспорту більш низькі значення параметру були властиві деревам I та III класу життєвості. Підвищення суми хлорофілів у дерев II класу життєвості в умовах середнього рівня забруднення атмосфери викидами автотранспорту відбулось за рахунок більш високого вмісту хлорофілу *b*.

Як фітоіндикаційний показник використовується співвідношення хлорофілів *a*/*b*, яке в умовах впливу вихлопних газів автотранспорту у чутливих хвойних порід, у тополі Боллє і клена гостролистого зменшувалось, тоді як у стійкого клена явора цей показник мало змінювався [94]. За цим показником дуб звичайний та клен ясенолистий можна віднести до відносно стійких деревних порід, оскільки за нашими даними відношення хлорофілів *a*/*b* за дії аерогенних забруднювачів практично не відрізнялось від значень контрольних зразків. У той же час у сильно пошкоджених дерев спостерігалось суттєве зниження відношення хлорофілів *a*/*b* (на 29,3%). Таким чином, поряд із зменшенням сумарної кількості зелених пігментів у листках дуба звичайного, відношення хлорофілів *a*/*b* зберігається практично незмінним навіть у присутності високого рівня забруднення атмосфери емісіями автомобільного транспорту.

Відомо, що хлорофіл *a* входить до складу реакційних центрів і периферійних антенних комплексів ФС I та ФС II, у той час як хлорофіл *b* переважно є компонентом світлозбираючого комплексу ФС II і постійність відношення вмісту хлорофілів вказує на незмінність стехіометричного співвідношення між комплексами реакційних центрів фотосистем і світлозбираючого комплексу ФС II [98].

У межах однієї моніторингової ділянки залежно від життєвого стану рослин дуба при аналізі виявлено зниження вмісту каротиноїдів у ослаблених і сильно пошкоджених рослин. За дії забруднення атмосфери встановлено підвищення цього показника, що узгоджується з літературними даними [98-103]. Більш висока надійність каротиноїдів порівняно з хлорофілом *a* пов’язана зі захисною функцією каротиноїдів у клітині, яка виявляється в інактивації активних форм кисню і в тепловому розсіюванні світлової енергії [102]. Як

показник адаптивності рослин до несприятливих умов середовища використовується співвідношення суми хлорофілів до каротиноїдів (*a*+*b*/каротиноїди), яке швидко реагує на зміни довкілля. В роботах [103-105] показано коливання цього співвідношення від 2 до 6 на територіях з найвищим антропогенним навантаженням, у той час як у контролі це співвідношення становило 8. Нами встановлено, що значення цього параметру варіювалося в межах 4,3-4,7 залежно від класу життєвості дерев дуба, а за впливу транспортних емісій цей діапазон складав 4,3-5,2. Такі результати можуть свідчити про стресовий стан рослин дуба, причому як у парковій зоні, так і на забруднених транспортними емісіями територіях міста.

Наші дослідження показали пластичність фотосинтетичного апарату дуба звичайного, особливо у здорових і ослаблених дерев (I та II класи життєвості), у яких відмічається найбільш висока варіабельність вмісту пігментів. У той час як у сильно пошкоджених рослин спостерігається низька мінливість вмісту хлорофілів. Ця закономірність збігається з класичними уявленнями про екологічну перевагу варіабельних відповідей для більш стійких у несприятливих умовах довкілля організмів.

У вуличних насадженнях транспортні емісії впливають на функціональний стан деревних рослин, що підтверджується змінами в складі пігментного апарату листків. У здорових рослин дуба звичайного ці зміни є менш критичними порівняно зі ослабленими і сильно пошкодженими, які зростають у різних умовах забруднення атмосфери транспортними емісіями. Більша різниця в перебудові пігментного комплексу листків дуба встановлена між групами дерев з різним рівнем життєвого стану. Найвищі показники накопичення пігментів виявлено в умовах середнього рівня забруднення, а найнижчі - високого рівня забруднення атмосфери викидами автотранспорту, при цьому вміст хлорофілу *a* знижується суттєвіше за хлорофіл *b*. Відношення хлорофілів *a*/*b* у дерев дуба звичайного I та II класів життєвості змінюється незначно, що дозволяє рослинам підтримувати стабільність співвідношення між комплексами реакційних центрів фотосистем і світлозбираючого комплексу ФС II. Вміст каротиноїдів

зменшується у ослаблених і сильно пошкоджених дерев порівняно зі здоровими рослинами, а за дії автотранспортних емісій - підвищується.

За рядом показників підвищення вмісту каротиноїдів, стабільність співвідношення хлорофілів *a*/*b* в умовах вуличних насаджень дуб звичайний можна віднести до стійких. У той же час низькі значення співвідношення суми хлорофілів (*a*+*b*) до каротиноїдів свідчать про стресовий стан рослин дуба незалежно від індексу життєвості і рівня інтенсивності забруднення повітря викидами автотранспорту. Це потребує забезпечення оптимального догляду за ростом і розвитком дерев дуба звичайного в несприятливих умовах міського середовища для підвищення рівня їх життєвості.

SECTION 2. CLINICAL MEDICINE

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-50-55

2.1 Mental health care for family physicians management of mental disorders

Abstract

- This study is focused on Emotional Burnout Syndrome (EBS) development among family physicians.
- When EBS detected, its development stage was determined (emotional tension, resistance or exhaustion).
- The positive influence of Olatropil on EBS management was studied in family physician population.
- The influence of Olatropil was estimated using a control group consisting of junior physicians.
- The study group demonstrated sustained improvement in respect to all EBS symptoms of any category.

The emotional burnout syndrome (EBS, code Z73.0 according to ICD-X) – can be partially attributed to the functional protection pattern reflecting the level of physical, psychological and emotional exhaustion induced by prolonged engagement in situations requiring emotional tension and having negative impact on professional performance.

According to WHO European Conference (2005), the adverse psychological factors at workplace can affect on mental health of one-third of the working population in EU countries with the average costs for further rehabilitation amounted to 3-4% of GNI [106].

It is often found among people whose work is associated with close contact with people - among doctors, psychologists, teachers , people whose profession belongs to the “helping” type of profession, social workers, operators, working in the field of "man-machine", managers, leaders, etc. [107]

Studies carried out in different regions of the world suggest that burnout syndrome begins to form already in senior medical students. Epidemiological studies of the prevalence of burnout syndrome have not been conducted, but according to G. Henderson (1984), about 40% of doctors have some signs of burnout that negatively affect professional activity [108,109,110] .

1. **Objective:** to assess psychoemotional conditions in family physician population using computer techniques for the purpose of EBS detection taking into account residency (megalopolis or rural regions) and professional activity; to study opportunities for using the fixed nootropic drug for EBS management considering the synergy of two components**:** piracetam + gammalone subject to routine recommendations.

2. **Materials and Methods.** 30 patients (health care professionals specialized in General Practice – Family Medicine) were enrolled in the study. Before enrollment, all of them provided the informed written consent. The inclusion criterion was the presence of EBS symptoms.

The following methods were used:

- *V.V.Boyko Method - Detection of Burnout Level*– the criterion for patient inclusion (quantitative evaluation of stress development – emotional tension, resistance, and exhaustion - using Score 120: 36 and lower – undeveloped stage; 37-60 - developing stage; 61and over – developed stage) [111];

- *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI adapted by F.B.Berezin) – to detect changes in personality profile according to 8 criteria (hypochondriasis, depression, hysteroidal syndrom, psychonosis, paranoic syndrom, psychasthenia, schizoid syndrom, hypomania) and to assess therapeutic effectiveness[112];

- pre- and post-treatment *EEG* (to assess brain structure conditions, to detect brain functional activity depending on the coordinated functioning of all its systems) using DX-EXPERT TM Video Telemetric Electroencephalograph.

The patients were allocated by 3 groups based on their residency and length of working: Group I –10 lectures of higher education institutions working in megalopolis (teaching and medical service); Group II –10 junior physicians (without medical

experience); Group III – 10 postgraduate students from rural regions (with medical experience).

70% of patients demonstrated signs of malfunction of non-specific brain midline structures, unstable and irregular rythmic cortical discharge, atypical ά-activity of the anterior cortical areas, significantly reduced admission of bioelectrical signals from the right hemisphere. The patients were seen reduced nonverbal intelligence and creativity evolving to emotional cloudness. This objectified the burnout in the study groups.

The fixed drug was used taking into account the synergy of two nootropic drugs**:** piracetam + gammalone.

The therapy duration was 2 months in the dose of 1capsule TID.

The study was carried out in the clinical settings of Family Medicine Chair, Postgraduate Faculty – Dnepropetrovsk EFR Clinical Association GA and Diagnostic Centre of Dneproperovsk State Medical Academy, Ministry of Health Care of Ukraine.

3. Results

Table 1.
Patients by EBS Stages and EBS Manifestation Rate (according to V.V.Boyko Method)

Clinical Group	EBS Stages								
	I. Tension			II. Resistance			III. Exhaustion		
	Non-developed	**Developing**	**Developed**	**Non-developed**	**Developing**	**Developed**	**Non-developed**	**Developing**	**Developed**
	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Lecturers	3	4	3	1	6	3	4	4	2
Postgraduate Students	4	6	0	5	4	1	5	4	1
Junior Physicians	6	3	1	5	4	1	8	2	0

*where n – absolute patient count

As seen from the Table 1, EBS is mostly expressed among lecturers having double working load (teaching and clinical work) and living in megalopolis: all three

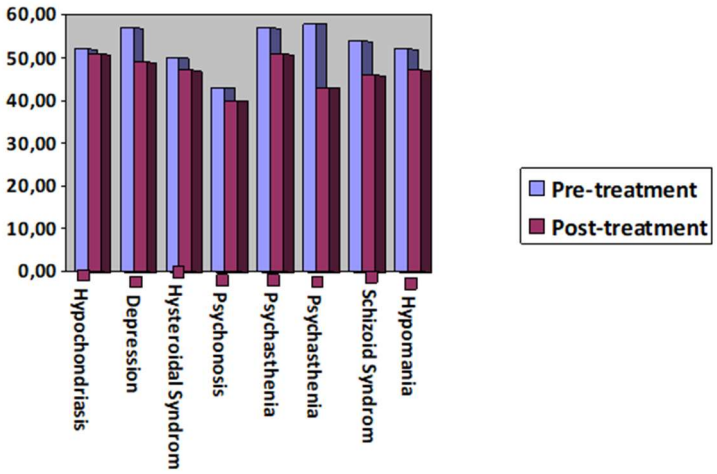
stages were detected in 9 out of 10 patients with the resistance stage predominated, and 6 patients demonstrated the exhaustion stage. In postgraduate students living in rural regions, the tension stage was prevailed (6 out of 10) while the resistance and exhaustion stages were detected in 5 patients each. In juniour physicians without working experience but living in megalopolis, the tension and resistance stages were detected in 4 and 5 patients respectively (out of 10), the exhaustion stage was demonstrated in two cases.

After treatment with the fixed nootropic drug (piracetam + gammalone), all Groups demonstrated significant reduction in physical and psychological complaints with the highly improved effect on the second month of the therapy.

The results of Group I (10 lectures of higher education institution, mean age – 54.5 years old, working in megalopolis) showed the apparent positive effect according to 7 out of 8 MMPI indicators: reduced symptoms of depression by 12.3%, hysteroidal syndrom – by 6.2%, psychonosis – by 8.6%, paranoic syndrom – by 9.8%, psychasthenia – by 24.4%, schizoid syndrom – by 15.5%, and hypomania – by 9.4% (Diagram 1).

Diagram 1.

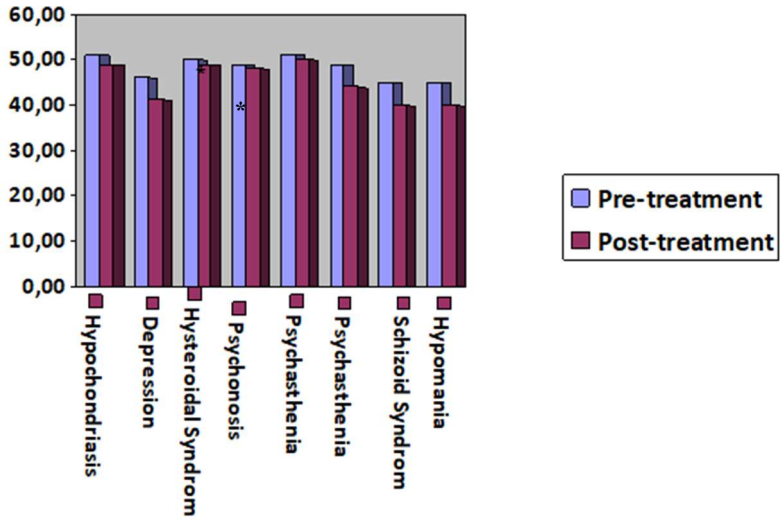
MMPI Indicator Behavior in Lecturers of Higher Education Institutions (* - pre-treatment accuracy data ($p<0.05$)



Group II (10 junior physicians, mean age - 25.9 years old, working in megalopolis) demonstrated less apparent positive effect according to MMPI indicators compared to Group I. Out of 8 estimated indicators, 4 demonstrated significantly

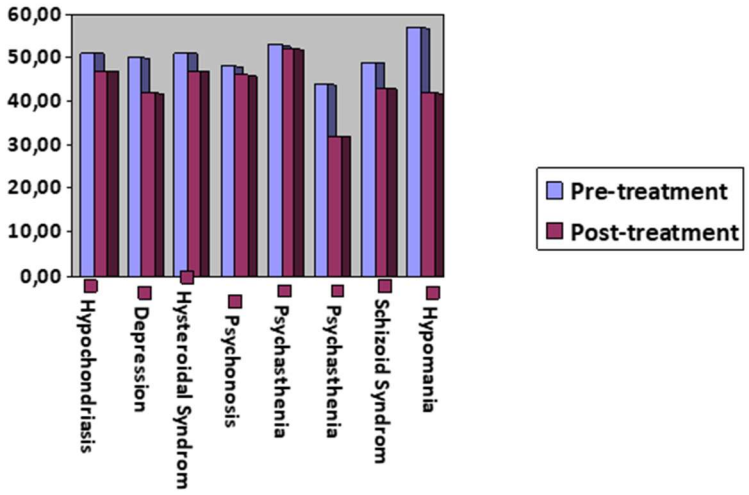
reduced symptoms: depression – by 8.8%, psychasthenia – by 10.5%, schizoid syndrom – by 9.6%, hypomania – by 9.6% (Diagram 2).

Diagram 2. MMPI Indicator Behavior in Junior Physicians (* - pre-treatment accuracy data (p<0.05)



Group III (10 postgraduate students, mean age - 43.7, working in rural regions) demonstrated apparent positive effect according to MMPI indicators (reduced symptoms of hypochondriasis - by 10.3%, depression – by 14.9%, hysteroidal syndrom – by 10%, schizoid syndrom – by 12.9%, hypomania – by 24%, psychasthenia – by 25.7%, psychonosis – by 6.5%) – please refer to Diagram 3.

Diagram 3. MMPI Indicator Behavior in Postgraduate Students (* - pre-treatment accuracy data (p<0.05)



According to pre-treatment (fixed nootropic drug - piracetam + gammalone) EEG in all Groups, no organic pathologies (epileptiform activity, focal lesions) were detected. According to control post-treatment (fixed nootropic drug - piracetam + gammalone) EEG, all Groups demonstrated a 60% regression and 40% reduction in malfunctioning of non-specific brain structures, improved background rhythm indicators - more regular, organized, and modulated ά-rhythm, and normalized bioelectrical brain activity. The significantly increased relative capacity of predominant ά-frequency range was detected in parallel with the decreased relative capacity of Δ-waves, reduced hemispheric asymmetry and increased amplitude of trigeminal event-related potentials components evidencing reduced intra- and intercerebral excitatory irradiation.

During monotherpay with the fixed nootropic drug (piracetam + gammalone) in the study Groups, no side effects and allergic reactions were detected.

Conclusions:

1. EBS is developed among general practitioners and its stage has a proportional dependency on working load and length of employment with more apparent signs in persons from megalopolis.
2. The fixed nootropic drug (piracetam + gammalone) can provide significant improvement of typical EBS clinical symptoms and increased physical and mental efficiency.
3. Integration of the fixed nootropic drug (piracetam + gammalone) into EBS management can ensure normalization of the personality profile according to all 8 criteria.
4. The positive effect of the fixed nootropic drug (piracetam + gammalone) was proved by EEG findings: improved background rhythm and bioelectrical brain activity.
5. The fixed nootropic drug (piracetam + gammalone) is safe and has good tolerance profile and can be recommended for EBS management.
6. Due to the specific character of the activity, doctors and lecturers are amenable to EBS development requiring monitoring and timely management.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-56-61

2.2 Clinical phenotypes of systemic lupus erythematosus with regard to age at disease onset

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an obscure autoimmune disease distinguished by the wide variation in its clinical and immunological characteristics, with several factors contributing to the disease heterogeneity including the influence of female sex hormones [113]. Hence SLE most frequently develops in the second through fourth decades of life, predominantly in women of childbearing age [114]. However, nearly 20% of cases present during childhood, generally after puberty (juvenile-onset SLE, JSLE) [115]. On the other hand, 10-20% of patients develop SLE after the age of 45-50 years (late-onset SLE, LSLE) [116].

The findings about influence of age at disease onset on the clinical presentation of SLE are not always consistent across the studies. In particular, most previous studies indicate a more severe phenotype in JSLE due to higher disease activity and major organ involvement, namely renal, neuropsychiatric and hematological [117, 118]. Moreover, JSLE is associated with presence of greater damage at the time of diagnosis and is more often treated with higher doses of glucocorticoids and immunosuppressive medications, contributing to the increased morbidity and mortality when compared with adult-onset SLE (ASLE) [119]. On the other hand, LSLE patients tend to have more insidious onset of disease and less major organ involvement. However, they have a poorer prognosis due to higher frequency of comorbidities and extended exposure to cardiovascular risk factors [120-122].

Although the age at diagnosis has a strong modulating effect on clinical presentation, disease course, response to treatment and prognosis, the findings are not always consistent across studies due to geographic and ethnic variations. Data about autoantibody profiles and inflammatory markers across age groups also remain conflicting [123-127].

Objectives. The aim of this study was to evaluate the spectrum of clinical manifestations and autoantibody profile in patients with SLE in the central region of Ukraine regarding age at onset.

Methods. The study included 258 SLE patients before starting an adequate therapy, comprising 225 females (87.2%) and 33 males (12.8%). The median age at SLE onset was 28 (20-39) years. The patients were classified into 3 groups: I – age at SLE onset ≤18 years (JSLE; n=52; 20.2%), II – SLE onset at age 19-44 years (ASLE; n=161; 62.4%), III – age at disease onset ≥45 years (LSLE; n=45; 17.4%). The clinical and demographic data, SLE Disease Activity Index (SLEDAI), inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP)) and autoantibody profile (anti-double stranded deoxyribonucleic acid (anti-dsDNA), anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Smith (anti-Sm), anti-chromatin antibodies, antiphospholipid antibodies (aPL)) were analyzed. Data were summarized using median, interquartile range for quantitative data and frequency (count), relative frequency (percentage) for categorical data. Quantitative and categorical data were compared using Kruskal-Wallis test and chi-square test, respectively.

Results. There was a difference in prevalence of malar rash between the groups (p=0.022): it was more common in JSLE (40.4%) and ASLE (34.4%) than in LSLE patients (15.6%; p=0.04 and 0.05, respectively). Prevalence of discoid rash and photosensitivity did not differ significantly between the groups. Alopecia was significantly more common in ASLE (38.8%) comparing with JSLE (19.2%; p=0.04). Moreover, ASLE patients also had the highest frequency of lymphadenopathy (56.3%) whereas in LSLE it was observed only in 25.0% of patients (p=0.001) (Fig.1).

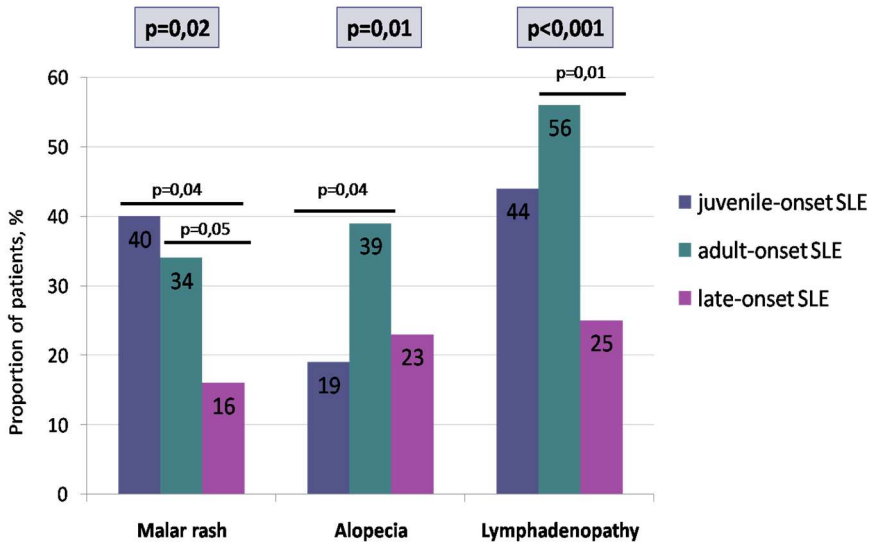


Figure 1. Prevalence of clinical manifestations in patients with SLE regarding age at onset.

Serositis was more common in LSLE (54.5%) and ASLE (43.8%) than in JSLE (23.1%; p=0.011 and 0.034, respectively). There also was a significant difference in prevalence of renal involvement: JSLE and ASLE patients presented higher rates of nephritis (55.8% and 49.4%, respectively) than LSLE patients (23.8%; p=0.012 and 0.014, respectively) (Fig. 2). But the groups did not differ significantly with regard to nephrotic syndrome (p=0.224).

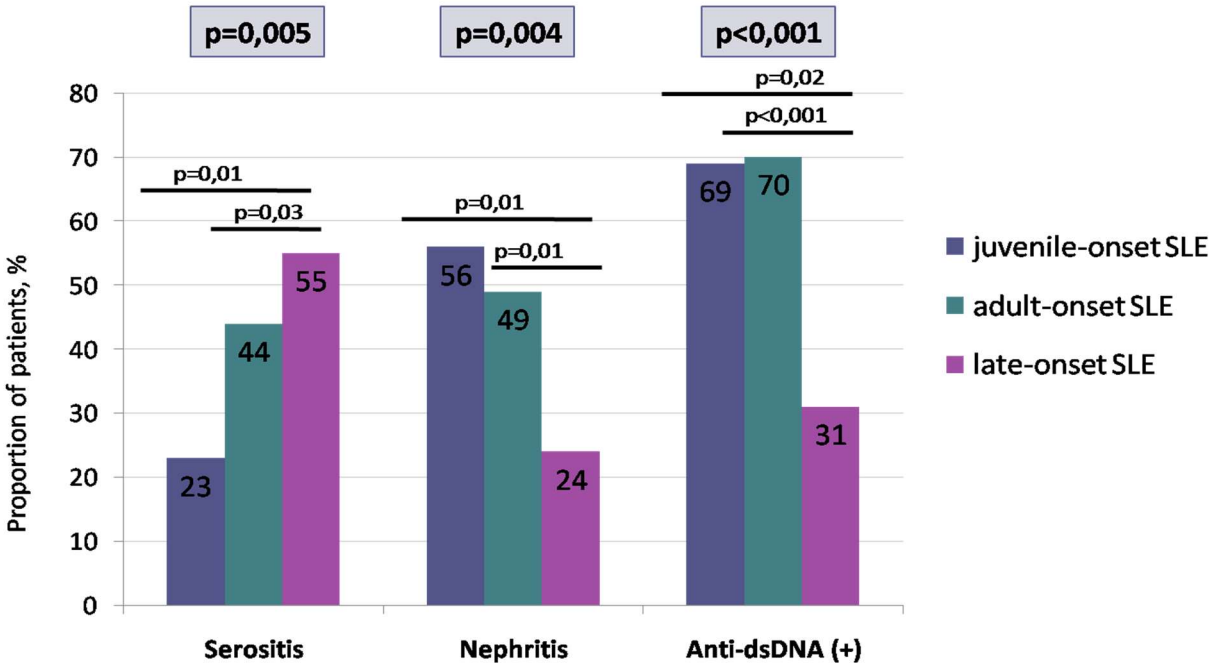


Figure 2. Prevalence of clinical manifestations in patients with SLE regarding age at onset (continuation).

Although secondary Sjögren's syndrome was more frequently observed in ASLE (7.6%) and LSLE (7.3%) than in JSLE (0.0%), the difference did not achieve statistical significance (p=0.157). Also, no differences were observed in the occurence of arthritis, pulmonary, neurological and hematological manifestations, constitutional symptoms and antiphospholipid syndrome among the groups. All analyzed clinical manifestations are summarized in table 1.

Table 1.
Clinical manifestations in patients with SLE regarding age at onset

Data	JSLE (n=52)		ASLE (n=161)		LSLE (n=45)		p
	N	Pers. (95% CI)	N	Pers. (95% CI)	N	Pers. (95% CI)	
Cutaneous manifestations	38	73.1 (60.0-84.4)	99	61.5 (53.9-68.8)	29	64.4 (49.6-78.0)	0.317
Malar rash	21	40.4 (27.3-54.2)[#]	55	34.4 (27.2-41.9)[#]	7	15.6 (6.4-27.8)	0.022*
Discoid rash	3	5.8 (1.1-13.9)	6	3.7 (1.4-7.2)	2	4.5 (0.4-12.9)	0.815
Photosensitivity	7	13.5 (1.1-13.9)	12	7.6 (4.0-12.2)	3	6.8 (1.3-16.3)	0.381
Alopecia	10	19.2 (9.6-31.2)[§]	62	38.8 (31.4-46.4)	10	22.7 (11.4-36.5)	0.011*
Mucosal manifestations	21	40.4 (27.3-54.2)	53	33.1 (26.1-40.6)	13	29.5 (16.8-44.1)	0.499
Arthritis	26	50.0 (36.3-63.7)	90	56.3 (48.5-63.8)	22	50.0 (35.0-65.0)	0.624
Serositis	12	23.1 (12.5-35.7)[§#]	70	43.8 (36.2-51.5)	24	54.5 (39.4-69.2)	0.005*
Nephritis	29	55.8 (41.9-69.2)[#]	79	49.4 (41.7-57.1)[#]	10	23.8 (12.0-38.1)	0.004*
Nephrotic syndrome	5	9.6 (3.1-19.3)	7	4.4 (1.8-8.1)	1	2.4 (0.6-9.4)	0.224
Neuropsychiatric manifestations	16	30.8 (18.8-44.2)	35	21.9 (15.8-28.6)	9	20.5 (9.7-33.9)	0.369
Lymphadenopathy	23	44.2 (30.8-58.1)	90	56.3 (48.5-63.8)[#]	11	25.0 (13.2-39.1)	<0.001*
Vasculitis	26	50.0 (36.3-63.7)	80	50.0 (42.3-57.7)	20	45.5 (30.8-60.6)	0.860
Pulmonitis	9	17.3 (8.2-29.0)	33	20.8 (14.8-27.4)	12	27.9 (15.4-42.5)	0.439
Hematological manifestations	15	65.2 (43.9-83.8)	40	80.0 (67.6-90.0)	6	54.5 (22.6-84.6)	0.149
Anemia	10	43.5 (23.3-64.9)	32	68.1 (53.8-80.8)	6	50.0 (20.3-79.7)	0.118
Leukopenia	12	54.4 (32.7-75.5)	23	50.0 (35.4-64.6)	5	45.5 (15.4-77.4)	0.878
Thrombocytopenia	4	19.0 (4.9-39.5)	20	43.5 (29.3-58.3)	2	18.2 (1.1-49.1)	0.074
Constitutional symptoms	10	19.6 (9.8-31.8)	53	34.6 (27.3-42.3)	15	34.1 (20.6-49.0)	0.124
Sjögren's syndrome	0	0.0 (0.0-4.1)	10	7.6 (3.7-12.8)	3	7.3 (1.3-17.5)	0.157

*Significant p value < 0.05 between three groups

[#] significant difference in comparison with LSLE

[§] significant difference in comparison with ASLE

Although SLEDAI score was the lowest in patients with LSLE, the difference did not achieve statistical significance. Median CRP level in LSLE was significantly higher (14.0 (1.1-46.4) mg/L) than in JSLE (0.7 (0.0-12.0) mg/L) ($p<0.05$). But all groups did not differ significantly with regard to ESR levels (table 2).

Table 2.

Inflammatory markers and SLE activity regarding age at disease onset

Data	JSLE	ASLE	LSLE	p
	Me (QI-QIII)	Me (QI-QIII)	Me (QI-QIII)	
CRP, mg/l	0.7 (0-12)[#]	12 (0-41)	14 (1.055-46.43)	0.036*
ESR, mm/hour	25 (8-43)	23 (13-41)	24 (13.5-39.5)	0.799
SLEDAI	10 (6-16)	12 (6-17)	8 (6-14)	0.097

*Significant p value < 0.05 between three groups
[#] significant difference in comparison with LSLE

When differences in antinuclear antibodies were analyzed, we disclosed that the frequency of anti-dsDNA positive results was significantly higher in JSLE (68.6%) and ASLE (70.1%) patients when compared with that found in LSLE patients (31.3%) ($p=0.016$ and 0.001, respectively) (Fig. 2). There were no significant differences between groups with regard to positivity for other antibodies (anti-Sm, -Ro, -La, -RNP, -chromatin, aPL) (table 3).

Table 3.

Autoantibody profile in patients with SLE regarding age at onset

Data	JSLE (n=52)		ASLE (n=161)		LSLE (n=45)		p
	N	Pers. (95% CI)	N	Pers. (95% CI)	N	Pers. (95% CI)	
Anti-dsDNA	24	68.6 (51.8-83.1)[#]	75	70.1 (61.0-78.4)[#]	10	31.3 (16.1-48.8)	<0.001*
Anti-Sm	3	23.1 (3.9-51.8)	7	22.6 (9.4-39.4)	1	11.1 (0.0-43.9)	0.735
Anti-Ro/SSA	5	41.7 (14.0-72.6)	19	54.3 (37.3-70.8)	5	50.0 (17.2-82.8)	0.751
Anti-La/SSB	1	10.0 (0.0-39.5)	5	18.5 (6.0-35.9)	1	12.5 (0.0-49.4)	0.790
Anti-RNP	2	25.0 (1.1-65.4)	9	37.5 (18.8-58.4)	3	42.9 (6.2-85.2)	0.746
Anti-chromatine	5	71.4 (26.8-99.0)	10	62.5 (36.2-85.4)	3	50.0 (6.6-93.4)	0.729
aPL	2	40.0 (0.4-93.1)	10	62.5 (36.2-85.4)	4	80.0 (21.8-100)	0.426

*Significant p value < 0.05 between three groups
[#] significant difference in comparison with LSLE

Conclusions. JSLE and ASLE patients are more likely to have malar rash. nephritis and anti-dsDNA positivity. Alopecia and lymphadenopathy are most frequent in ASLE patients. JSLE are far less likely to have serositis than any other group. Patients with LSLE demonstrate comparatively higher levels of CRP.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-62-67

2.3 Connection between diet rich in animal fat and inflammatory bowel diseases

"What lies behind us and what lies ahead of us are tiny matters compared to what lies within us." -Henry S. Haskins

The rate of cases of inflammatory bowel diseases are increasing day by day and leading to gastrointestinal discomfort even after following treatment. It can affect an individual in a variety of ways from symptomatically pain, nausea, flatulence to decrease in working efficiency and mood imbalance as well. So, the most common question asked is what do I eat for a healthy, painless gut preventing inflammatory bowel diseases.

Necessary studies have been carried out linking high fat diet like meat progressing to gastrointestinal problems, whereas as dietary fiber, carbohydrates and fruits have been found to be protective. There have been cited a number of reasons for this fact. One reason why specifically animal protein was associated with triple the risk of inflammatory bowel disease, but plant protein was not, is because it can lead to the formation of toxic bacterial end product, hydrogen sulfide. Hydrogen sulfide is a poison that has been implicated in ulcerative colitis. It's production in the bowel increases the risk of irritable bowel, inflammatory bowel disease, and eventually, colorectal cancer. [128] Hydrogen sulphide is mainly produced by sulfate-reducing bacteria which are generally normal commensals of the bowel. Sulfate and sulfite serve as food preservatives and antioxidants in the production of bread, meat, wine and dried fruits. Dietary supplement chondroitin and food additive carrageenan also contain sulfate. It was observed that higher dietary intake of these foods lead to higher incidence of UC. Hydrogen sulphide inhibits butyrate oxidation. Colon epithelium are getting 70% of its energy from the butyrate derived from intestinal substrates fermentation of non-starch polysaccharides by colon bacteria. That is the reason why energy deficiency is often connected with the prevalence of UC [129].

One such study done by M A Chapman 1, M F Grahn, M A Boyle, M Hutton, J Rogers, N S Williams in role of butyrate in inflammatory bowel syndrome was as follows. [130]

Triplicate biopsy specimens were taken at colonoscopy from five regions of the large bowel in 15 sufferers of ulcerative colitis. These patients all had mild or quiescent colitis as assessed by clinical condition, mucosal endoscopic and histological appearance. The rate of oxidation of glucose, glutamine, and butyrate through to carbon dioxide was compared with that in biopsy specimens from 28 patients who had no mucosal abnormality. Butyrate was the preferred fuel source for the colon mucosa followed by glutamine and then glucose. There was no regional difference in the rate of utilization of these metabolites. In the group with colitis the rate of butyrate oxidation to carbon dioxide was significantly impaired compared with that in normal mucosa. The rate of glucose and glutamine utilization were not significantly different between normal and colon mucosa. These data confirm that in quiescent ulcerative colitis there is an impairment of butyrate oxidation.[130].

Another reason for development of Inflammatory bowel can be infection with *Yersinia. Yersinia* can live in the intestines of animals including pigs, cows, sheep, horses, dogs, cats, rodents and birds as well as humans. When animals are slaughtered and butchered for food, bacteria from an animal's intestines may contaminate the meat that we consume. Common sources of infection are undercooked pork and other meats.[131]

In treating the Inflammatory bowel disease, the basic 'triple' therapy (5-aminosalicylates, corticosteroids, azathioprine) and nutrition have maintained their central role in the management of patients with inflammatory bowel disease over recent decades.[132]. However, excluding the animal fat out of the diet speeds up the process even better than medication therapy itself. High fat intake after successful treatment by medication can undone all the benefits of treatment and onset of symptoms again. Hence the fat free diet plays a vital role in prevention as well as cure of inflammatory bowel disease. The Nutrition therapy is acceptable, cost effective and free from adverse effects. Dietary intervention studies have shown that enteral therapy, with defined formula diets, helps children with Crohn's disease and reduces inflammation and dysbiosis. Soluble fiber is the best way to generate short-chain fatty acids such as butyrate, which has anti-inflammatory effects. Addition of vitamin D and curcumin has

been shown to increase the efficacy of IBD therapy. There is compelling evidence from animal models that emulsifiers in processed foods increase risk for IBD. [133]

Also, there is very strong evidence supporting the use of certain probiotics and prebiotics in the therapy of ulcerative colitis. Prebiotics are non-digestible food ingredients that selectively stimulate favorable bacterial growth and/or promote activity of a limited number of health-promoting bacteria, hence benefiting the host. Probiotics are specific live microorganisms which, when ingested in sufficient amounts, can promote health in the host. When probiotics and prebiotics are combined in one product to achieve synergistic effects they are usually called synbiotics. Probiotics and prebiotics achieve their therapeutic effect in IBD through many different mechanisms. By increasing the production of short-chain fatty acids, they may lower the pH of the colonic environment and thus inhibit the growth of potentially pathogenic microorganisms.[134]

A study carried out by, Jason K Hou 1, Bincy Abraham and Hashem El-Serag in which nineteen studies were included, encompassing 2,609 IBD patients (1,269 Crohn's disease (CD) and 1,340 ulcerative colitis (UC) patients) and over 4,000 controls. Studies reported a positive association between high intake of saturated fats, monounsaturated fatty acids, total polyunsaturated fatty acids (PUFAs), total omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, mono- and disaccharides, and meat and increased subsequent CD risk. Studies reported a negative association between dietary fiber and fruits and subsequent CD risk. High intakes of total fats, total PUFAs, omega-6 fatty acids, and meat were associated with an increased risk of UC. High vegetable intake was associated with a decreased risk of UC.[135].

Fats, meat and poultry are important sources of n-6 Polyunsaturated fatty acids, which subsequently increases the risk of inflammatory bowel disease. Prospective studies on European cohorts, mainly including middle-aged adults, suggest that a diet high in protein from meat and fish is associated with a higher risk of inflammatory bowel disease. Intake of the n-6 polyunsaturated fatty acid linoleic acid may confer risk of ulcerative colitis, whereas n-3 polyunsaturated fatty acids may be protective. No effect was found of intake of dietary fibres, sugar, macronutrients, total energy,

vitamin C, D, E, Carotene, or Retinol (vitamin A) on risk of ulcerative colitis. No prospective data was found on risk related to intake of fruits, vegetables [136][137]. Educational hospitalization, which can be done for treating patients of inflammatory bowel disease, means bringing patients into the hospital to control their diet and educate them about the benefits of plant-based eating, so they'd be more motivated to continue it at home. Most patients, about three-quarters, experienced improvements such as disappearance or decrease of symptoms during hospitalization. Maintaining this diet after discharge, these patients were able to control the disease over years.

We already know that a diet consisting of whole grains, legumes, fruits, and vegetables has been shown to be helpful in the prevention and treatment of heart disease, obesity, diabetes, hypertension, gallbladder disease, rheumatoid arthritis, and many cancers, well, inflammatory bowel diseases might as well be added to that list.

Also, eating a Western diet impairs the immune system in the gut in ways that could increase risk of infection and inflammatory bowel disease, according to a study from researchers at Washington University School of Medicine in St. Louis and Cleveland Clinic. The Western pattern diet (WPD) is a modern dietary pattern that is generally characterized by high intakes of red meat, processed meat and pre-packaged foods [138]. One of the ways a high fat diet may influence immunity is its effect on Paneth cells. Paneth cells are immune cells in the gut that are responsible for keeping inflammation in check. Researchers looked at data on 400 people and assessed their Paneth cells. They found that Body Mass Index (BMI) played a factor in the cells. The higher a person's BMI, the worse their Paneth cells looked.

Researchers then fed healthy mice a western diet to see if it changed Paneth cell activity. It did, causing them to suggest that it wasn't obesity, per se, that led to problems, but a high fat diet. Paneth cells in mice returned to normal after being fed a healthy diet for a couple of weeks. There could be several factors that contribute to gut inflammation and IBD, but this data sends a strong signal that diet is part of it. Eating a western-style diet, rich in processed foods and fat and sugar, may impair the immune system and increase the risk for IBD [139].When these cells become impaired, the gut becomes more prone to inflammation, and the risk for inflammatory bowel disease

increases. Poorly, or non-functioning Paneth cells, for example, are a key feature of Crohn's disease.

Recent reports on IBD therapy that replaced westernized diets with plant-based diets achieved far better outcomes than those previously reported in the literature. Westernized diet-associated gut dysbiosis is the most ubiquitous environmental factor in IBD. Quitting western diet have the potential to provide a better quality of life for patients with IBD. Replacing Animal Protein with Soy-Pea Protein in the western diet have shown to control the inflammatory bowel disease. In a study, when western diet animal protein was replaced with soy-pea protein, it resulted in lower histology scores in all feeding trials and IBD mouse models than did other diets. Compared with the western diet, the soy-pea correlated with increased abundance in Lactobacillaceae and Leuconostraceae, glutamine and butyric acids, and decreased linoleic acid. Hence, replacement of animal protein in a western diet by plant-based sources reduced the severity of experimental IBD in all mouse models studied, suggesting that similar adjustments to the daily human diet could help control/prevent IBD in humans [140].

So, the question can be, is there any special diet for inflammatory bowel disease? Well, there is not a specific diet for inflammatory bowel diseases but many diet plan have been found to be effective. There are many diets which are popularly prescribed which includes (1). Elimination Diet- An elimination diet functions as a test, determining whether patients may have a sensitivity to certain foods. Initially, patients stop eating foods suspected of causing illness. Then, after a suitable period of time (often 10–14 days), they review the patients' symptoms. (2).Low-fiber with Low-residue Diet - Minimizes the intake of foods that add bulk residue to stool (e.g., raw fruits, vegetables, seeds, nuts). Often used in patients with strictures or during flares. May be restricted in certain vitamins, minerals, and antioxidants. Needs monitoring. (3) Total Bowel Rest- Period of complete bowel rest during which patients are nourished with fluids delivered intravenously. (4) Clear Liquid Diet- The clear liquid diet supplies fluids and energy from foods that require very little digestion. The clear liquids reduce bowel residue and provide fluids to ease thirst. (5) Elemental Diet - Consists of nutrients in their simplest form. High in carbohydrates, low in fats. Used

in Europe as primary treatment for CD, but not considered as good as other treatments. (6) FODMAPs (Fermentable, Oligo-, Di- and Mono-saccharides, and Polyols) - Diet minimizes consumption of these fermentable carbohydrates to manage GI symptoms, including diarrhea, gas, and bloating. More commonly used for IBS. (7) South Beach Diet™ and Atkins Diet™ Both South Beach and Atkins diets restrict carbohydrates. Very strict diet at beginning followed by long-term eating plan. Decreases complex carbohydrates which may affect bowel function. (8) The Maker's Diet - Focuses on four components of total health- physical, mental, spiritual, and emotional. Consists of a phased approach. Recommended foods are unprocessed, unrefined, and untreated with pesticides or hormones. These are various diets for aimed to heal and treat inflammatory bowel diseases by limiting the entry of high fat products into the colon mucosa.

Thus, decrease in intake of high fat animal protein diet, and significantly having a diet based on plant-based carbohydrates and fibers plays a major role in prevention, treatment as well as post treatment measures of inflammatory bowel disease.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-68-74

2.4 Connective tissue metabolism indexes of patients with reactive arthritis and pyelonephritis

A significant increase of reactive arthritis disease (ReA) is observed all over the world in recent years, what in the overall structure of rheumatic arthritis disease currently consists 5-11% [143]. ReA incidence is growing simultaneously, that is 30-200 citizens per 100 000 of the adult population [144, 145]. Nowadays, one of the most burning problems is ReA diagnosis and its treatment [146].

Most of the laboratory findings that are used at ReA diagnosis have not specific character, and reflecting of inflammation process presence and activity [147, 148, 149]. Methods that characterise such connective tissue specific components exchange as collagen and proteoglycan, show more informational content about the progress of pathosis of the affected joints and the extent of reducing the intensity of process under the influence of treatment. Metabolic abnormalities in such system as "proteoglycans and collagen" and change of enzymatic reactions often are preceded by many complications, including chronic kidney disease and renal failure.

113 patients have been examined and divided into two groups: in the 1-st group there were patients with Reactive Arthritis (ReA), on its I-III degree of activity and JFI (Joint Functional Insufficiency) on I-III degree (n =65); the 2-nd group consists of patients with ReA and Chronic Kidney Disease (CKD): Chronic Pyelonephritis (CP) in the exacerbation phase, chronic renal failure (CRF) 0-I stage (n=48). The diagnosis is determined in accordance with the criteria of ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) using international criteria (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, 1999).

The diagnosis of CP was based on: clinical symptoms (pain, dysuric, intoxication, and arterial hypertension), laboratory tests (urine test, Nechyporenko and Zimnitskiy urine tests), radiographic (descending urography), and ultrasound diagnosis (ultrasonography of kidneys). Groups of patients were grouped on age, sex, duration and activity of comorbid diseases. The control group was formed of 20 healthy persons (HP).

Metabolism changes of carbohydrate and protein components of the extracellular matrix were determined by the level of free hydroxyproline in (FOP) and hydroxyproline bound with protein (BOP), hexuronic acid (HUA), hexosamine (HA), seromucoid (SM), sialic acid (SA). State of blood plasma proteolytic activity was studied by determining the intensity of lysis azoalbumin (degradation of low molecular weight proteins), azocasein (proteolysis of high molecular weight proteins), azokol (collagenolysis) and the level of plasma collagenolytic activity (PCA).

Scientific researches were performed in accordance with ethical guidelines for biomedical researches with Human subject research what is set at The Declaration of Helsinki developed for the medical community by the World Medical Association. Patients gave written informed consent on the research participation. Mathematical processing was performed with the help of the computer program SPSS 20,0 (Statistical Package for the Social Sciences).

The average disease duration was 24,4±4,7 months. Patients average age was 32,5 ± 1,2 years. First group of examined patients consisted of persons (n=50, 76,92%), who have been diagnosed of ReA for the first time, and who had chronic course of disease (n=15; 23,08%). In the group of patients with comorbid course of ReA and CP was observed chronic disease in 79,17% (n=38), and recurrent course in 20,83% (n=10). Leading to the clinical picture of patients in both groups was asymmetrical articular syndrome with joint disease of the upper and lower extremities that was leading in clinical picture of both groups of patients. In most cases, mono- and oligoarthritis were observed. Polyarthritis was approved in patients with chronic ReA against a background of CKD.

During disease exacerbation in patients with ReA level of FOP in blood, what is a marker of collagen catabolism, significantly was higher than in a control group in 1.3 times ($p<0.05$), while in the second group it was higher in 1.5 times ($p<0.05$). Simultaneously, the significant increase of BOP in blood was observed in both 1-st and 2-nd in 2.3 and 2.5 times in comparison with HP group ($p<0.05$), what is the indicator of increased collagen synthesis (Table 1). Parallel growth of BOP and FOP

simultaneously can be an indicator of collagen synthesis increase and collagen degradation, and the formation of weaken collagen.

Table 1.

Connective tissues indexes in patients with reactive arthritis

Indexes	HP (n=20)	1-st group (n=65)	2-nd group (n=48)
FOP, mcmole/l	11,61±0,58	15,16±0,20 *	17,2±1,2 */**
BOP, mcmole/l	28,22±0,4	63,72±2,36 *	65,7±3,0 *
HUA, mcmole/l	1,19±0,07	0,65±0,33	0,60±0,21 *
HA, mcmole/l	5,21±0,31	10,12±0,24 *	10,56±0,42*
SA, mcmole/l	2,36±0,05	4,11±0,31 *	5,4±0,2 */**
SM	0,18±0,09	0,76±0,44	0,74±0,01 *
PCA, µm/h/l	5,29±0,06	7,67±0,26 *	8,02±0,33 *
PA (azoalbumin), mcg/mL per 1 hour	2,99±0,28	4,78±0,54 *	5,23±0,34 *
PA (azokazein) mcg/mL per 1 hour	2,26±0,21	4,01±0,23 *	4,14±0,25 *
PA (azokol), mcg/mL per 1 hour	0,44±0,07	0,8±0,05 *	1,10±0,05 */**
Note: * - the difference is accurate in comparison with HP group indexes (p <0,05); ** - the difference is accurate in comparison with RA group indexes (p<0,05).			

The degree of BOP increase in blood becomes higher with increasing activity in both groups (Table 2), as well as the proliferation of "joint insult area" and the evidence of bone changes was determined after ultrasound and pneumoarthrography were made.

Table 2.

Connective tissue index of contents in blood plasma of patients with reactive arthritis depending on the degree of activity (M ± m)

Indexes	1-st group (n=65)		2-nd group (n=48)	
	I degree of activity (n=45)	II-III degree of activity (n=20)	I degree of activity (n=18)	II-III degree of activity (n=30)
FOP, mmol/L	15,06±0,14	15,36±0,23	16,49±0,60 *	18,03±1,02 */**
BOP, mmol/L	62,45±1,21	66,60±1,43	65,26±1,41	68,13±1,50 *
HUA, mmol/L	0,73±0,25	0,47±0,13	0,74±0,18	0,52±0,21
HA, mmol/L	10,01±0,24	10,35±0,11	10,41±0,20	10,65±0,39
PCA, µm/h/l	7,55±0,26	7,92±0,16	7,79±0,33	8,20±0,23
PA (azoalbumin) mcg/mL per 1 hour	4,46±0,25	5,49±0,24	5,05±0,33	5,39±0,32
PA (azokazein) mcg/mL per 1 hour	3,89±0,25	4,26±0,23	3,98±0,31	4,25±0,25
PA (azokol), mcg/mL per 1 hour	0,78±0,07	0,85±0,05	1,05±0,05	1,12±0,07 */**

Note: * - the difference is accurate in comparison with the 1-st group of patients with RA indexes on I degree of activity (p<0,05);
** - the difference is accurate in comparison with the 1-st group of patients with RA indexes on II-III degrees of activity (p<0,05).

During the study of both 1st and 2nd groups there was observed a statistically significant increase of HA content almost in 2.0 times compared to the control group (p<0.05). A significant HUA decrease was determined in 2-nd group of patients compared to the control group (p<0.05), but in the 1-st group HA content had a tendency to decrease. This can be indicator of glycoprotein synthesis increase on the background of proteoglycan synthesis decreased. As far as hexosamine is a part both of proteoglycans and glycoproteins, so its increase in the blood can be indicator of decay enhancement of connective tissue carbohydrate-protein components. Increase of HA is a factor that activates inflammation and abnormal bacterioagglutinin formation.

Longstanding inflammation of connective tissue causes its degradation. Increase of HA advances changes of other indexes which characterize the functional status of the connective tissue.

Direct correlation of HA amount in blood depends from degree of inflammatory activity (Table 2). Increase of the average level of HA in blood is determined when conventional laboratory methods are not more informative. A progressive increase of HA content in both groups was already determined at II-III degree of activity. There is a significant pathogenetic relation between metabolic proteoglycans and immunological disorders processes in this group of patients. Metabolic products of connective tissues ground substance have antigenic specificities and are able to stimulate immune reactions in tissues. In most cases asymmetric mono -or oligoarthritis of upper and lower joints with a domination of II-III degree of activity was determined in most cases (85,0%) at patients who have ReA with comorbid chronic pyelonephritis.

In the 2-nd group it was determined the impact of comorbid chronic pyelonephritis over the ReA activity increase, in comparison to RA isolated course in terms of inflammation and connective tissue reaction: leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p < 0,05$), levels of C-reactive protein in blood in 2,5 times, ($p < 0,05$), sialic acids in 1,3 times ($p < 0,05$), seromucoid in 1,6 times ($p < 0,05$), fibrinogen on 11,2 % ($p < 0,05$), globulin on 25,5 % ($p < 0,05$), decrease of albumin in blood at 19,6 % ($p < 0,05$), BOP in 1,2 times, and PA in 1.4 times ($p <0.05$) (Table 3). All these obtained results point to the CP active formation phase within ReA activity.

Table 3.

Clinical and biochemical blood analysis indexes in patients with reactive arthritis depending on the degree of activity (M±m)

Indexes	1-st group (n=65)		2-nd group (n=48)	
	I degree of activity (n=45)	II-III degree of activity (n=20)	I degree of activity (n=18)	II-III degree of activity (n=30)
Hemoglobin (g/l)	142,4±2,2	130,4±2,1*	115,8±2,0*	105,4±1,8*/**
Erythrocyte ($\times 10^{12}$/l)	4,6±0,2	3,8±0,1*	4,0±0,2*	3,2±0,1*/**
Leucocyte ($\times 10^{9}$/l)	10,3±0,5	13,2±0,6*	13,0±0,3*	15,6±0,2*/**
ESR (mm/h)	12,9±0,5	18,7±0,7*	16,5±0,9*	39,8±0,8*/**
CRP (mg/l)	4,6±2,5	25,6±3,1*	18,1±3,7*	64,6±2,7**
Sialic acids (mmol/l)	3,6±0,1	4,3±0,2*	4,2±0,1*	5,4±0,2*/**
Fibrinogenous (g/l)	4,1±0,1	5,0±0,2*	4,6±0,1*	5,9±0,2*/**
Whole protein (g/l)	73,7±1,1	78,7±1,0*	70,3±1,2	63,7±1,0*/**
Albumins (%)	56,2±0,6	48,4±1,1*	45,0±1,1*	39,5±1,0*/**
Globulins (%)	43,8±0,6	51,6±0,6*	55,0±0,8*	60,5±0,6*/**
A/G	1,28±0,03	0,94±0,04*	0,82±0,02*	0,65±0,02*/**

Note: * - the difference is accurate in comparison with the 1-st group of patients with RA indexes on I degree of activity (p<0,05);
** - the difference is accurate in comparison with the 1-st group of patients with RA indexes on II-III degrees of activity (p<0,05).

Patients of 1-st and 2-nd groups showed a significant increase of PCA indicators in 1.4 times and 1.5 times in comparison to as HP group (p<0,05). Lysis of low molecular weight protein growth in patients with ReA was observed in comparison to the control group: at the 1-st group in 1.6 times, at the 2-nd in 1.7 times (p<0,05). Such intense proteolytic degradation of macromolecular proteins underwent changes, and this degradation was higher than the control in 1.8 times in both groups (p<0,05). A significant increase of azokol lysis at the 1-st and the 2-nd group was determined during the study of plasma collagenolytic activity in comparison to the control group in 1.8

times and 2.5 times ($p<0,05$), where in the indicator exceeded in 1.4 times in the second group compared to the individuals of the first tested group ($p<0,05$).

Thus, examination of the connective tissue state in patients with comorbid course of reactive arthritis and chronic kidney disease showed a significant increase of free and bound with protein hydroxyproline levels in blood, collagenolytic and proteolytic activity in plasma, what is indication of simultaneous increase of synthesis and collagen degradation on the background of collagenolysis activation. Determined significant increase of hexosamine and hexuronic acid content decrease indicates point to the increase glycoproteins synthesis against a background of decreased proteoglycans synthesis. Greatest importance in the diagnostic algorithm of progression and ReA clinical course have such indicators as levels of free and bound with protein hydroxyproline in blood, hexosamine and degree collagenolytic activity of blood plasma (intensivity of azokol lysis), what showed a direct relation to the degree of inflammation activity. Increase of ReA activity degree was found in the group of patients with comorbid course of reactive arthritis and chronic pyelonephritis in comparison to isolated ReA case in terms of inflammation and connective tissue reaction. Future research prospects: to study and propose a new method in the diagnosis of reactive arthritis and development on its background of chronic pyelonephritis based on the cluster and classification analysis methods and construct practical recommendations that can be used in clinical practice.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-75-85

2.5 Механізми остеолізису та гіперкальциемії у хворих на В-клітинні хронічні лімфопроліферативні захворювання

У кістках здорової дорослої людині постійно відбувається відновлення КТ через координовану активність остеокластів (ОК) та остеобластів (ОБ) на поверхні трабекул та системі хейверсов. Існує урівноважена послідовність реконструювання: с початку, відбуваються процеси резорбції КТ, які є результатом дії ОК, а потім формується кістка за рахунок функціювання ОБ.

Остеокласти походять з попередників остеокластів, що належать до моноцито-макрофагальної паростка. Але спочатку вони у неактивному стані. Певний вплив на активність остеокластів справляє макрофогальний-стимулюючий фактор мікрооточення КМ та ліганд рецептора RANKL (*receptor activator of nuclear factor-kappa B*), який розташовані на стромальних клітинах КТ та на остеобластах. RANKL належить до сім'ї факторів некрозу пухлини (tumor necrosis factors). RANKL зв'язується з RANK рецептором, який розташований на попередниках остеокластів та за допомогою сигналу через ядерний фактор–В (*nuclear factor-B(NF-B*) та через Jun N-терминал киназний шлях (*Jun N-terminal kinase*) індукує синтез, активність остеокластів. Остеокласти виділяють (секретують) протеази та кислоту, які розчиняють матрицу кістки та сприяють резорбції органел клітин КТ. Рівень експресії RANKL залежить від остеотропних факторів таких як паратириоїдного гормону, 1,25-дігідроксівітаміна D3 та простагландинів. Активність RANKL рецептору також обумовлена рівнем розчинного рецептору остеопротегерину (OPG-osteoprotegerin) [150-152]. OPG відноситься до сімейства рецепторів фактору некрозу пухлини (*tumor necrosis factor receptors)*, який перешкоджає диференціюванню остеокластів та їх активності *in vitro, in vivo*. Остеопротегерин протидіє ефектам RANKL, він зв'язує RANKL і запобігає його закріпленню з рецептором RANK на остеобластах [151,153-155]. Сучасними експериментальними дослідженнями доведено, що у тварин, які мають малу кількість OPG розвивається остеопороз, а співвідношення між розчинними рецепторами OPG і RANKL регулює рівень та активність остеокластів

[150,154,156-159]. Отже, система RANKL/OPG, відображає взаємодію цитокінів деструкції, антидеструкції кісткової тканини та гормонів, а порушення в співвідношенні RANKL/OPG призводить до деструктивних процесів у КТ.

Остеолізис є більш характерним для хворих на множинну мієлому (ММ), що призводить до патологічних переломів, болю у кістках та гіперкальціемії. За результатами досліджень, на момент встановлення діагнозу до 80 % хворих на ММ мають виражений біль у кістках, у 70 % хворих патологічні переломи розвиваються впродовж хвороби [150]. Деструкція кісткової тканини (КТ) та гіперкальціємія корелює безпосередньо з масою мієломних клітин і має прогностичне значення [150,160,161].

У хворих на В-клітинні злоякісні лімфоми (ВЗЛ) з периферійних клітин при встановленні діагнозу тільки у 7% діагностують вогнища лізису КТ без ураження інших систем та органів, а у 10-15% хворих при прогресуванні хвороби. Завдяки вдосконаленню методів діагностики та впровадженню гістоморфометричних методів дослідження Rossi J.F. та співавт.,(1990) встановили, що у 80% з первинно обстежених хворих на В-клітинні ЗЛ при відсутності кісткового болю та рентгенологічних данних, виявлено збільшення кількості як попередників остеокластів, так і зрілих остеокластів, які відповідають за резорбцію кісток [162]. За результатами Durr H.R. (2002), в середньому, тільки через 57 місяців після встановлення діагнозу ВЗЛ виявляються вогнища деструкції КТ при рентгенологічному дослідженні, а ще через 8-10 місяців хворі скаржаться на біль у кістках [163]. Доведено, що цитостатична терапія з використанням алкілуючих препаратів (ціклофосфамід), кортикостероїдів та променеве лікування хворих на ВЗЛ зменшує масу кісткової тканини та збільшує ризик виникнення остеолізизу у цих хворих [164]. Слід зазначити, що середній вік хворих на ВЗЛ дорівнює 45-50 років, а в цьому віці майже у 80% випадків виявляється остеопороз пов’язаний з гормональним дисбалансом, що в цілому сприяє посилюванню деструктивних процесів у КТ.

Фактори, що упливають процес остелізису при ВХЛПЗ.

Остеолізис при ВХЛПЗ є перше за все результатом підвищеної активності остеокластів, а не дії самих пухлинних клітин. Однак, доведено, що кількість остеокластів збільшена на поверхні кістки тільки там де вони контактують з пухлиною, а їх активність пов'язана з взаємодією із злоякісними клітинами та впливом остеокластактивуючих факторів (ОАФ), які виробляються як пухлинними клітинами, так і стромальними клітинами КМ [150, 161].

Вперше G.R. Mundy та співавт. (1996) в матеріалі культур клітин мієломної лінії ідентифікували білки, відомі як остеокластактивуючі фактори (ОАФ), що відповідають за деструкцію кісток у хворих на ММ. ОАФ включали в себе фактор некрозу пухлин (ФНП-β), інтерлейкін (ІЛ)-1β та інші [165].

Роль ІЛ-1β в деструкції КМ при ММ залишається дискутабельною. В дослідженнях G.R. Mundy та співавт. (1996) встановлено, що кількість ІЛ-1β в культурі клітин хворих на ММ була більшою, у порівнянні з групою контролю, а інгібітор цього цитокіну та його рецепторів був здатний запобігати процесам остеолізису [165]. Протилежні результати отримані S.J. Choi та співавт. (2000), які визначили у свіжій плазмі КМ хворих на ММ невисокий рівень ІЛ-1β, а АТ до цього білка не змінювали остеолітичну активність остеокластів [166].

Злоякісні плазматичні клітини хворих на ММ також мають RANKL рецептор і можуть безпосередньо зв'язуватися з рецепторам RANK остеокластів та стимулювати їх активність [167]. Плазматичні клітини в процесі взаємодії з клітинами мікрооточення КМ при ММ збільшують рівень експресії RANKL рецептору на клітинах строми та зменшують кількість OPG [168-170]. Гіперекспресія рецептора RANKL є результатом діяльності мієломних клітин [167]. Експериментальні дослідження *in vitro* довели, що злоякісні плазматичні клітини здатні стимулювати RANKL експресію на стромальних клітинах та остеобластах частково через взаємодію клітини з клітиною, а частково через розчинні фактори [171]. Вважалося, що ОАФ, такі як ІЛ-1β, ІЛ-6 і ФНП були результатом гіперпродукції стромальних клітин у відповідь на взаємодію з мієломними клітинами [172-174]. Однак, за іншими даними, RANKL-експресія

не пов'язана з цими цитокінами. В дослідженнях N. Giuliani та співавт. (2001) встановлено, що блокування АТ ІЛ-1β, ІЛ-6, і ФНП цитокинів не запобігало зниженню кількості експресії RANKL ліганду[168]. Протилежні результати, отримані K. C. Anderson та співавт. Raje N., [150,161], доводять, що ФНП безпосередньо здатний до активації остеобластів та сприяє збільшенню кількості експресії RANKL рецепторів на них. Ефекти ФНП реалізуються через стимуляцію активації транскрипційного фактору TRANCE (tumor necrosis factor-related activation-induced cytokine), який стимулює транскрипцію специфічних генів, які залучені в процес деструкції кісткової тканини [169].

Рівень OPG фактору при ММ знижений як за рахунок зменшення його виробництва стромальними клітинами КМ, так і внаслідок конфіскації, засвоєння і деградації даного фактора мієломними клітинами [168, 169]. Цей процес залежить від фізичної взаємодії між OPG та рецептором HSS-1 (heparane sulfates syndecan-1), який експресується на мієломних клітинах [176, 177].

Стромальні клітини, остеокласти та остеобласти КМ хворих на ММ є джерелом ІЛ-6 [156]. ІЛ-6 стимулює ріст пухлини, попереджуючи апоптоз пухлинних клітин при ММ та остеолізис КТ, та активуючи діяльність остеокластів, особливо, у присутності ІЛ-1β чи розчинного ІЛ-6 рецептора (sIL-6R) [156, 169, 173, 178, 179]. Отже, роль ОАФ, RANKL-стимулювання, ще остаточно невстановлені. Окремі роботи доводять вплив цитокінів ІЛ-7 та ІЛ-11 на рівень експресії RANKL рецепторів на остеобластах [159, 180].

Сучасними дослідженнями доведена роль ІЛ-3 в деструкції кісток при ММ [181, 182]. Виявлено, що кількість цитокіну ІЛ-3 збільшена в чисто ізольованій плазмі КМ хворих на ММ, у порівнянні з групою контролю. Низький рівень ІЛ-3 пов’язують із зменшенням остеолізу, в свою чергу, АТ, що блокують ліганд до ІЛ-3, зменшують діяльність остеокластів [182]. Експресується ІЛ-3 як злоякісними, так і ендотеліальними клітинами КМ хворих на ММ. Рівень експресії ІЛ-3 пухлинними клітинами корелює з агресивністю хвороби. ІЛ-3 зв'язується з трипептидом RGD в межах екстрацелюлярного матриксу, що призводить до безпосередньої активації остеокластів і резорбції кістки. Крім

того, ІЛ-3 в комбінації з RANKL збільшують кількість та активність остеокластів [183]. Через ІЛ-3 мієломні клітини індукують експресію ІЛ-6. ІЛ-3 також приймає участь і в ангіогенезі при ММ [184]. Отже, цей цитокін впливає на всмоктування кісткової тканини, ангіогенез та швидкість розповсюдження пухлини.

Новітні дослідження показали роль гепатоцитарного фактору росту (HGF) в деструкції КТ при ММ. HGF виробляється злоякісними плазматичними клітинами та [150,185] стимулює секрецію остеобластами IL-11 [186]. Високі рівні HGF в сироватці пов'язані з поганим прогнозом хворих на ММ.

Роль макрофагального колонійстимулюючого фактору (М-КСФ) ще залишається до кінця нез’ясованою. В окремих роботах показано зростання рівня М-КСФ в сироватці хворих на ММ та встановлено прямий кореляційний зв’язок із об’ємом пухлини [187]. М-КСФ відіграє певну роль на ранніх стадіях розвитку остеокластів.

Дві незалежні групи дослідників встановили роль макрофагального інгібуючого протеїну α- та β- (macrophage inhibitory protein-1, MIP-1α, MIP-1β) в деструкції КМ при ММ [187, 188]. В дослідженнях J.H. Han та співавт. кількість MIP-1 протеїну у КМ хворих на ММ була більшою, в порівнянні з групою контролю [188]. M. Abe та співавт. встановили, що хемокіни MIP-1α та MIP-1β секретуються мієломними клітинами і можуть безпосередньо зв’язуватися з рецепторами для MIP-1α та MIP-1β (CCR5), які розташовані на поверхні попередників остеокластів та на стромальних клітинах КМ і, тим самим, стимулювати рівень експресії рецептору RANKL на стромальних клітинах КМ, а,отже, і збільшувати остеолітичну діяльність остеокластів [187]. Відповідно до цих результатів, призначення нейтралізуючих АТ anti-MIP-1 до 5TGM1 обмежувало розвиток деструкції КТ у мишей з мієломою [150]. Роль MIP-1α, MIP-1β протеїнів в деструкції КТ при ММ підтверджена і клінічними дослідженнями [188,189], які встановили прямий кореляційний зв’язок між тяжкістю деструкції кісткової тканини і експресією MIP-1 протеїну. Крім того, при вивченні профілю вираження генів встановилено, що ген MIP-1α протеїну

гіперекспресований при первинній ММ [150]. Рецептор CCR5 також виражений на мієломних клітинах, в той час, як MIP-1α і MIP-1β при ММ можуть діяти на пухлинні клітини аутокринним або паракринним шляхом [189]. В результаті подальшого вивчення встановлено, що MIP-1 викликає переміщення і сигналізацію каскадів механізмів зниження апоптозу, які сприяють виживанню і швидкому збільшенню мієломних клітин [190]. На додаток до їхньої остеокласт-індуктивної здатності, MIP-1α і MIP-1β мають і іншу біологічну дію. Фактично, ці хемокини є могутніми модуляторами гемопоезу. MIP-1α блокують ранній еритропоез, а MIP-1β збільшує апоптоз пре-В клітин [191,192]. Тому, MIP-1α та -β є плюрипотентними хемокінами, що можуть відігравати важливу роль в патогенезі клінічних виявів ММ, включаючи не тільки деструкцію КТ, але і пригнічення еритропоезу, В-лімфопоезу та секрецію нормальних імуноглобулінів.

Окремі роботи продемонстрували, що самі мієломні клітини збільшують кількість остеокластів, діючи через остеобластні клітини. Експериментальні дослідження на мишах мієломної лінії підтверджують залежність активності остеокластів від дії на них мієломних клітин [150], але прямі взаємодії між мієломними клітками і остеокластами залишаються нез'ясованими. На плазматичних клітинах виявилено гиперекспресію гена, який кодує Gas-6 ліганд для рецептора тирозин кінази (tyrosine kinase Tyro-3), який задіяний в остеолітичному процесі [193]. Рецептор Tyro-3 експресований на зрілих остеокластах, а гіперекспресія його ліганду на плазматичних клітинах може пояснити один з механізмів взаємодії між мієломними клітинами та остеокластами [194]. Проте, для підтвердження даної гіпотези, необхідно продовжити дослідження в цьому напрямку.

За даними літератури, вважалося, що остеолізис при ММ пов'язаний тільки з активністю остеокластів [195]. Сучасне гістоморфометричне вивчення та біохімічні індикатори обміну в КТ при ММ показали, що, хоча кількість остеокластів та їх функція збільшені при ММ, ключове розходження *in vivo* між присутністю та відсутністю літичних ушкоджень пов'язане, в першу чергу, зі

зменшенням кількості та активності остеобластів у хворих на ММ з остеолізисом [195]. На ранніх стадіях ММ спостерігається збільшене формування КТ. Однак, при прогресуванні хвороби, цей процес сповільнюється, що веде до всмоктування і швидкої втрати КТ [156]. Припускають, що мієломні клітини можуть спочатку стимулювати функцію остеобластів на ранніх стадіях хвороби, а при збільшенні маси пухлини пригнічують їх. На сьогодні тільки окремі наукові роботи описують цю взаємодію між остеобластами та мієломними клітинами. Повідомлено про експресію мієломними клітинами інгібітора активності остеобластів DKK [196]. Фактично DKK1 блокує передачу сигналів, необхідних для диференціювання і функціонування остеобластів. Гіперекспресія DKK1 при ММ пов'язана з лізисом КТ. Однак, для підтвердження цих даних необхідні подальші експериментальні дослідження.

Іншим фактором взаємодії між остеобластами та пухлинними клітинами при ММ є NCAM (neural cell adhesion molecule)/CD56. NCAM підтипу каппа гіперекспресується мієломними клітинами [197] та корелює з кількістю літичних вогнищ КТ [198]. Відсутність експресії антигену CD56 на мієломних клітинах або слабку його експресію асоціюють із низьким деструктивним потенціалом та тенденцією до циркуляції в периферичній крові злоякісних клітин [199]. Таким чином, зв’язування антигену CD56 пухлинних клітин при ММ із NCAM остеобластів може зменшувати функцію остеобластів [151,200].

Завдяки новітнім дослідженням збільшується роль ангіогенезу як у патогенезі ММ, так і у процесі остеолізису [150,156]. Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) продукується злоякісними плазматичними клітинами, і рецептор, що зв'язує цей фактор, виражений на клітинах строми КМ [200]. Фактично, сучасні результати показують, що VEGF збільшує секрецію ІЛ-6 стромальними клітинами КМ хворих на ММ. Це може опосередковано привести до збільшеної втрати КТ в таких хворих. Донедавна не було даних, що VEGF приймає пряму участь в деструкції КТ. Однак, тепер доведено, що VEGF може заміняти M-CSF у розвитку остеокластів [201].

В результаті ряду досліджень встановлено, що у хворих на ВЗЛ

деструктивні процеси у КТ також відбуваються за рахунок збільшення кількості та активності остеокластів. Roux S. та співав., (2000) довели, що у хворих на ЗЛ збільшується рівень експресії RANKL як на остеобластах, так і клітинах строми КМ, що і активує остеолітичну діяльність остеокластів [202]. В процесі взаємодії злоякісних лімфоцитів з клітинами мікрооточення збільшується рівень RANKL на остеобластах. Окрім того, автори встановили, що хемокіни MIP-1α та MIP-1β секретуються пухлинними лімфоцитами і тим самим, стимулюють рівень експресії рецептору RANKL на стромальних клітинах КМ, а, отже, і збільшують остеолітичну діяльність остеокластів [203]. Робота Atoyebi W. та співавт., (2002) показала, що під дією ОАФ таких як ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП зростає рівень експресії RANKL і тим самим збільшується активність остеокластів [204]. Отже з аналізу літератури можна зробити висновок, що фактори та механізми деструкції КТ як при ММ, так і при ВЗЛ є аналогічними. Пояснення цього факту, в тому, що і ММ, і ВЗЛ належать до ХЛПЗ з периферичних клітин В-клітин.

Лабораторні маркери остеолізісу.

Для діагностики деструкції КТ, визначення ефективності лікування при ХЛПЗ та прогнозу хвороби визначають біохімічні індикатори обміну КТ, такі, як маркери остеолізісу та маркери формування КТ [205-208]. У хворих на ВХЛПЗ спостерігається збільшена кількість продуктів деструкції КТ (С-термінальний телопептид (колагену І типу) (C-terminal telopeptide of type I collagen), N-телопептид піридінолін (pyridinoline) і деоксипиридінолін (deoxypyridinoline) та зменшена кількість остеокальцину [209]. Окрім того, зменшення рівня остеокальцину та/чи збільшення концентрації ICTP (carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen) передбачає скорочене виживання хворих [205]. В сучасному плацебо-контрольованому рандомізованому досліджені доведено, що більш високі рівні аміно-терміналу пропептиду (PINP), який є індикатором росту остеобластів та високі рівні лужної фосфатази (ЛФ) пов'язані з гіршим виживанням хворих на ММ. Рівень PINP та ЛФ знижується при призначенні клодронату [150, 210]. Зменшення вказаних маркерів упродовж терапії клодронатом було пов'язано з кращим виживанням хворих, при цьому

спостерігалось, також, зниження маркерів остеолізису в сечі та зменшення кісткових ускладнень [150].

Інструментальні критерії деструкції КТ.

Найбільш інформативним та сучасним методом візуалізації вогнищ ураження КТ при ХЛПЗ вважається магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастним посиленням Магневістом. У хворих на ХЛПЗ МРТ з контрастним посиленням у порівнянні з рентгенівською комп'ютерною томографією (КТ) вже на ранній стадії хвороби дозволяє провести диференційну діагностику між остеолізисом при ХЛПЗ та остеопорозом. Крім того, проведення МРТ у хворих на ХЛПЗ до та після лікування дозволяє судити об ефективності проведеної терапії.

Знеболююча, променева терапія та хірургічне лікування деструктивного процесу КТ при ХЛПЗ може ефективно зменшити наслідки цього процесу, але вказані методи не впливають на активність остеокластів, остеобластів та гуморальні механізми порушення обміну у кістках хворих на ХЛПЗ. Хіміотерапія зменшує масу пухлини та впливає тільки на окремі ланцюги остеолізису. Окрім того, остеолізис ускладнюється гіперкаціємією. За даними літератури гіперкаціємія встановлюється у 10% хворих на ВЗЛ та у 20-40% хворих на ММ.

Препарати, що регулюють кістковий обмін.

Найбільш відомими інгібіторами кісткової резорбції є препарати класу бісфосфонатів (БФ). БФ – це нова група препаратів, що регулює кістковий обмін [210-212]. Вони є аналогами пірофосфату і містять дві фосфатні групи, які зв'язані атомом вуглеводу, формуючи структуру "P-C-P"[213]. Ця модифікація дозволяє запобігаючи ферментному гідролізу, забезпечує його біохімічну резистентність і, разом з тим, не перешкоджає у специфічному зв'язуванні та депонуванні БФ у кальцифікованій кістковій матриці. Гідроксильна група у структурі БФ, маючи високу схожість з кристалами гідроксиапатита мінерализованної частини кісткової матриці, сприяє запобіганню її розчинення, і, тим самим, зменшує як кількість остеокластів, так і їх активність з подальшим

припиненням лізису кісток. Окрім того, БФ безпосередньо збільшують мінералізацію кісткової тканини, що сприяє зменшенню патологічних переломів [198, 200].

За даними останніх досліджень, за механізмом дії БФ можуть бути розподілені на дві групи. Метаболіти – такі, як клодронат і етідронат - можуть включатися в негідролізовані аналоги аденозину трифосфату (АТФ) шляхом метаболічних реакцій і, тим самим, інгібувати АТФ-залежні міжклітинні ферменти [213, 214]. До другої групи віднесено азот-утримуючі БФ (памідронат, аледронат, золедронат), які блокують ферменти не шляхом метаболізму, а внаслідок суттєвої зміни посттранслокаційної модифікації гуанідин трифосфатази (ГТФ) [213]. Таким чином, вони можуть запобігати біосинтезу складових білка ізопроноїда. Отже, блокування білка ізопроноїда та порушення функції ключових регулюючих білків пояснює один з механізмів зниження активності остеокластів та індукції апоптозу [158]. Окрім того доведено, що БФ блокують і мевалонову кислоту КТ, і, тим самим, змінюють pH КМ [215,216]. Під дією БФ зменшується кількість цитокіну ІЛ-6 в КМ хворих на ММ, що зменшує не тільки деструкцію КТ але виявляє і антимієломний ефект [217-219].

Сучасні результати експериментальних досліджень обґрунтували і анти-ангіогенезну дію БФ при ХЛПЗ, що дозволяє зменшувати не тільки літичні ушкодження КТ, але і швидкість прогресування хвороби [150].

V. Kunzmann і співавт. (1999) розкрили новий ефект дії БФ на Т-клітини. БФ стимулюють кількість γδТ-клітин у ПК та збільшують цитотоксичність Т-клітин у культурі КМ, що може спричинювати як прямий, так і непрямий антипухлинний ефекти на мієломні клітини та злоякісні лімфоцити при ВЗЛ і тим самим зменшувати остеолізис [220]. Отримані дані підтверджені результатами експериментальних досліджень, які показали зменшення остеолітичного метастазування та збільшення виживання хворих після лікування БФ [221]. Описані результати лікування з ібандронатом на моделі мієломи у мишей, при якому спостерігали тільки зменшення остеолізису, проте, в цілому, терапія ібандронатом не впливала на перебіг захворювання та масу

пухлини [222]. Результати пілотного дослідження M. Wilhelm та співавт., (2003) підтвердили, що комбінованому лікування препаратами IL-2 з БФ хворих на рефрактерні форми ВЗЛНСЗ, ММ дозволяє збільшити рівень γδТ-клітин у ПК хворих, що спричиняє антипухлинний ефект. Кількість об'єктивних відповідей у цих хворих дорівнювала 33%.

Сьогодні ставиться питання вивчення ефективності та безпечності проведення лікування пацієнтів на ММ з урахуванням генетичних, молекулярно генетичних досліджень [223-226].

Таким чином, дані літератури та дані отримані нами свідчать, що хімічна активність клодронату є достатньою для досягнення клінічної ефективності. Лікування клодронатом сприяє зменшенню прогресування деструктивного процесу в кістках, істотно затримує час появи нових кісткових деструкцій, зменшує частоту патологічних переломів, сприяє регенерації КТ і консолідації патологічних переломів, забезпечує зменшення осалгічного синдрому, втрати кальцію і фосфору із сечею, поліпшує якість життя хворих.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-86-157

2.6 Хірургічне лікування глибоких термічних та травматичних дефектів верхньої кінцівки

2.6.1 Загальні положення

Дефекти м'яких тканин верхньої кінцівки після травм та опіків при неналежному їх відновленні призводять до інвалідності та порушень якості життя [375]. Впродовж останнього часу реконструктивна хірургія активно розвивається і вдосконалюється для забезпечення максимального відновлення порушених функцій кінцівки та естетичних потреб [376]. В арсенал хірургічних засобів включається низка варіантів для закриття ран – первинне ушивання, шкірні трансплантати, місцеві та регіональні клапті, клапті з віддалених ділянок та вільна мікросудинна пересадка. Однак вибір найбільш придатного методу може бути складним процесом і найчастіше залежить від кожної конкретної ситуації [377]. Одним з найбільш впливових факторів є втрата тканин, включаючи анатомічну локалізацію, розміри дефекту, місце, глибину, орієнтацію та складові структури.

Закрити дефекти м'яких тканин верхньої кінцівки неможливо за допомогою простих методів, таких як загоєння вторинним натягом або первинним ушиванням і слід застосовувати інші методи. Пересадка шкіри вимагає васкуляризованого ранового ложа для прийому трансплантата і не підходить для закриття дефектів над сухожилками та кістками з вівдсутністю паратенону або окістя. Крім того, висока можливість виникнення контрактур, рубцевої трансформації тканин та недостатня чутливість обмежують їх успішне використання як основний спосіб реконструкції [377, 378].

Клаптева пластика місцевими тканинами чи вільна пластика клаптями забезпечує власне кровопостачання, тому часто використовується для закриття складних дефектів з оголенням сухожиль і кісток. Однак, при застосуванні вмісцевих клапті або клаптів з віддалених анатомічних ділянок, слід враховувати декілька факторів. По-перше, повинно бути обраний найпростіший метод, який забезпечує адекватний об'єм м'яких тканин і забезпечує максимальне відновлення чи покращення функції разом з

найменшою деформацією донорської ділянки. По-друге, при можливості, використовувати тканини близькі по текстурі, кольору та об'єму [379,380].

Крім цього необхідно враховувати функціональні і естетичні ділянки верхньої кінцівки, які розділяють руку на окремі регіони, з їх унікальними функціональними та естетичними властивостями.

Для поглибленого вивчення особливостей клінічного перебігу глибоких термічних та травматичних уражень верхніх кінцівок та можливостей хірургічної корекції цих пошкоджень нами було відібрано 93 пацієнти, з яких у 12 постраждалих постерігались ураження обох верхніх кінцівок.

Основна частина постраждалих отримала травму електричним струмом – 57(61,3%), опіки полум'ям були – у 17(18,3%) та іншими агентами – у 19(20,4%).

Обмежені ураження тільки верхніх кінцівок та кисті було у 59(63,4%) постраждалих. У 34(36,6%) пацієнтів серед супутніх уражень найчастіше пошкоджувались нижні кінцівки (15(44,1%)), у меншій мірі спостерігались ураження тулуба 9(26,5%), голови та шиї 4(11,8%) і множинні ураження 6(17,6%).

Шкірно-жировими та шкірно-фасціальними клаптями закривали невеликі дефекти в ділянках тильних та долонних поверхонь фаланг пальців, проксимальних міжфалангових суглобів, ділянці тенара та гіпотенара, а також ліктьової ямки. Клапті формували з бічних поверхонь уражених сегментів.

Пластичне закриття ран при дефіциті місцевих тканин здійснили невільними шкірно-жировими клаптями на тимчасовій живлячій ніжці з віддалених ділянок. Ранові дефекти локалізувались на кисті, пальцях, променево-зап'ястковому суглобі та передпліччі.

Поряд з важкістю пошкодження, при тяжкій термічній травмі кінцівки порушення кровообігу і обміну в тканинах в зоні ураження обумовлюють використання втручань, які б відновили кровообіг в ураженому сегменті.

Існує концепція непрямої реваскуляризації пошкоджених тканин з можливим відновленням у них кровообігу. Для реваскуляризації глибоких

ранових дефектів відповідають клапті з гарантованим осьовим кровообігом, використання яких дозволяє повноцінно усувати дефект шкірних покривів, створювати непряму васкуляризацію глибоких структур, дозволяє раніше починати реабілітацію та скорочувати терміни лікування. При цьому здійснювали пластику повноцінними тканинами з формуванням певних клаптів. Особливості кровозабезпечення поверхневих тканин верхніх кінцівок давало можливість формувати клапті як на проксимальній, так і на дистальній ніжках.

Використання клаптів з осьовим кровообігом застосовували у двох варіантах – на постійній ніжці та на тимчасовій судинній ніжці. Перевагу тому чи іншому засобу переміщення тканин надавали в залежності від особливостей перебігу місця ураження – пошкодження судин, поширеністю ураження, важкості стану постраждалого, функціональних змін в ураженому сегменті тощо.

2.6.2 Хірургічне лікування дефектів кисті та дистальних відділів передпліччя.

2.6.2.1 Клапті кисті

Хірургічне лікування термічних уражень пальців являє головну роль у відновленні функції кисті.

Для більш чіткого розуміння можливостей пластичного закриття дефектів на пальцях виділили 3 анатомічних частини:

- дистальну – від прокимального міжфалангового суглоба (ПМФС) з включенням середньої та нігтьової фаланг;
- середню – рівень ПМФС;
- проксимальну – від ПМФС з включенням проксимальної фаланги.

Дефекти долонної та тильної поверхонь також потребують різних варіантів реконструкції [380].

2.6.2.1.1 V-Y – клапоть ковзання

V-Y – клапоть був популяризований Atasoy E. et al. (1970) [381]. Застосування V-Y – клаптя показано для пластики поперечних чи косих дефектів фаланг пальців з оголенням кістки, а також для відновлення чутливості торців кукс пальців. Цей клапоть забезпечує повне відновлення м'яких тканин за текстуральними та сенсорними властивостями. Клапоть включає нейросудинні пучки які забезпечують його живлення та чутливість [380].

Розмітку клаптя здійснюють у вигляді літери «V» на долонній поверхні ураженої фаланги. Верхівка клаптя не повинна виходити проксимально за межі міжфалангової складки. Основа простягається до бічних поверхонь дефекту. По наміченим орієнтирам розрізаються м'які тканини до окістя фаланги і частково мобілізуються у проксимальному відділі шляхом підсікання фіброзно-жироваго прошарку. Після просунення клаптя на дефект, проксимальна частина закривається як «Y», а клапоть підшивається до країв ранового дефекту (рис. 1).

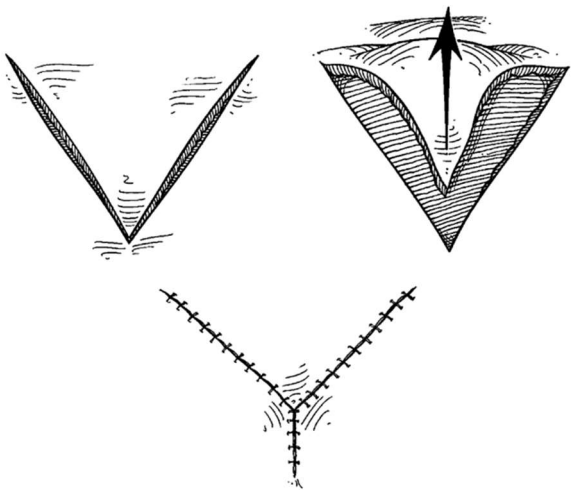


Рис. 1. Схема формування V-Y – клаптя

Клінічний приклад. Хворий П. 34 років отримав загальне переохолодження, відмороження кистей рук II – IV ступеня. На 20 добу сформувався некроз дистальних фаланг 2-5 пальців та середньої фаланги 4 пальця. Здійснено некректомії по типу нетипових ампутацій фаланг пальців на рівні некрозу. На долонних поверхнях середніх фаланг 2, 3 та 5 пальців та

середньої фаланги 4 пальця сформовано шкірно-підшкірні V-подібні клапті, які за текстуральними властивостями близькі до тканин дефекту. Після їхньої часткової мобілізації клапті шляхом ковзання переміщені на торці кукс фаланг пальців та фіксовані до країв. Донорські дефекти ушиті (рис. 2).

А Б

В Г

Рис. 2. (А, Б) Некротичні дефекти нігтьових (2, 3, 5 пальці) та середньої (4 палець) фаланг пальців після відмороження. (В, Г) після висічення некрозу здійснено пластику V-Y клаптями.

2.6.2.1.2. Клапоть ділянки тенара

Свого розповсюдження клапоть набув після публікацій робіт Flatt A.F. (1955, 1957) [380]. Показанням для застосування тенар-клаптя є долонні чи тильні дефекти нігтьових фаланг пальців завдяки його близькими текстуральними властивостями до тканин дефекту. Однак, при застосуванні

клаптя необхідна тривала фіксація ушкодженого пальця і кисті у вимушеному положенні.

Формування клаптя здійснюється після визначення місця його розташування та форми дефекту шляхом підведення ранової поверхні пальця до ділянки тенара. Формується клапоть подібний до форми та розміру дефекту з включенням всіх тканин до м'язової фасції. Після закриття донорської ділянки ушкоджений палець підводиться рановим дефектом під клапоть і фіксується окремими швами-тримальками. Клапоть підшивається до дефекту. Через 3 тижні здійснюють 2 етап – відсічення живлячої ніжки клаптя і його моделювання на місці дефекту (рис. 3).

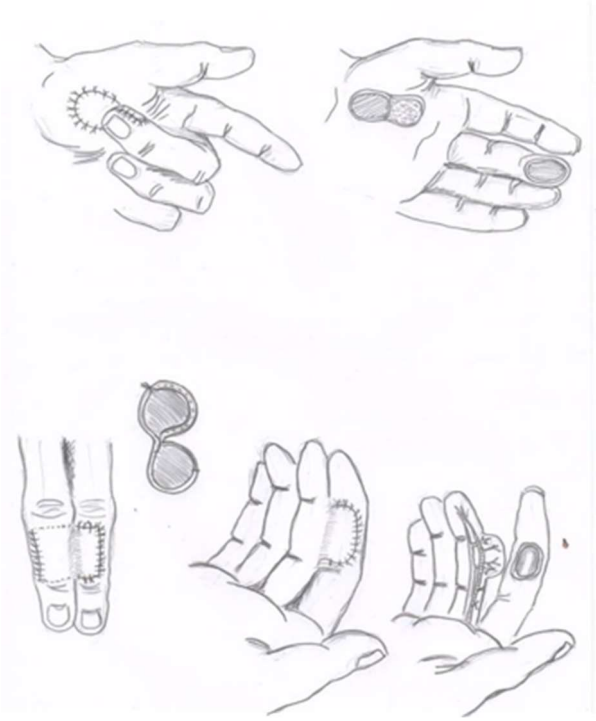


Рис. 3. Схема формування клаптя з ділянки тенара (зверху) та перехресного клаптя (cross-flap) (знизу).

Клінічний приклад. Хворий О. 43 років отримав низьковольтне ураження електричним струмом 4 та тильно-променевої поверхні середньої фаланги 3 пальців. У зв'язку з декомпенсованим порушенням кровообігу у 4 пальці здійснено ампутацію пальця на рівні ПМФС з первинним ушиванням кукси. Після видалення некрозу на тильно-променевій поверхні середньої фаланги 3 пальця оголилась частина кістки. Для закриття дефекту в ділянці

тенара сформований шкірно-жировий клапоть 4,5 х 3 см. 3 палець підведено до клаптя і фіксовано до кисті швами-трималками. Клапоть фіксований к краям рани. Через 3 тижні здійснено відсічення живлячої ніжки і моделювання клаптя (рис. 4).

А

Б

В

Рис. 4. (А) Пластика дефекту тенар-клаптем тильно-променевої поверхні дистальної частини 3 пальця; (Б) Найближчий післяопераційний період; (В) Вигляд донорської ділянки.

2.6.2.1.3. Перехресний клапоть (cross-flap)

Перехресний клапоть був вперше описаний Cronin T.D. (1951) [382]. Показанням для застосування цього клаптя є дефекти тканин середньої чи дистальної фаланг пальців. Найчастіше використовують 3 палець для закриття дефектів долонної поверхні 2 та 4 пальців. Формування клаптя здійснюють на тильній поверхні донорського пальця по шаблону ранового дефекту з наближенням до прямокутної форми. Розміри клаптя повинні трохи

перевищувати розмір дефекту щоб уникнути надмірного крайового натягу при підшиванні. У клапоть включаються всі шари тканин тилу донорського пальця над паратеноном сухожилля розгинача. Після підняття клаптя, останній переміщується на 180^0 рановою поверхнею до дефекту у вигляді книжної сторінки і підшивається до країв. Пальці фіксуються один до одного окремими швами. Донорська ділянка закривається вільним трансплантатом. Через 3 тижні виконують 2 етап – відсічення живлячої ніжки та моделювання клаптя (рис. 5).

Рис. 5. (А) ураження електричним струмом долонної поверхні середньої фаланги та ПМФС 4 пальця; (Б) видалення некрозу; (В) розмітка перехресного клаптя тилу 3 пальця; (Г) пластика перехресним клаптем з тилу основної фаланги 3 пальця.

2.6.2.1.4. Острівцевий гомодигітальний клапоть

Клапоть вперше описаний Weeks P.M, Wray R.C. у 1973 році [381]. Клапоть базується на радіальному чи ліктьовому власному пальцевому судинному пучку і може формуватися як на проксимальній, так і на дистальній судинних ніжках. Показанням для застосування клаптя є дефекти середньої та нігтьової фаланг пальців, а також дистального міжфалангового суглоба (ДМФС) (на дистальній ніжці) та п’ястко-фалангового суглоба (ПФС) (на проксимальній ніжці).

Клапоть формується на бічній поверхні проксимальної фаланги пальця після нанесення шаблону ранового дефекту. По наміченим орієнтирам розсікається шкіра з м’якими тканинами на всю товщу і ідентифікується пальцевий судинний пучок. При формуванні клаптя на дистальній ніжці розріз шкіри здійснюється дистально у проекції живлячої судинної ніжки до ДМФС і краї рани мобілізуються з утворенням ложа для судин. При виділенні ніжки відокремлюється пальцевий нерв, а судини лігуються біля проксимального краю клаптя. Ніжка виділяється разом з жировою клітковиною. Клапоть розвертається на 180^0 і фіксується в місці дефекту. Донорська рана закривається вільним трансплантатом (рис. 6).

А Б

Рис. 6. (А) Дефект нігтьової фаланги 1 пальця; (Б) пластика дефекту острівцевим гомодигітальним клаптем.

2.6.2.1.5. Острівцевий нейроваскулярний гетеродигітальний клапоть

У зв'язку з необхідністю відновлення не тільки шкірних покривів але й чутливості на долонній поверхні середньої фаланги III пальця здійснюється пластика нейро-васкулярним пальцевим клаптем (НВК) з бічної поверхні іншого пальця [383, 384].

Живлення тканин, що переміщуються, здійснюється власною пальцевою артерією, а венозний дренаж – венами тильної частини пальця. Іннервація ділянки відбувається власним долонним пальцевим нервом, який разом з артерією утворюють судинно-нервовий пучок. Пластика такими клаптями забезпечує, крім непрямої реваскуляризації ранового ложа, також і повноцінну його реіннервацію (рис. 7).

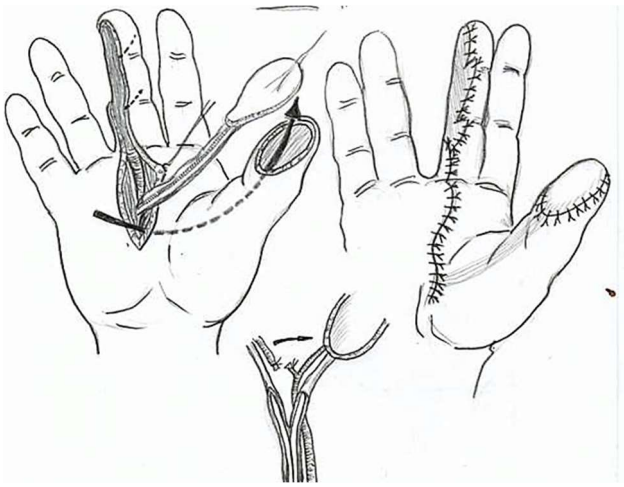


Рис. 7. Схема формування острівцевого нейроваскулярного гетеродигітального клаптя.

Клінічний приклад. Хворий Ц. 38 років поступив з ураженням електричним струмом низької напруги долонної поверхні основної фаланги 2 пальця правої кисті. Травма 2 години тому. Через 1 добу здійснено видалення щільного некротичного струпу на долонній поверхні основної фаланги 2 пальця. Для відновлення дефекту м'яких тканин та чутливості в ураженій ділянці на променевій стороні середньої фаланги 3 пальця сформовано нейросудинний острівцевий клапоть з включенням власної пальцевої артерії і

нерву 3 пальця. Крізь утворене ложе, клапоть підведено до дефекту і підшито до країв рани. Післяопераційний період проходив без ускладнень (рис. 8).

А Б

Рис. 8. Хворий Ц. (А) щільний некротичний струп на долонній поверхні основної фаланги 2 пальця після низьковольтної електротравми; (Б) пластика дефекту після висічення нейросудинним острівцнвим гетеродигітальним клаптем.

2.6.2.1.6. Клапоть на 1 тильній метакарпальній артерії (1 ТМА)

У 1987 році Earley M.J. та Milner R.H. вперше описали тильні клапті кисті засновані на 1 та 2 метакарпальних артеріях [385, 386]

Клапоть на 1 ТМА базується на однойменній судині – гілці променевої артерії. Використовується клапоть для пластики дефектів 1 пальця, 1 міжпальцевого проміжку та тилу кисті. При включенні у клапоть поверхневої гілки променевого нерва можливо відновлення чутливості 1 пальця (рис. 9).

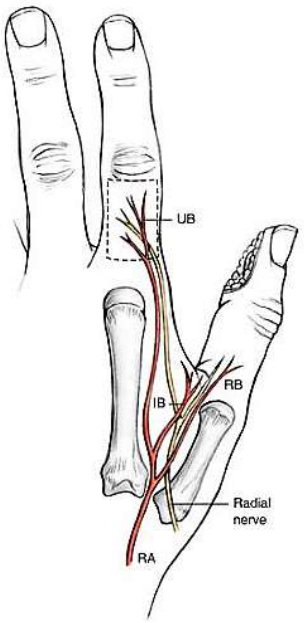


Рис. 9. Судинна основа клаптя на 1 тильній метакарпальній артерії

Формування клаптя здійснюється з тканин тильно-променевої поверхні проксимальної фаланги 2 пальця з можливим подовженням на променеву поверхню п’ястко-фалангового суглоба (ПФС) та 2 п’ясткової кістки. Клапоть виділяється від периферії до центру. Після необхідної розмітки розсікається шкіра на всі товщу і піднімається разом з фасцією 1 міжосьового м’язу до окістя для включення судинної ніжки, що проходить у фасціальній кишені. Точка ротації клаптя знаходиться в проекції 1 міжпальцевого проміжку у місці відгалуження 1 ТМА від променевої артерії. Після виділення клапоть повертають на необхідний кут і підшивають до ранового дефекту. Донорська ділянка закривається вільним трансплантатом.

Клінічний приклад. Хворий Р., 42 роки поступив з дефектом долонної поверхні дистальної фаланги 1 пальця внаслідок низьковольтного ураження електричним струмом. На 2 добу здійснено видалення некрозу на долонній поверхні нігтьової фаланги 1 пальця. Для відновлення м’яких тканин та чутливості сформовано на променевій поверхні основної фаланги 2 пальця шкірний клапоть з включенням 1 ТМА. Крізь утворене ложе, клапоть підведено до дефекту і підшито до країв рани. Післяопераційний період проходив без ускладнень (рис. 10).

А Б

Рис. 10. (А) пластика дефекту нігтьової фаланги нейроваскулярним клаптем на 1 ТМА; (Б) донорська ділянка закрита вільним трансплантатом, а місце судинної ніжки первинно ушито.

2.6.2.1.7. Клапоть на 2 тильній метакарпальній артерії (2 ТМА)

Клапоть на 2 ТМА використовується для великих дефектів тильної поверхні пальці [387, 388].

Клапоть формується на дистальній ніжці. Точка її ротації знаходиться у місці відходження перфоранта у 2 міжпальцевому проміжку. Межі клаптя сягають проксимально від ретінакулума розгиначів пальців до ПФС дистально. Зовні кордони обмежуються метакарпальними сусідніми проміжками. Підняття клаптя здійснюється з проксимальної його частини над паратеноном сухожиль розгиначів з виділенням 2 ТМА, яка лежить в дистальній частині на міжкісткових м’язах. Після формування клапоть розвертається під необхідним кутом навколо точки ротації і фіксується до ранового дефекту. Донорська ділянки первинно ушивається чи закривається вільним трансплантатом.

Клінічний приклад. Хвора Б. 10 років поступила з дефектом тканин ліктьової поверхні основної фаланги та ПМФС після низьковольтного електроураження. На 2 добу після висічення некрозу виявлено порушення цілісності капсули ПМФС з оголенням кісток, що утворюють суглоб. В ділянці 2 метакарпального простору сформований шкірний клапоть з включенням 2

ТМА. Крізь утворене ложе, клапоть підведено до дефекту і підшито до країв рани. Післяопераційний період проходив без ускладнень (рис. 11).

А

Б

В

Рис. 11. (А) дефект тканин ліктьової поверхні основної фаланги та ПМФС; (Б) формування клаптя на 2 ТМА; (В) результат пластики дефекту клаптем на 2 ТМА.

Клінічний приклад. Хворий К. 40 років поступив з дефектом тканин 1 та 2 міжпальцевих проміжків після низьковольтного електроураження. На 3 добу після висічення некрозу виявлено оголення глибоких утворень. В ділянці 2 метакарпального простору сформований шкірний клапоть з включенням 1 ТМА. Крізь утворене ложе, клапоть підведено до дефекту у 1 міжпальцевий проміжок та частково долонну поверхню і підшито до країв рани. На тилі кисті сформований клапоть з включенням 2 ТМА, яким закрито 2 міжпальцевий проміжок. Післяопераційний період проходив без ускладнень (рис. 12).

А

Б

В

Г

Д Е

Рис. 12. (А) ураження електричним струмом долонної поверхні кисті та (Б) 2 міжпальцевого проміжку; (В) висіченні некротичних тканин з утворенням панових поверхонь; (Г, Д) пластика дефекту 1 міжпальцевого проміжку клаптем на 2 ТМА та дефекту долонної поверхні кисті клаптем на 1 ТМА; (Е) результат лікування через 3 місяці.

2.6.2.2 Клапті передпліччя

Кровозабезпечення тканин передпліччя здійснюється променевими та ліктьовими судинами. На основі цих судин формуються осьові клапті передпліччя, які знайшли широке використання в реконструктивній та пластичній хірургії.

Особливо великі можливості у реконструктивно-відновній хірургії мають клапті з включенням перфорантних судин. Nakajima H. C et al. (1986), Blondeel P.N. et al. (2003), Taylor G.I. et al. (2003) [389-391].

Кровопостачання шкіри забезпечується декількома перфорантними судинами, що походять від променевої та ліктьової артерій. Кожен з цих перфорантів має власну судинну територію – перфорасому. Ці перфорасоми пов'язані один з одним як прямими, так і непрямими зв'язуючими судинами. Такі численні, щільні мережі здійснюють додатковий захист від ішемії і

пояснюють виживання окремих клаптів на основі перфорантів. Ці судинні гілки утворюють фасціальні та підшкірні судинні сплетіння, що мають вирішальну роль у живленні шкіри. При цьому судинні зв'язки дозволяють з'єднуватися між собою сусідні перфорасоми і напрямок кровотоку здійснюється паралельно напрямку потоку перфоранта. Отже, вісь перфорантного клаптя повинна йти паралельні орієнтації живильної судини, що дає можливість збирати великі клапті на основі єдиного домінантного перфоранта.

Таким чином, судинний ланцюг кровопостачання тканин перфорантними судинами дуже складний, а тому і прямі і непрямі судинні гілки відіграють важливу роль у підтримці перфузії клаптів. Це явище дозволяє створювати безліч перфораторних клапанів, які можуть бути адаптовані до реконструкції різних дефектів.

Ці дослідження лягли в основу формування шкірно-фасціальних та шкірно м'язових клаптів з включенням перфорантних судин

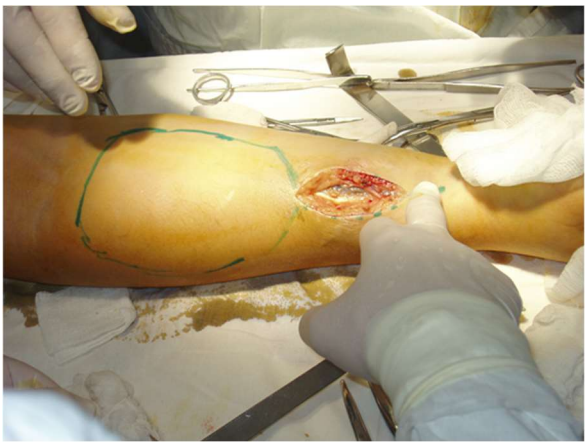
Головна перевага таких клаптів полягає в тому, що при втручанні не жертвуються осьові домінантні судини. Однак, виділення таких клаптів потребує прецизійної техніки, а площа закриття досить обмежена.

2.6.2.2.1. Променевий реверсний шкірно-фасціальний клапоть передпліччя

Променевий реверсний шкірно-фасціальний клапоть передпліччя являє собою острівцевий клапоть і живиться за рахунок ретроградного току крові через ліктьову артерію та долонних артеріальних дуг після лігування променевої артерії у проксимальному відділі клаптя. Зворотній кровоток забезпечує високу життєздатність клаптя. Використовується клапоть при глибоких дефектах тканин кисті та передпліччя з ураженням кісток, суглобів та сухожиль [392-394].

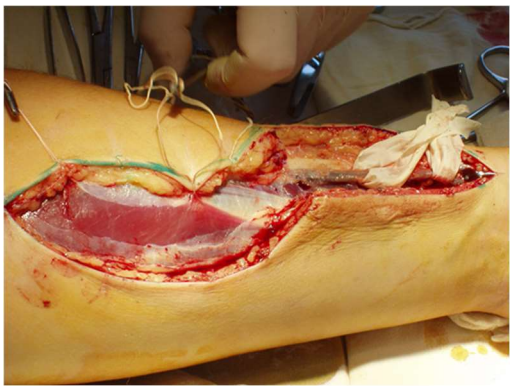
Форма та розташування клаптя на внутрішній поверхні передпліччя залежить від величини дефекту і необхідній довжині судинної ніжки.

Втручання здійснюється під джгутом. Після шаблонної розмітки клаптя та проекції судинного пучка розсікається шкіра на всю товщу разом із власними фасціями прилеглих м’язів. Після прошивання шкірно-фасціального шару і взяття його на шви-тримальки здійснюється підняття клаптя від проксимальної краю. Одночасно з відсепаруванням фасцій від м’язів, виділяється міжфасціальна перегородка разом із променевою артерією і веною. Від судин відокремлюють латеральний шкірний нерв передпліччя. Від дистального краю клаптя S-подібним розрізом розсікають м’які тканини над променевим судинним пучком і виділяють його до точки ротації клаптя – шилоподібного відростка де судина переходить на тильну поверхню кисті. Після зняття джгута на проксимальну частину артерії накладають судинну кліпсу. Гарне відновлення кровообігу у клапті свідчить про можливість безпечного пересічення променевого судинного пучка у проксимальному відділі. Від точки ротації до дефекту здійснюється розріз і формування ложа для судинного пучка. Після цього клапоть повертається на місце дефекту, а судинний пучок вкладається у сформований канал. Клапоть підшивається до країв рани, а донорська ділянка закривається вільним трансплантатом (рис. 13).

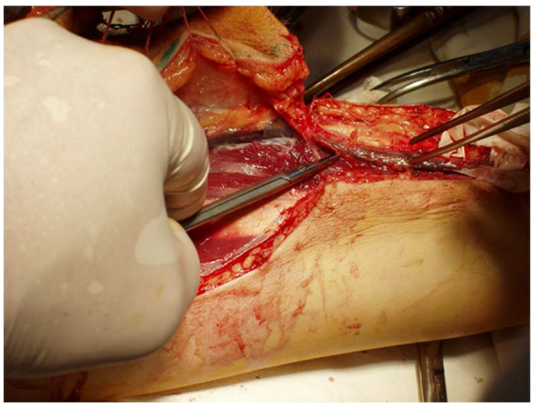


А

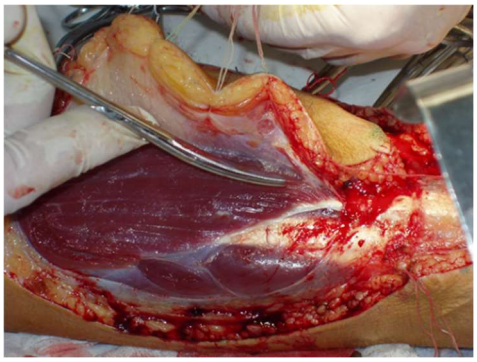
Б



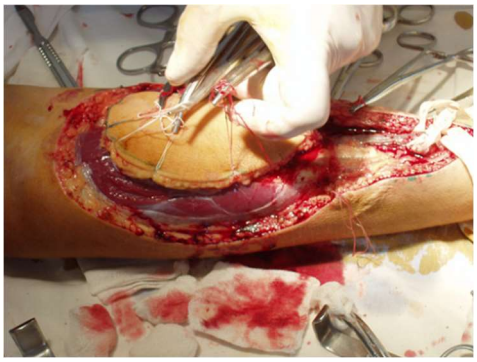
В



Г



Д



Е

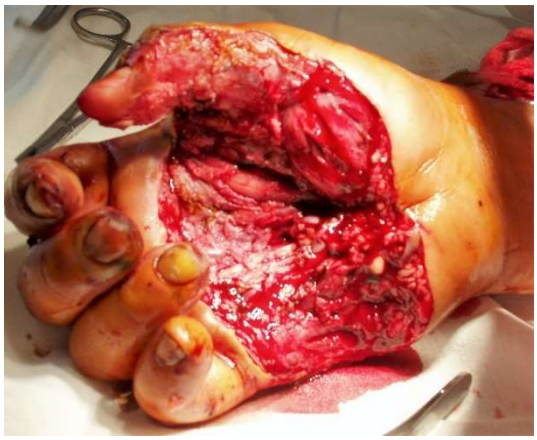
Ж

З

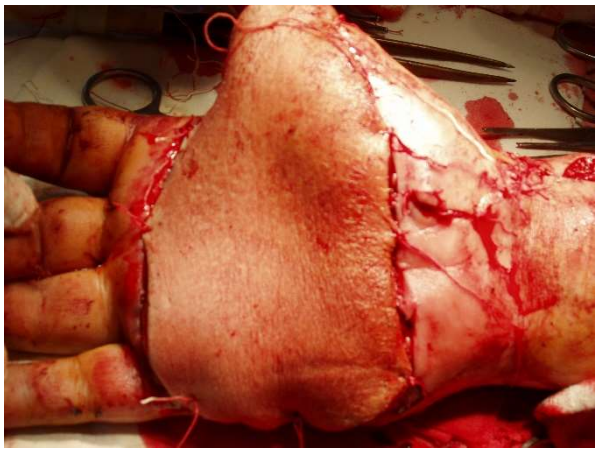
Рис. 13. Формування променевого реверсного клаптя передпліччя (коментарі по тексту)

Клінічний приклад. Хворий М., 35 років, отримав контактний опік 3 ступеня долонної поверхні правої кисті. Після видалення некрозу оголились апоневротично-сухожилкові утворення. Сформованим реверсним променевим клаптем здійснено закриття ранового дефекту (рис. 14).

А



Б



В

Рис. 14 (А) некроз тканин долонної поверхні кисті після контактного опіку; (Б) видалення некротичних тканин; (В) пластика ранової поверхні кисті променевим реверсним клаптем передпліччя.

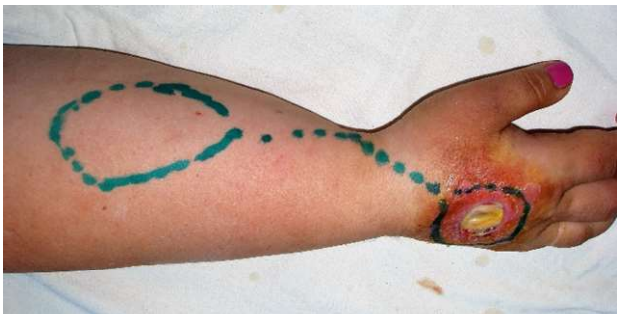
2.6.2.2.2. Перфорантні клапті променевої артерії

Зворотний кровоток променевого реверсного клаптя передпліччя має великі переваги щодо його використання для відновлення дефектів кисті. Однак, виключення великої судини з кровообігу ставить під загрозу життєздатність кінцівки, а деформація донорської ділянки виключає гарний косметичний ефект. Для зменшення таких негативних впливів Saint-Cyr M. із співавторами у 2010 році детально описав анатомічні особливості і

клінічне застосування дистального та проксимального перфорантних клаптів променевої артерії [395].

Дистальний перфорантний клапоть променевої артерії застосовується для пластики дефектів кисті, променево-зап'ясткового суглоба та передпліччя [396, 397].

Живлення клаптя здійснюється декількома септокутанними перфорантними судинами які виходять від променевої артерії на відстані 1,0-1,5 см від шилоподібного відростка променевої кістки і визначають точку ротації клаптя. Після необхідної шаблонної розмітки клаптя на променевій поверхні передпліччя в дистальній та середній його третинах розсікаються м'які тканини разом з глибокою фасцією. Піднімається клапоть зі своєї проксимальної частини разом з м'язовими фасціями для попередження пошкодження судинних зв'язків до виходу перфорантних судин з міжм'язової перегородки між сухожиль променевого згинача кисті та поверхневого згинача пальців. Після формування клапоть розвертається навколо живлячої ніжки на необхідний кут і підшивається до країв дефекту (рис. 15). Донорська рана частково ушивається та закривається вільним трансплантатом.



А

Б

В

Рис. 15. (А) дефект тильної поверхні кисті, розмітка дистального перфорантного клаптя променевої артерії; (Б) дефект тилу правої кисті після видалення некротичних тканин; (В) пластика дефекту дистальним перфорантним клаптем променевої артерії.

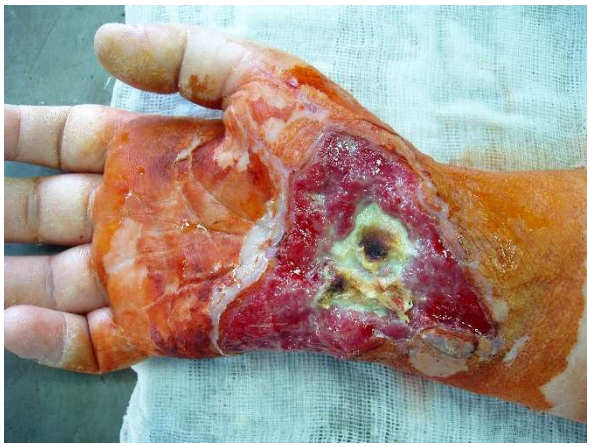
Проксимальний перфорантний клапоть променевої артерії формується на основі перфорантних судин в проксимальній частині променевої артерії [398, 399]. Застосовується клапоть для пластики дефектів передпліччя та ділянки ліктьового суглоба. Після маркування клаптя в прокимальній та середній третинах променевої поверхні передпліччя розсікається шкіра та підлеглі тканини разом з глибокою фасцією. Виділяється клапоть з дистальних відділів до місця виходу перфорантних судин крізь міжм'язову перегородку між плечопроменевим м'язом та променевим згиначем кисті. Точка виходу судин знаходиться на межі проксимальної та середньої третини передпліччя. Після переміщення клаптя на рановий дефект донорська ділянка закривається вільним трансплантатом.

2.6.2.2.3. Перфорантний клапоть ліктьової артерії

Перше анатомічне описання та клінічне застосування клаптя здійснили Becker C., Gilbert A. у 1988 році [400]. Клапоть застосовують для пластики дефектів кисті та променево-зап'ясткового суглоба. Живлення клаптя здійснюється тильною перфорантною судиною, що відходить від ліктьової артерії на відстані 2-4 см від горохоподібної кістки. Судина прямує на тил

ліктьової поверхні передпліччя, пронизуючи фасцію між сухожиллям ліктьового згинача кисті та окістям ліктьової кістки [401, 402].

Після маркування клаптя в дистальній третині ліктьової поверхні передпліччя розсікається шкіра та підлеглі тканини разом з глибокою фасцією. Виділяється клапоть з проксимального відділу до місця виходу перфорантної судини крізь фасцію. Після переміщення клаптя на рановий дефект донорська ділянка ушивається чи закривається вільним трансплантатом (рис.16).



А Б

Рис. 16. (А) контактний опік долонної поверхні кисті та променево-зап’ясткового суглоба; (Б) пластика дефекту перфорантним клаптем ліктьвої артерії.

2.6.2.2.4. Реверсний тильний клапоть задньої міжкісткової артерії

Вперше анатомічне обгрунтування та клінічне застосування тильного клаптя задньої міжкісткової артерії здійснили Zancolli E.A. та Angrigiani C. у 1988 році [403].

Шкіра тилу передпліччя живиться декількома шкірними гілками задньої міжкісткової артерії. На основі дистального анастомозу між передніми і задніми міжкістковими артеріями можливе формування острівцевих клаптів. Такі клапті застосовуються для пластики дефектів м’яких тканин тильної поверхні кисті та променево-зап’ясткового суглоба.

Живлення клаптя здійснюється за рахунок зворотнього току крові через задню міжкісткову артерію та перфорантний анастомоз задньої гілки передньої міжкісткової артерії в дистальній частині передпліччя після лігування судини в проксимальній частині [404, 407].

Розташовується клапоть на тильній поверхні передпліччя у середній та верхній його третинах в залежності від розміру дефекту (рис. 17).

Рис. 17. Розмітка реверсного тильного клаптя задньої міжкісткової артерії

Після маркування клаптя розсікається шкіра разом з власними фасціями прилеглих м’язів і в середній частині передпліччя здійснюється доступ до судинної ніжки. У клапоть разом з м’язовими фасціями включається міжм’язова перегородка між ліктьвим розгиначем зап’яска та розгиначем 5 пальця в якій знаходиться задня міжкісткова артерія. Судина відокремлюється від глибокої гілки променевого нерва і виділяється до точки її ротації яка знаходиться на 1-4 см вище шилоподібного відростка ліктьової кістки в зоні виходу перфорантної артерії від задньої гілки передньої міжкісткової артерії. Формується ложе для судинного пучка і клапоть фіксується до ранової поверхні. Донорська рана може бути ушита первинно (рис. 18).

А

Б

С

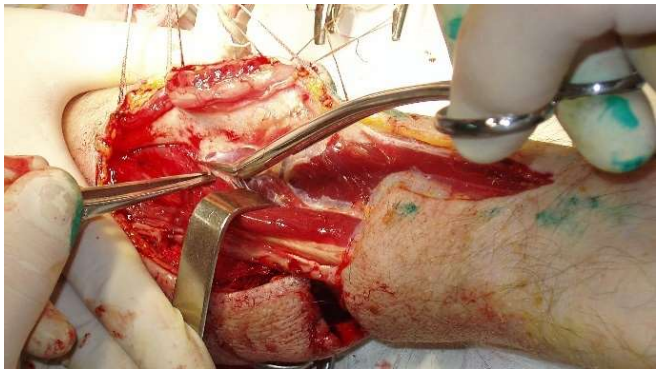
Рис. 18. (А) дефект тканин тилу кисті та променево-зап’ясткового суглоба; (Б, С) пластика дистальним реверсним тильним клаптем задньої міжкісткової артерії.

Клінічний приклад. Хворий С. 65 років у 1987 році отримав травму при протоновому опроміненні кінцівок. У гострий період променевої хвороби отримував загальну терапію. Неодноразово отримував хірургічне лікування у спеціалізованих стаціонарах з приводу променевих виразок кінцівок. В теперішній час права верхня кінцівка атрофічна. Тонус м’язів зменшений, шкірні покриви бліді. На ліктьовій поверхні передпліччя від шилоподібного виростка ліктьової кістки і вище на 8 см дефект шкірних покривів з оголенням фрагменту ліктьової кістки. Краї рани підриті, атрофічні, бліді. З рани відмічаються гнійно-серозні виділення. Вирішено здійснити пластику дефекту тильним клаптем передпліччя на задній міжкісткові артерії, а для закриття донорської ділянки використати розтягутий клапоть внутрішньо-променевої поверхні верхньої третини передпліччя. На першому етапі імплантовано тканинний розширювач на внутрішньо-променеву поверхню передпліччя і

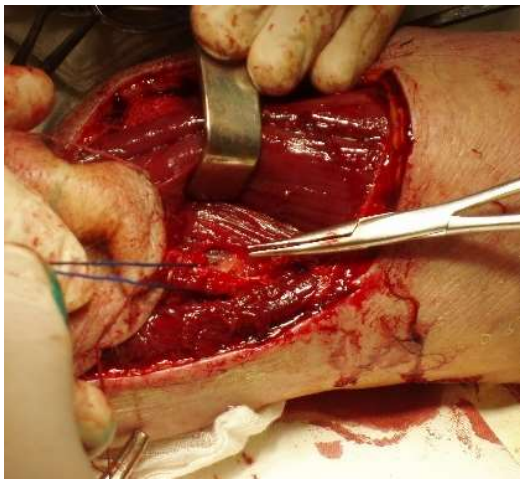
проведено розтягування клаптя. На другому етапі після маркування клаптя та зони видалення, здійснено висічення гнійно-некротичних тканин дефекту та тангенціальна резекція дистального відділу ліктьової кістки. На тильній поверхні проксимального відділу передпліччя сформовано шкірно-фасціальний клапоть на задній міжкістковій артерії, який переміщений на місце дефекту ліктьової поверхні, що утворився. Після видалення розширювача сформований розтягнутий клапоть і закрито дефект донорської зони. У післяопераційному періоді спостерігалося порушення венозного відтоку, які були усунені з використанням герудотерапії. У подальшому клапоть первинно прижив. Хворий спостерігався протягом 6 років. Рецидиву променевої трофічної виразки не спостерігалося (рис.19).

А

Б



В



Г

Д

Е

Ж

З

Рис. 19. (А) променева виразка нижньої третини передпліччя з частковим некрозом ліктьової кістки; (Б) маркування клаптя та ділянки висічення; (В, Г) формування тильного клаптя передпліччя на задній міжкістковій артерії (виділення живлячих судин); (Д) пластика дефекту клаптем на задній гілці міжкісткової артерії; (Е) закриття донорської ділянки частковим ушиванням прилеглими тканинами передпліччя і вільною пластикою; (Ж) застосування гірудотерапії; (З) повне приживлення клаптя.

2.6.2.2.4. Зовнішній подовжений клапоть плеча та передпліччя

Живлення зовнішньої поверхні дистальної третини плеча, ліктьового суглоба та проксимальної третини передпліччя здійснюється за рахунок 4 — 5 перфорантних гілок від задньої гілки променевої колатеральної артерії (ЗПКА), яка проходить у латеральній міжм’язовій перетинці плеча, потім

судина впадає у судинні сплетіння м'яких тканин ділянок зовнішнього надвиростка плеча та ліктьового відростка. У формуванні сплетіння бере також участь зворотна променева артерія (ЗПА) з басейну променевої артерії, яка живить проксимальні відділи передпліччя [408-410].

Техніка операції

Перед початком формування клаптя проводять розмітку операційного поля, для чого окреслюють лінію проекції латеральної між м'язової перетинки, в якій проходить колатеральна променева артерія. Лінія проекції артерії простягається від акроміального відростка ключиці до латерального виростка плечової кістки. Намічають межі клаптя з центром на лінії проекції. Розріз шкіри та фасції довжиною починають по зовнішній поверхні дистального відділу плеча над плечо-променевим м'язом і далі по передньо-зовнішньому краю ліктьової ямки з переходом на верхню третину передпліччя. Шляхом прецизійної дисекції виділяють латеральну міжм'язову перетинку, в якій проходить ЗПКА із супутніми венами, а також задній шкірний нерв передпліччя. Під час виділення добре візуалізуються судини, які відходять від ЗПКА та розгалужуються у власній фасції. Разом із судинами виділяють задній шкірний нерв передпліччя, який також включають у клапоть. Ідентифікують та включають в клапоть у ділянці плеча ЗПКА разом з 4 — 5 перфорантними гілками, а також гілки ЗПА в ділянці передпліччя. У тканини також включають судинні сплетіння м'яких тканин ділянок зовнішнього надвиростка плеча та ліктьового відростка (рис. 20).

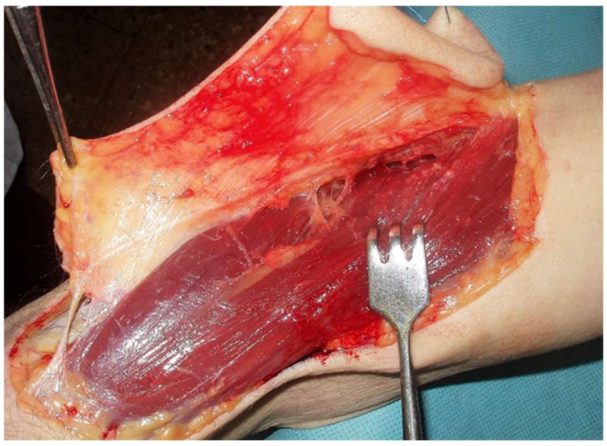


Рис. 20. Етап формування зовнішнього подовженого клаптя плеча та передпліччя, який включає в ділянці плеча задню гілку променевої колатеральної артерії разом з 4 — 5 перфорантними гілками та задній шкірний нерв передпліччя, а також судини зворотної променевої артерії в ділянці передпліччя. В тканини також включено судинні сплетіння м'яких тканин ділянок зовнішнього надвиростка плеча та ліктьового відростка

Клінічний приклад. Хворий С., 53 років отримав важку загальну високовольтну травму, опіки III ст правої верхньої кінцівки 5% ПТ, рановим дефектом задньої поверхні ліктьового суглоба та передпліччя. Після висічення некрозу на 3 добу здійснено пластику рани зовнішнім подовженим клаптем плеча та передпліччя (рис. 21).

Рис. 21. Пастика рани задньої поверхні ліктьового суглоба та передпліччя зовнішнім подовженим клаптем плеча та передпліччя

2.6.2.3. Клапті пахової ділянки з осьовим кровообігом

При дефіциті тканин на сегментах кінцівки, що оточують дефект, найбільш перспективним є клапті пахової ділянки з осьовим кровообігом на тимчасовій судинній ніжці. Живлення тканин клаптів забезпечується поверхневою та глибокою артеріями, що огинають клубову кістку, а також поверхневою нижньою надчеревною артерію з однойменними венами [411-413].

Паховий клапоть на поверхневій артерії, що огинає клубову кістку

Клапоть базується на кровопостачанні від поверхневої артерії, що огинає клубову кістку (ПАОКК), яка відгалужується від стегнової артерії нижче пахвової зв'язки. Артерія пронизує глибоку фасцію в медіальній частині кравцевого м'яза, виходить у підшкірну клітковину і живить шкіру над та під пахвовою зв'язкою. Вісь клаптя знаходиться паралельно і нижче на 2-3 см пахвової зв'язки. Максимальна ширина клаптя визначається шляхом пальцевого защемлення шкіри, що включається в клапоть, при напруженості оточуючих тканин. Здійснюється маркування клаптя та проекція судин. Біля верхнього внутрішнього краю клаптя розмічається рівнобедрений трикутний клапоть із сторонами 4-5 см для закриття живлячої ніжки у її основи (рис. 22).

А

Б

Рис. 22 (А) маркування пахового клаптя. У верхній медіальній частині клаптя визначений трикутний клапоть. (Б) піднятий сформований паховий клапоть.

По периферії клаптя розсікається шкіра разом з підшкірною клітковиною до глибокої фасції. Клапоть виділяється надфасціально до латерального краю кравцевого м'яза. На цьому рівні розсікається фасція і відсепарування здійснюється разом з фасцією над якою проходить ПАОКК до медіального краю м'яза. Виділяючи артерію медіально формується судинна ніжка. Після підняття пахового клаптя і часткової мобілізації країв рани, донорський дефект ушивається. Шляхом обертання навколо основи пахового клаптя попередньо сформованого трикутного клаптя закривається живляча ніжка, чим усувається можливість її пошкодження та перекручування. Сегмент верхньої кінцівки підводиться рановою поверхнею до клаптя і підшивається до країв. Сегмент фіксується міцними швами до тканин стегна та (чи) передньої черевної стінки.

Через 3 тижні після приживлення клаптя, живляча ніжка відсікається від материнської основи, а клапоть моделюється на місці його фіксації.

Клінічний приклад. Хвора К., 18 років поступила з ураженням електричним струмом низької напруги лівого передпліччя, променево-зап'ясткового суглоба, кисті. Травма 2 години тому. Через 1 добу здійснено видалення некротичних тканини нижньої третини передпліччя, променево-зап'ясткового суглоба та кисті. Дно рани складають оголені сухожилки розгиначів кисті та пальців. У лівій паховій області сформовано клапоть з включенням поверхневої артерії, що огинає клубову кістку розміром 12 см х 18 см. Руку підведено дефектом до клаптя, який підшито до країв рани. Руку фіксовано пов'язками. Післяопераційний період проходив без ускладнень (рис. 23).

А

Б

В Г

Рис. 23. (А) ураження передпліччя електричним струмом; (Б) стан після видалення некрозу на 2 добу; (В) пластика дефекту паховим клаптем на поверхневій артерії, що огинає клубову кістку; (Г) добрий результат лікування після операції через 6 місяців.

Клінічний приклад. Хворий С., 53 років отримав важку загальну високовольтну травму, опіки III ст правої верхньої кінцівки 5% ПТ. Поступив у клініку через 1 годину після травми. Виконано некрофасціотомії з розкриттям фасціально-м’зових футлярів згинальної та розгинальної груп на правому передпліччі, розсіченням карпальної зв’язки та проведенням розрізів і розкриттям фасціально-м’язових футлярів долонної групи власних м’язів кисті. Видалені уражені покривні тканини передньої ліктьової поверхні передпліччя. Таким чином були оголені всі сухожилки згиначів в нижній та середній третинах передпліччя. Виділений серединний нерв без ознак перериву.

На 10 добу після зменшення набряку здійснено пластику дефекту передньої поверхні передпліччя паховим шкірно-жировим клаптем з включенням в нього судин системи поверхневої артерії, що огонає клубову кістку. Розміри клаптя склали 12х20 см. Залишкові рани середньої та верхньої третини передпліччя закрито шляхом вільної АДП.

Другий етап по відсіченню живильної ніжки та часткову корекцію клаптя здійснили через 4 тижні. Приживлення клаптя повне (рис. 24).

А Б

В Г

Рис. 24. Хворий С. (А) гнійно-некротичний дефект передпліччя та кисті після високовольного електорураження; (Б) пластика дефекту пластика дефекту паховим клаптем на поверхневій артерії, що огинає клубову кістку; (В, Г) результат операції через 4 тижні.

Клінічний приклад. Хворий М., 63 років, отримав важку загальну високовольтну травму, опіки III ступеня правої верхньої кінцівки 5% ПТ. Поступив у клініку через 1 годину після травми. Після проведення інфузійної терапії через 2 години виконано некрофасціотомії з виділенням променевого і ліктьового судинно-нервових пучків, розкриттям фасціально-м’зових футлярів згинальної та розгинальної груп на правому передпліччі, розсіченням карпальної зв’язки та проведенням розрізів і розкриттям фасціально-м’язових футлярів долонної групи власних м’язів кисті. Видалені уражені покривні тканини передньої та ліктьової поверхні передпліччя. Таким чином були оголені всі сухожилки згиначів в нижній та середній третинах передпліччя.

Виділений серединний нерв без ознак перериву. Видалений некроз в ділянці ліктьового суглоба.

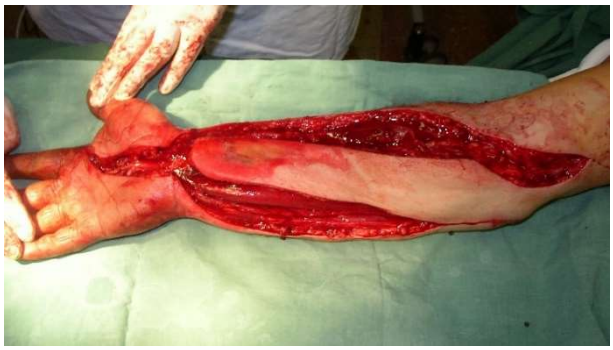
Через 2 доби проведено додатково некректомії в ділянці правого передпліччя з висіченням сухожилків поверхневого згинача пальців. Для збереження функції дистальні кінці останнього підшито до сухожиль глибокого згинача на рівні карпального каналу.

На 7 добу після зменшення набряку здійснено пластику дефекта у місцях де були прилеглі м’язи вільними трансплантатами. Після приживлення трансплантатів на 12 добу здійснено пластику карпального каналу передньої поверхні передпліччя паховим шкірно-жировим клаптем на поверхневій артерії, що огонає клубову кістку. Розміри клаптя склали 12х25 см.

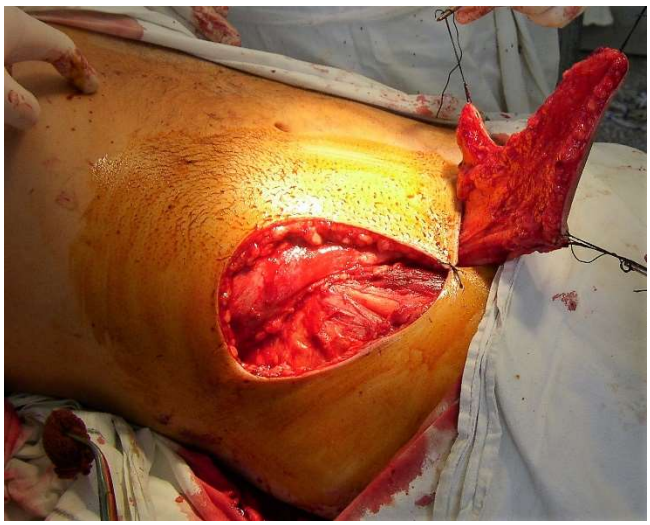
Залишкові рани середньої та верхньої третини передпліччя, а також донорська ділянка закрито шляхом вільної АДП.

Другий етап по відсіченню живильної ніжки та часткову корекцію клаптя здійснили через 4 тижні. Приживлення клаптя повне (рис. 25).

А



Б



В Г

Рис. 25. (А) високовольтна електротравма правої верхньої кінцівки 5% ПТ; (Б) некрофасціоміотомії на правому передпліччі та кисті; (В) сформований паховий клапоть на ПАОКК; (Г) пластика дефекту долонної поверхні кисті та нижньої третини передпліччя паховим клаптем.

Комбінований шкірно-кістковий клапоть на поверхневій артерії, що огинає клубову кістку з ретроградним кровотоком

Для заміщення дефектів м’яких тканин та дистального відділу променевих кісток на обох передпліччях у однієї дитини використали комбіновані шкірно-кісткові клапті на поверхневій артерії, що огинає клубову кістку.

Розмітка комбінованого шкірно-кісткового клаптя на ПАОКК з ретроградним кровотоком здійснюється з включення шкірної ділянки позаду передньої верхньої ості клубової кістки над гребнем клубової кістки [414-416]. В дистальній частині клаптя з периферії розсікається шкіра до глибокої фасції. Перфорантна артерія, як правило, знаходиться в проекції на 1-2 см вище гребня клубової кістки та на 5 см позаду від передньої верхньої ості клубової кістки. Над гребнем клубової кістки у проекції м’язового перфоранта ГАОКК розсікається зовнішній та внутрішній косі м’язи живота з утворенням м’язової муфти навкруги фрагмента гребня з включенням ГАОКК. Остання проксимально і дистально лігується із збереженням лише частини біля

кісткового фрагменту. За допомогою осциляторної пили випилюється кістковий фрагмент гребня клубової кістки. Таким чином, фрагменти клубової кістки, глибокої артерії та м'язової муфти залишаються у зв'язку з шкірним клаптем. Живлення всіх складових клаптя здійснюється від ПАОКК потім ретроградно через перфорант та судинну мережу навкруги кісткового фрагменту. Клапоть піднімається у подальшому звичайним методом з формуванням судинної ніжки з ПАОКК. Донорський дефект первинно ушивається після мобілізаціїї країв рани.

Передпліччя підводиться до клаптя рановим дефектом. Фрагмент клубової кістки вкладається в дефект променевої кістки і фіксується однією чи двома шпицями. Шкірним клаптем закривається дефект м'яких тканин. сегмент кінцівки додатково фіксується апаратом зовнішньої фіксації (АЗФ). На передпліччі проксимально встановлюють дві опори і одну – дві на кисті. Опори АЗФ жорстко фіксують між собою з невеликою компресією кісткового трансплантата.

Через 4-5 тижнів живляча ніжка відсікається і клапоть моделюється на місці [414-418].

Клінічний приклад. Хворий О., 5 років, поступив в клініку з гнійно-некротичними дефектами нижніх третин обох передпліч, дефектами обох променевих кісток в дистальних метафізах, згинально-розгинальними контрактурами пальців обох кистей, нейродистрофічному синдромі обох передпліч та кистей. Високовольтну електротравму отримав 1 міс тому. Лікувався в обласному опіковому відділенні. На рентгенограмах визначається вогнищевий остеопороз кісток зап'ястка та п'ястка, дефекти променевих кісток: ліворуч 3,5 см, праворуч – 4 см. Після висічення фіброзно-некротичних тканин на правому передпліччі виділені фрагменти променевої кістки і проведена резекція їх кінців. Утворився дефект довжиною 4 см. У правій паховій ділянці проведено формування комбінованого шкірно-кісткового клаптя на поверхневій артерії, що огинає клубову кістку з ретроградним кровотоком.

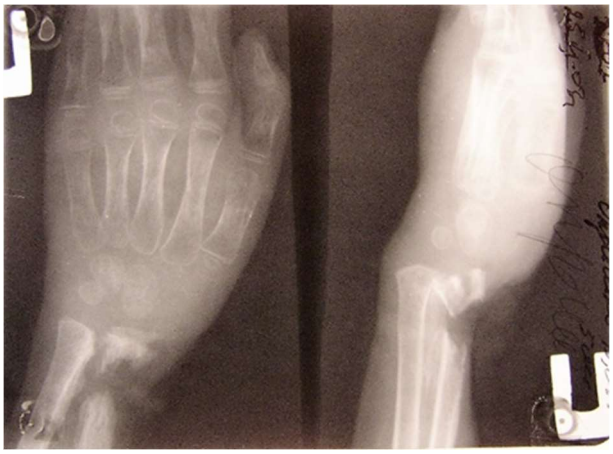
При викроюванні шкірно-м’язового-кісткового клаптя виділений фрагмент глибокої артерії, що огинає клубову кістку разом з фрагментом крила клубової кістки 1,5х1,5х4,5 см та м’язовою муфтою. Кістковий фрагмент клубової кістки розміщений в дефект променевої кістки і фіксований трансосально спицею. Дефект м’яких тканин закритий клаптем. Здійснена додаткова імобілізація за допомогою спицевого апарата зовнішньої фіксації. Другий етап втручання – відсічення живлячої ніжки проведено через 5 тижнів.

Через 1 тиждень проведено подібне втручання на лівому передпліччі із пластикою дефекта лівої променевої кістки довжиною 3,5 см (рис. 26).

А

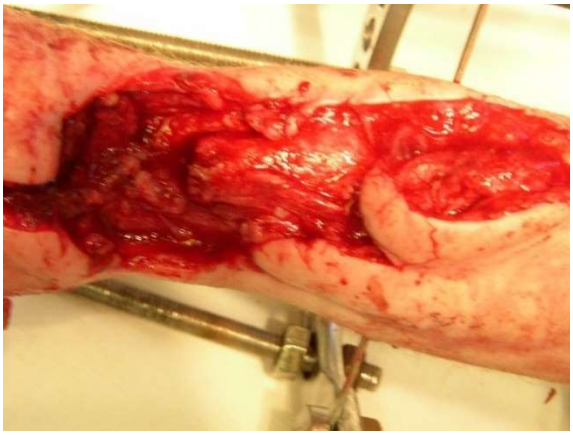
Б

В

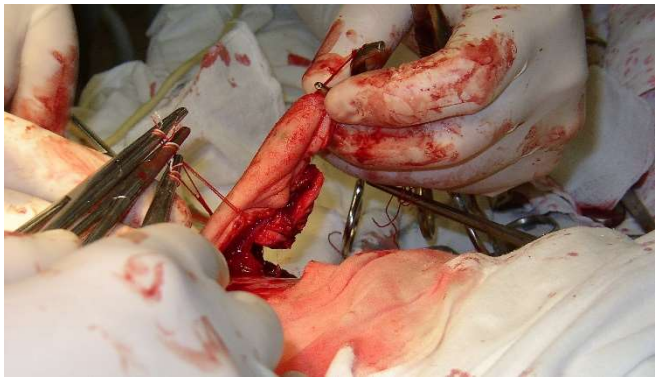


Г

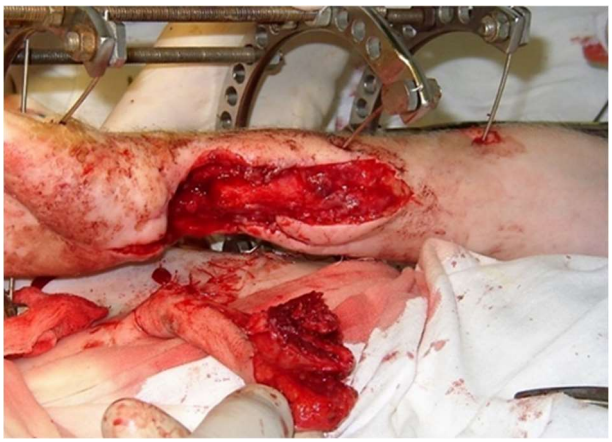
Д



Е



Ж



З

І

К

Л М

Рис. 26. (А, Б) гнійно-некротичний дефект нижньої третин правого передпліччя; (В, Г) рентгенограма правого передпліччя та кисті. Дефект променевої кістки в дистальному епіметафізі; (Д, Е) резекція дистальної епіметафізарної частини правої променевої кістки в зоні ураження. Накладання АЗФ для фіксаціїї сегменту «передпліччя-кисть»; (Ж) формування та підняття шкірно-кісткового клаптя на ПАОКК та фрагменту з гребня клубової кістки на перфорантних судинах; (З) суміщення рани передпліччя та шкірно-кісткового клаптя; (І) пластика дистального епіметафізу променевої кістки кістковим фрагментом та клаптем на ПАОКК; (К, Л) стан після відсікання живлячої ніжки на правому передпліччі (6 тижнів після пластики); (М) стан після відсікання живлячої ніжки на лівому передпліччі (7 тижнів після пластики).

2.6.2.4. Клапті з передньої черевної стінки

У деяких пацієнтів з важкими опіками верхньої кінцівки та ушкодженнями сухожиль, кісток та суглобів використати місцеві чи регіональні клапті не можливо і, у таких випадках клапті з передньої черевної стінки є методом вибору [419-420].

Шкірна пластика клаптями з передньої черевної стінки – давній метод хірургічного утворення підшкірної кишені для закриття дефектів дистальних відділів кінцівки. Для зменшення функціональних та естетичних непривабливих результатів використовуються різноманітні модифікації таких клаптів.

Кровопостачання черевної стінки розділяється за Huger W.E. Jr. (1979) [421] на три анатомічні зони.

Зона I розташована у верхніх та середньоцентральних ділянках черевної стінки і кровозабезпечується вертикально орієнтованими перфорантами глибоких верхніх та нижніх надчеревних аретрій.

Зона II знаходиться в нижній ділянці черевної стінки і живиться надчеревною аркадою, поверхневими нижніми надчеревними, та поверхневими зовнішніми статевими артеріями, а також поверхневими артеріями, що огинають клубові кістки. Перфоранти від глибоких аретрій, що огинають клубові кістки забезпечують ділянки шкіри вздовж гребнів клубових кісток від передніх верхніх їхніх остей.

Зони III розташовані на бічних поверхнях (фланках) черевної стінки і кровопостачаються нижніми міжреберними та поперековими артеріями (рис.27).

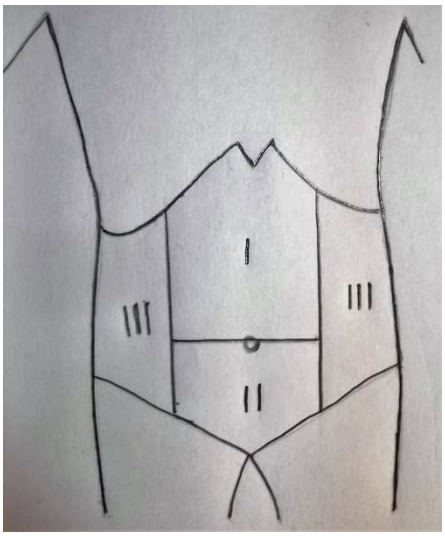


Рис. 27. Анатомічні зони передньої черевної стінки в залежності від домінуючого кровопостачання

Використовуються клапті передньої черевної стінки при великих пошкодженнях м’яких тканин разом із сухожилками, кістками та суглобами, невеликих глибоких дефектах у дітей для збереження неушкоджених ділянок кисті.

Хірургічне втручання по відновленню шкірних покривів складається з декількох етапів.

І етап здійснюється після видалення нежиттєспроможних тканин та зменшення запалення в ураженій ділянці.

Для кожного пацієнта, в залежності від місця та розмірів дефекту, розташування клаптя та його форма плануються індивідуально. Однак, Kelleher J.C. (2004) [422] визначив середні розміри клаптів в залежності від їхньої локалізації (табл. 1).

Таблиця 1.

Вимоги до розмірів клаптів різних частин верхньої кінцівки відповідно до анатомічних регіонів

Регіон	Локалізація	Розміри клаптів (см)
А	1 палець до 1 ПФС	9 х 8
Б	Тенар	13 х 12
В	Долонна поверхня кисті	12 х 10
Г	Поверхні пальців	7х10
Д	Тильна поверхня кисті	12 х 10
Е	Обидві поверхні кисті і пальців	20 х 20

Формування клаптів, що наведені в таблиці 4. можливо у будь-якому місці на передній черевній стінці оскільки співвідношення довжини до ширини є сприятливим. Проте кровопостачання може бути збільшено при включенні до клаптя осьових судин такі як І та ІІ зони черевної стінки з поверхневою нижньочеревною судинною системою.

Формування клаптів з передньої черевної стінки

Розріз шкіри та підшкірної клітковини здійснюється після маркування дефекту до м’язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки. Жирова клітковина в донорській ділянці не залишається для запобігання можливості її інфікування та гнійного запалення. Клапоть піднімається до своєї основи. За допомогою ножиць видаляється «зайва» жирова клітковина до візуалізації субдермального судинного сплетіння тільки на площі фіксації клаптя до

ранового дефекту реципієнтної зони. Краї донорської рани частково мобілізуються і, при неможливості їхнього зшивання між собою, фіксуються окремими швами до апоневрозу. Залишкова рана закривається вільними трансплантатами.

Сегмент кінцівки підводиться рановим дефектом до клаптя і краї зшиваються між собою. Кінцівка фіксується у необхідному положенні.

Другий етап втручання здійснюється через 3 – 4 тижні. Живляча ніжка відсікається від материнської основи та виконується моделювання клаптя на місці. Донорська рана також ушивається.

Розташування сегмента верхньої кінцівки в залежності від локалізації ураження

Для долонних дефектів кисті рука розташовується у положенні супінації до черевної стінки з відведенням 1 пальця за допомогою шпиць Киршнера.

При тильних дефектах кисть розміщується у фізіологічному положенні також з відведенням 1 пальця.

При двосторонніх ураженнях кисті та пальців потрібна велика площа клаптя до 20 х 20 см. Цей клапоть формується з нижньою основою та включає одну чи дві поверхневих нижніх надчеревних судин.

Для закриття дефектів долонної поверхні передпліччя потрібен шкірний клапоть з верхньою основою. При цьому рука фіксується у максимальному положенні супінації. Розміри клаптя залежатимуть від дефекту. Через свою широку основу включення осьових судин у склад клаптя не обов’язкове.

Шкіра для тильної поверхні передпліччя може бути використана у будь-якому відділі черевної стінки і клапоть формується на широкій нижній основі.

Необхідно враховувати, що точне співставлення клаптя з рановою поверхнею усуває негативний вплив напруги, перегинання або кручення клаптя і зменшує можливість ішемічних розладів.

Клінічний приклад. Хворий К., 48 років., отримав важку загальну високовольтну травму, опіки III ступеня правої верхньої кінцівки 2% ПТ. Поступив у клініку через 2 тижні після травми з іншого лікувального закладу.

Здійснені некректомії по типу нетипової ампутації кисті на рівні п’ясткових кісток.

Через 3 доби після зменшення набряку здійснено пластику кукси кисті шкірно-жировим клаптем з передньої черевної стінки правої здухвинної ділянки III зони з включенням в нього судин системи поверхневої нижньої надчеревної артерії. Розміри клаптя склали 10х12 см. Донорська рана ушити первинно після мобілізації країв. Другий етап по відсіченню живильної ніжки та асткову корекцію клаптя здійснили через 4 тижні. Приживлення клаптя повне (рис. 28).

А

Б

В

Г

Рис. 28. (А) субтотальний некроз кисті після електроураження; (Б) некректомія по типу нетипової ампутації; (В) пластика кукси кисті клаптем з передньої черевної стінки здухвинної ділянки III зони з включенням в нього судин системи поверхневої нижньої надчеревної артерії.; (Г) результат після операції.

Клінічний приклад. Дитина В, 1,5 років, отримала низьковольтне електричне ураження тильної поверхні основної та променевої поверхні середньої фаланг 3 пальця правої кисті. На 2 добу після висічення некрозу рановий дефект закрито клаптем з передньої черевної стінки. Після приживлення клаптя на 21 добу здійснено відсічення тимчасової живлячої ніжки. Таким чином. вдалося закрити дефект без використання тканин пальців та кисті і їх вторинного пошкодження після забору місцевих клаптів (рис. 29).

А

Б

В

Рис. 29. (А) ураження пальця низьковольтним електричним струмом; (Б) пластика дефекту 3 пальця клаптем передньої черевної стінки на тимчасовій живлячій ніжці; (В) після відсічення живлячої ніжки клаптя.

2.6.3. Хірургічне лікування дефектів проксимальних відділів передпліччя та ліктьового суглоба

Незалежно від етіологічних чинників рани ділянки ліктьового суглоба є інвалідизуючими факторами, які впливають як на працездатність, так і на якість життя.

Реконструктивні і відновні втручання при ураженні ліктьового суглоба та передпліччя можуть бути різними в залежності від кожної анатомічної ділянки. Рани передпліччя можуть бути закриті вільними трансплантатами. Однак великі ранові поверхні з оголенням судинних та нервових утворень, сухожиль чи кісток потребують швидкого закриття повноцінними тканинами, щоб запобігти тугорухомості та контрактурам. Оскільки при великих опіках місцеві тканини залучаються до зони пошкодження або можуть бути зовсім відсутніми застосовуються інші варіанти пластики.

Відновлення тканин ділянки ліктьового суглоба та передпліччя відкладається до очищення ран та зменшення ознак запального процесу, однак повинно бути достатньо раннім для забезпечення фізіологічної рухливості.

2.6.3.1. Торакоабдомінальні клапті на тимчасовій судинній ніжці

Торакоабдомінальні клапті на живлячій ніжці вперше описані у 1940-х роках Brown J.B. et al (1945), Cannon B, Trott A.W. (1949) [423].

Широка мережа перфорантів, що мають походження з верхніх та нижніх надчеревних, міжреберних, підреберних та поперекових артерій, поверхневих та глибоких артерій, що огинають клубову кістку забезпечують багато варіантів у конструкції клаптів черевної та грудної стінки. Такі клапті застосовуються для закриття великих дефектів передпліччя, кисті та ліктьового суглоба, коли місцеві, регіональні та вільні клапті використати неможливо [424].

Враховуючи особливості кровопостачання грудної та черевної стінки, шкірно-фасціальні клапті формуються у двох варіантах.

2.6.3.1.1. Торакоабдомінальний клапоть на тимчасовій судинній ніжці з живленням від задніх та середніх міжреберних та поперекових перфорантних судин

Торакоабдомінальний клапоть отримує живлення з задніх та середніх міжреберних та поперекових перфорантних систем. Формування клаптя здійснюється у напрямку від середньої лінії живота до рівня середньої пахвової лінії – основи клаптя (рис. 30). Розміри клаптів можуть складати від 14-16 см до 20-22 см.

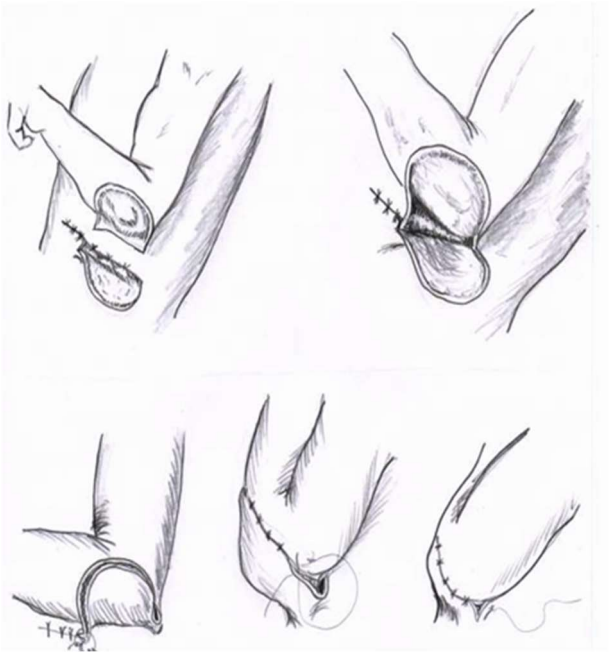


Рис. 30. Схема формування торакоабдомінального клаптя на тимчасовій судинній ніжці з живленням від задніх та середніх міжреберних та поперекових перфорантних судин

Клінічний приклад. Хворий Є., 14 років поступив в клініку з приводу загальної електротравми, ураження високовольтним електричним струмом лівого ліктьового суглоба, передпліччя, кисті, з пошкодженням ліктьового суглоба та ліктьового нерва. Високовольтну елктротравму отримав 3 доби тому. Лікувався в обласному опіковому відділенні. Після передопераційної підготовки постраждалому на 2 добу виконано некректомію з висіченням уражених м’язів передпліччя, кисті, резецйовано ліктьовий відросток лівої ліктьової кістки. Утворився глибокий дефект тканин з оголенням зовнішньо-

задньої поверхні ліктьового суглоба, ліктьової кістки, сухожиль та м'язів долонно-ліктьової поверхні передпліччя та кисті. Висічено некроз на лівій кисті з утворенням рани долонної поверхні 1 пальця та 1 міжпальцевого проміжку.

Через 3 доби після зменшення явищ запалення здійснено повторне видалення залишків некрозу і зроблено перфораційні отвори в епіметафізарних ділянках ліктьової та плечової кісток діаметром 3 мм. На лівій стороні тулуба сформувано шкірно-фасціальний торакоабдоміальний клапоть розмірами 16 см х 22 см. Основа клаптя розташована по середній пахвовій лінії і живлення відбувається з задніх та середніх міжреберних та поперекових перфорантних систем. Донорську рану закрито вільним трансплантатом. Ліву верхню кінцівку підведено до сформованого клаптя і передпліччя та кисть фіксовано швами до непошкоджених ділянок передньої черевної стінки. Клапоть підшитий к краям рани.

На протилежній стороні черевної стінки сформовано шкірно-фасціальний клапоть на верхній основі розміром 8 см х 10 см з живленням від поперекових перфорантних судин. Клаптем здійснено закриття рани лівої кисті. Через 4 тижні здійснено відсічення живлячих ніжок клаптів та їх моделювання (рис. 31).

А

Б

В

Рис. 25. Хворий Є. (А) ураження високовольтним електричним струмом лівого ліктьового суглоба, передпліччя, кисті, з пошкодженням ліктьового суглоба та ліктьового нерва; (Б) пластика дефекту шкірно-фасціальним торакоабдоміальним клаптем з живленням від задніх та середніх міжреберних та поперекових перфорантних систем; (В) після другого етапу пластики (6 тижнів після операції).

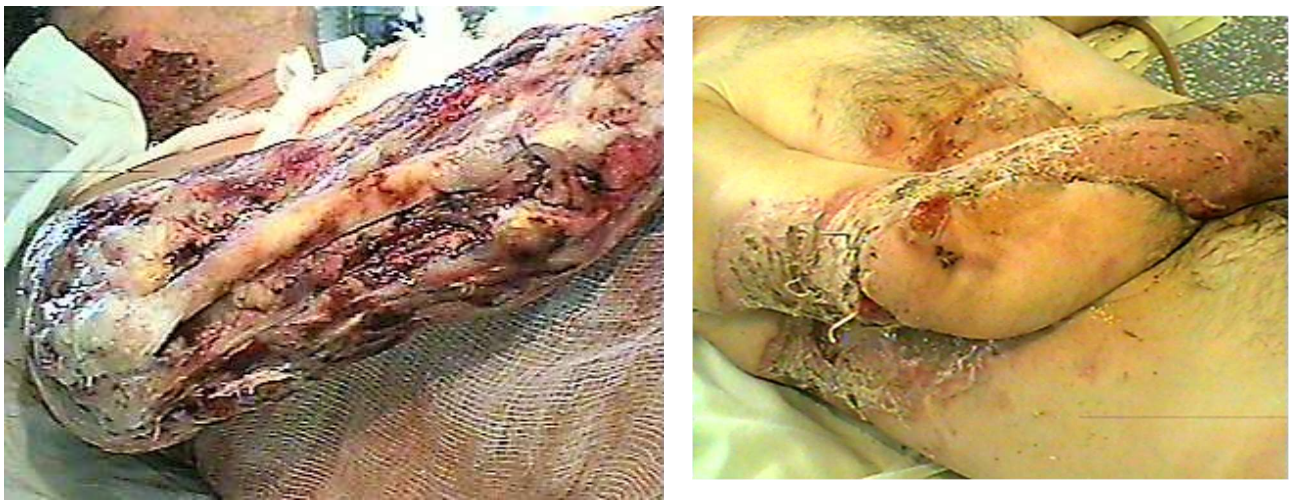
2.6.3.1.2. Торакоабдомінальний клапоть на тимчасовій судинній ніжці з живленням від верхньої та нижньої поверхневих надчеревних артерій

Торакоабдомінальний клапоть отримує живлення від гілок верхньої та нижньої поверхневих надчеревних артерій. Формування клаптя здійснюється у напрямку від середньої пахвової лінії у напрямку середньої лінії передньої черевної стінки зверху і на 4 см донизу вздовж цієї лінії. Нижній край клаптя доходить до середньої ключичної лінії. Таким чином, основа клаптя розташовується у косому напрямку у середньо-нижній його ділянці. Розміри клаптів можуть складати від 16 см до 20-24 см.

Клінічний приклад. Хворий Ч., 43 років, поступив через 20 годин після травми з опіком полум’ям ІІАБ-ІІІ ступеня правої верхньої кінцівки, тулуба, обличчя 10% поверхні тіла, різким порушенням кровообігу у кінцівці за змішаним типом. При об’єктивному дослідженні в ділянці задньо-внутрішньої поверхні правого плеча, ліктьового суглоба, передпліччя, не доходячи 5-6 см

до променево-зап'ясткового суглоба – чорного кольору некротичний струп. Виражений набряк кисті, гра судин відсутня. Кисть синюшно-блідого кольору, пальці у положенні згинання у ПФС та МФС. Через 2 години після надходження проведені некротомії. На наступну добу призведено висічення некротичних тканин на задньо-внутрішній поверхні плеча, задньо-бічній поверхні ліктьового суглоба та циркулярно передпліччя з видаленням ліктьового згинача кисті, поверхневого і частини глибокого згинача пальців, ліктьового рогинача кисті, розсічення глибоких фасціально-м'язових футлярів правого передпліччя, карпального каналу, виділення судинно-нервових пучків. Через 2 доби здійснено видалення залишків некротичних тканин, а також резекцію дистального епіметафізу плечової та проксимального епіметафізу ліктьової та променевої кісток. Плечову кістку та кістки передпліччя фіксували трьома шпицями Ілізарова у положенні згинання 60°

На однойменній поверхні тулуба сформовано шкірно-фасціальний торакоабдомінальний клапоть з живленням від верхньої та нижньої поверхневих надчеревних артерій. Верхній розріз тканин здійснено від задньої пахвової лінії до середньої лінії живота в проекції 6-7 міжреберних проміжків. Задній край клаптя прямував донизу до середньої пахвової лінії і потім – паралельно верхньому краю клаптя до рівня середньої ключичної лінії. Основа клаптя розташована у косому напрямку передньо-нижнього краю. Розміри клаптя склали 16см х 24 см. Після мобілізації клаптя донорську рану закрито вільним трансплантатом. Клапоть укладено на місце і фіксовано рідкими швами. Здійснено відстрочку клаптя. Через 10 діб проведено наступне втручання. Праву руку підведено до клаптя і фіксовано до передньої черевної стінки окремим швами-тримальками і клапоть фіксовано до країв рани. Після приживлення клаптя через 4 тижні здійснено наступний етап по відсіченню живлячої ніжки і моделювання клаптя (рис. 32).



А Б

Рис. 32. Хворий Ч. (А) опік полум'ям ІІАБ-ІІІ ступеня, тулуба, обличчя правої верхньої кінцівки 10% поверхні тіла, різким порушенням кровообігу у кінцівці за змішаним типом, пошкодженням променевого нерва. Етапи видалення некрозу правого передпліччя та ліктьового суглоба. Сформовано відстрочений торакоабдоміальний клапоть; (Б) пластика дефекту шкірно-фасціальним торакоабдоміальним клаптем з живленням від верхньої та нижньої поверхневих надчеревних артерій.

2.6.3.1.3. Бічний клапоть грудної клітки на основі перфорантих судин міжреберних артерій

Вперше перфорантні клапті міжреберних артерій були описані Kerrigan C.L.,Daniel R.K. у 1972 році [425].

У подальших роботах були описані анатомічні особливості перфорантних судин, що відгалужуються від міжреберних артерій [426-428].

Міжреберні перфорантні клапті застосовуються для пластики молочної залози, пахвової ямки, ліктьового суглоба та як вільні.

Розмітка клаптя здійснюється на бічній поверхні грудної клітки у проекції 5-8 міжреберних проміжків від лопаткової лінії до зовнішнього краю великого грудного м'яза – основи клаптя. Розсікається шкіра разом з глибокою фасцією двома паралельними розрізами над 5 та 9 ребрами. Розрізи на рівні

лопаткової лінії з'єднуються і починається підняття клаптя у підфасціальному просторі зберігаючи судинні зв'язки між перфорасомами. Донорська ділянка частково ушивається, а частина, що залишилася, закривається вільним трансплантатом. Кінцівка підводиться рановою поверхнею до клаптя який підшивається до країв і фіксується пов'язками.

Клінічний приклад. Хворий П., 48 років отримав високовольтну травму електричним струмом обох верхніх кінцівок 10% ПТ. Поступив з іншого лікувального закладу через 7 діб. У зв'язку з декомпенсацією кровообігу у правій верхній кінцівці здійснена атипова ампутація на рівні верхньої третини правого передпліччя. По зовнішній та задній поверхні лівого ліктьового суглоба та нижньої третини плеча відмічається місце вхіду електричної дуги у вигляді дефекту м'яких тканин 10 см х 16 см. Відмічається крайове запалення. Дно рани представлено капсулою ліктьового суглоба та окістям плечової кістки, фрагментами пошкоджених сухожиль. Все це покрито гніно-фібринозним нальотом. Здійснена хірургічна обробка рани з видаленням гнійно-некротичних частин.

На бічній поверхні грудної клітки зліва здійснено формування шкірно-фасціального клаптя на рівні 5-8 міжреберних проміжків розмірами 12 см х 18 см з включенням перфорантних судин міжреберних артерій. Донорська ділянка закрита вільними трансплантатами. Клапоть підшитий до рани і кінцівка фіксована пов'язками. Приживлення клаптя повне. Через 4 тижні здійснено другий етап – відсічення живлячої ніжки і моделювання клаптя на місці (рис. 33).

А Б

Рис. 33. Хворий П. (А) гнійно-некротичний дефект м’яких тканин 10 см х 16 см; (Б) пластика дефекту бічним клаптем грудної клітки на основі перфорантих судин міжреберних артерій.

Бічний клапоть грудної клітки на основі перфорантих судин міжреберних артерій має добру васкуляризацію, що обумовлено постійними перфорантними судинами. Клапоть підходить за текстуральними властивостями для реконструкції великих дефектів ліктьового суглоба, передпліччя та плеча [429].

2.6.4. Хірургічне лікування дефектів плеча та плечового суглоба.

В структурі термічної травми ураження ділянки плечового суглоба виникають у 35-46% постраждалих. Великі дефекти м’яких тканин, тривале запалення можуть призвести до порушень цілісності капсули з витіканням синовіальної рідини, пошкоджень ротаторної манжети плеча тощо. Для запобігання таких ускладнень дефект необхідно закривати повноцінними тканинами у ранні строки після травми. Пластика таких дефектів при дефіциті місцевих тканин у сполученні з пошкодженнями суглоба та кісток що його утворюють, являє дуже складну проблему і використовується увесь арсенал засобів для її вирішення.

2.6.4.1. Клапті задньої поверхні грудної клітки

2.6.4.1.1. Шкірно-фасціальний білялопатковий клапоть

Анатомічне обгрунтування та клінічне застосування клаптів, що формуються навколо лопатки вперше описали Combelles R. Et al (1975) [430,

431]. У подальшому Gilbert A. M., Teot, L. У 1982 році запропонували вільні білялопаткові клапті [432].

Білялопатковий клапоть розташовується над лопаткою і може використовуватись в різних варіантах в залежності від судин які включаються у певний його вид. параскапулярний клапоть заснований на артерії, що огинає лопатку, яка є гілкою лопаткової артерії. Пройшовши крізь трикутний отвір артерія, що огинає лопатку розподіляється на поперечну та спадну шкірні гілки (рис. 34).

Рис. 34. Маркування білялопаткового клаптя

При заборі клаптя хворий лежить на протилежному боці з відведеною рукою. Розмічається трикутний отвір – місце виходу живлячої ніжки і точка ротації клаптя. В залежності від розмірів дефекту і методу ймовірного переміщення розмічуються контури клаптя.

Розріз шкіри та глибокої фасції здійснюється по попереднім розміткам. Дисекція клаптя здійснюється підфасціально з ретельною коагуляцією м’язових гілок від периферії у напрямку до трикутного отвору. Після формування клапоть розміщується на рановий дефект і фіксується швами. Донорська рана закривається вільним трансплантатом.

Клінічний приклад. Хвора З., 48 років поступила через 2 тижні з іншого лікувального закладу з термомеханічною травмою плечового поясу справа.

Виявлено великий дефект м'яких тканин в ділянках лівого надпліччя, плечового суглобу та плеча площею 3% ПТ. Рана по периферії покрита в'ялими грануляціями. На дні рани спостерігаються некроз ості лопатки, капсули плечового суглоба, ділянки некрозу над- та підосних м'язів та ділянки некрозу трапецевидного м'язу. На третій тиждень після травми здійснено видалення гнійно-некротичних тканин. по нижньому краю дефекту розсічена шкіра та власна фасція. Вертикальний розріз продовжений донизу і латерально. Клапоть відсепаровано до трикутного отвору де виходить артерія, що огинає лопатку. Навколо цієї точки ротації клапоть переміщено шляхом бічного ковзання і ротації під кутом 35^0 на рановий дефект і фіксовано до його країв. Розміри клаптя склали 10 см х 19 см. Руку фіксовано у положенні відведення під кутом 40^0. У післяопераційному періоді клапоть первинно прижив.

Через 4 тижні хвора поступила в клініку з хронічними виразками рубців, пошкодженням ротаторної манжети плеча, виразним больовим синдромом при рухах у суглобі. Здійснено висічення виразкових рубців, пластику даху плечового суглоба шкірно-м'язовим клаптем з НМС (найширшого м'яза спини).

Для покращення функції плечового суглоба здійснено його артродез за допомогою внутрішніх гвинтів та серкляжу, а також АЗФ (апарат зовнішньої фіксації) власної конструкції для компресії сегменту «плече-лопатка».

Післяопераційний період проходив без ускладнень. Через 4 тижні знятий АЗФ. Поступово рухи в кінцівці частково відновились завдяки включення м'язів плечового поясу (рис. 35).

А

Б

В

Г

Рис. 35. (А) Хвора З., 48 років, термомеханічна травма. Великий гнійно-некротичний дефект надпліччя, плечового суглобу та плеча з некрозом ості лопатки, капсули плечового суглоба, над- та підосних м’язів та трапецевидного м’язу; (Б) пластика дефекту лопатковим клаптем (4 тижні після пластики); (В) через 4 місяці після травми. Пошкодження ротаторної манжети, хронічні виразки рубців; (Г) пластика ділянки плечового суглоба шкірно-м’язовим клаптем НМС.

Виявлено, що білялопатковий клапоть є простим та надіним при пластиці складних дефектів навколо плечового суглоба. Можливість формування такого клаптя має вважатись ідеальним, оскільки він дає вигляд ідентичності тканин, не приносячи в жертву жодного м'яза і зменшуючи негативний вплив його відсутності.

Особливості клаптя у нашому випадку полягають у тому, що у клапоть були включені тканини, які розташовані нижче ості лопатки і включали як горизонтальну так і вертикальну судинні гілки артерії, що огинає лопатку. Для зменшення натягу живлячої ніжки ділянка шкіри над судинами не пересікалась. Такі прийоми дозволили сформувати клапоть великих розмірів і зберегти його життєздатність.

Переваги цього клаптя полягають у тому, що судинна ніжка постійна, має великий діаметр, що сприяє гарній перфузії тканин, а також виключається можливість порушень з боку опорно-рухового апарату.

2.6.4.1.2. Шкірно-м'язовий клапоть з включенням найширшого м'яза спини.

Вперше клапоть з включенням найширшого м'яза спини (НМС) був використаний Tanzini у 1906 році при пластиці дефекту грудної клітки після мастектомії (цит. за Quillen C.G. et al. (1978) [433]. Пізніше у 1970-90 роках використання цього клаптя було популяризовано для пластики дефектів в ділянках голови, шиї, верхніх кінцівок та як вільний клапоть при будь-яких локалізаціях ран [434-435].

НМС починається від нижніх шести грудних хребців, грудопоперекової фасції та гребня клубової кістки і зверху кріпиться до малого горбка плечової кістки. Домінантною судиною, що живить клапоть є грудоспинна артерія (ГСА), що походить від артерії, що огинає лопатку. У задньо-нижніх відділах перфузію м'яза здійснюють перфорантні гілки поперекових артерій. Великі розміри клаптя до 25 см х 35 см дозволяють здійснювати закриття великих дефектів плечового поясу, плеча та ліктьового суглоба [436] (рис. 36).

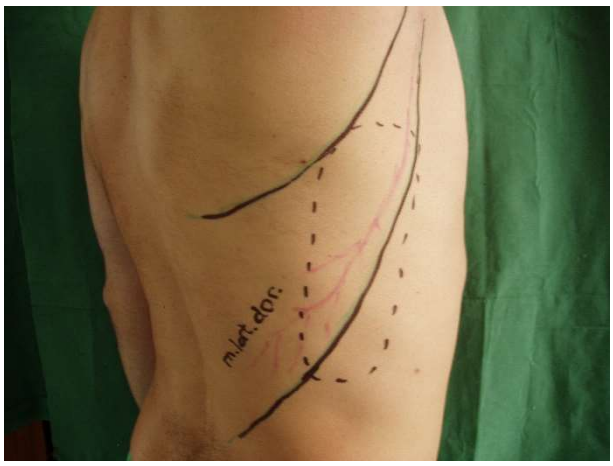


Рис. 36. Маркування шкірно-м’язового клаптя з включеннямНМС на грудоспинній ортерії.

Забір клаптя здійснюється у лежачому положенні на протилежному боці. Вісь клаптя проходить від заднього кута пахвової ямки до середньої точки гребня клубової кістки. Після маркування клапя на бічній поверхні грудної клітки розсікається шкіра та глибока фасція. Розріз починається від заднього кута пахвової ямки і продовжується вздовж зовнішнього краю НМС. Відводячи м’яз разом з покривними тканинами, ідентифікується грудоспинна артерія, яка знаходиться на внутрішній стороні м’яза. Виділяється грудоспинна артерія до місця її початку від артерії, що огинає лопатку. Біля відгалуження судини лігується артерія переднього зубчастого м’яза. У подальшому розріз шкіри, фасції та НМС здійснюється на одному рівні по наміченим контурам клаптя. Шкіра піднімається разом з м’язом, виділяючи його від нижче розташованих фасцій та ромбовидного м’яза.

Після формування шкірно-м’язового клаптя з НМС, від основи її живлячої ніжки розсікаються тканини у напрямку до дефекту та створюється канал для судинної ніжки клаптя. При переміщенні клаптя на дефект в ділянки плечового суглоба чи плеча шкірно-м’язовий шар у основи ніжки можна не пересікати для запобігання її натягу чи перекручування. Клапоть переміщується на дефект і фіксується швами донорська рана завширшки до 10 см ушивається первинно. Великий рановий дефект закривається вільними трансплантатами.

Для збільшення площі закриття дефекту у клапоть разом з НМС включається передній зубчастий м'яз на своїй власні живлячій судині. Таким чином формується складний комплекс на єдиній грудоспинній артерії [437-438].

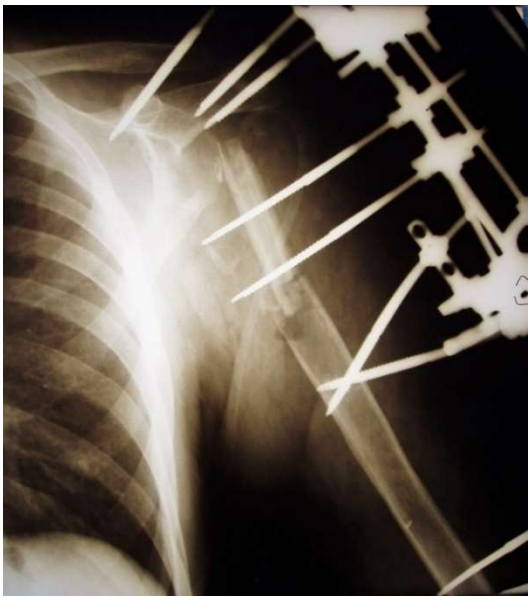
Клінічний приклад. Хворий К., 17 років. Поступив в клініку з іншого лікувального закладу із скаргами на неможливість виконувати рухи у лівому плечовому суглобі. Травму – неповний відрив руки – отримав 6 місяців тому при падінні з мотоцикла. При об'єктивному дослідженні відмічається деформація контурів лівого плечового суглоба, плеча. Покривні тканини рубцево змінені, на окремих ділянках присутні виразки та нориці з серозно-гнійними виділеннями. Активні рухи у лівому плечовому суглобі відсутні. Для покращення функції плечового суглоба вирішено здійснити видалення змінених тканин ураженої ділянки, пластику дефекту шкірно-м'язовим клаптем з НМС та артродезування плечового суглоба.

При хірургічному втручанні здійснено видалення тканин ділянки лівого плечового суглоба та проксимального відділу плеча. При ревізії суглоба виявлен відсутність голівки плечової кістки, кісткові фрагменти з гнійними вогнищами розташованими у щільній рубцевій тканині, дистальна частина плечової кістки має вигляд бурульки. Здійснено висічення фіброзно-некротичних ділянок, видалено кісткові секвестри плечової кістки, видалена суглобова сумка, зв'язки плечового суглоба та суглобовий хрящ, а також проведено резекцію дистальної частини плечової кістки. Таким чином утворився кістковий дефект проксимальної частини плечової кістки довжиною 8см. Для закриття дефекту, що утворився сформовано шкірно-м'язовий клапоть з НМС розміром 15 см х 25 см, який підведено знизу до дефекту. Для заміщення кісткового дефекту взято кістковий трансплантат із середньої третини малої гомілкової кістки лівої гомілки довжиною 10 см. Трансплантат укладений в ділянку кісткового дефекту. Для фіксації плеча і кісткового фрагменту накладено АЗФ. Крізь трансплантат та середню третину плечової кістки проведено по 2 стрижні. Також 3 стрижні проведено крізь

акроміальний відросток та ость лопатки. Всі стрижні фіксовані між собою за допомогою півкілець та з'єднувальних стрижнів у положенні відведення плеча під кутом 30^0. Шкірно-м'язовий клапоть з НМС підшитий до країв рани. Післяопераційний період проходив без ускладнень. Клапоть прижив, трансплантат добре зафіксував плече до лопатки. АЗФ знято через 2,5 місяці і хворого направлено на реабілітацію (рис. 37).

А

Б



В

Г

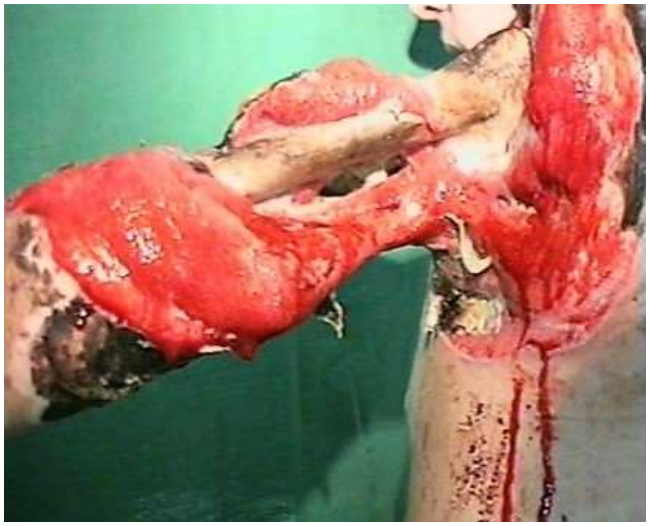
Рис. 37 (А, Б) Хворий К., 17 років, деформація контурів лівого плечового суглоба, плеча. Активні рухи у лівому плечовому суглобі відсутні; (В) пластика дефекту шкірно-м'язовим клаптем НМС, накладання АЗФ; (Г) кісткова пластика проксимального відділу плечової кістки, АЗФ.

Клінічний приклад. Хворий Т., 18 років, учень. Поступив у клініку по переводу з іншого лікувального закладу через 27 діб з діагнозом: загальна високовольтна електротравма, опік електричним струмом IIАБ - III ступеня лівого надпліччя, плечового суглоба, плеча, гнійно - некротичний дефект області лівого плечового суглоба, плеча, пошкодження променевого нерва лівої верхньої кінцівки, ампутаційна кукса правого плеча у верхній третині.

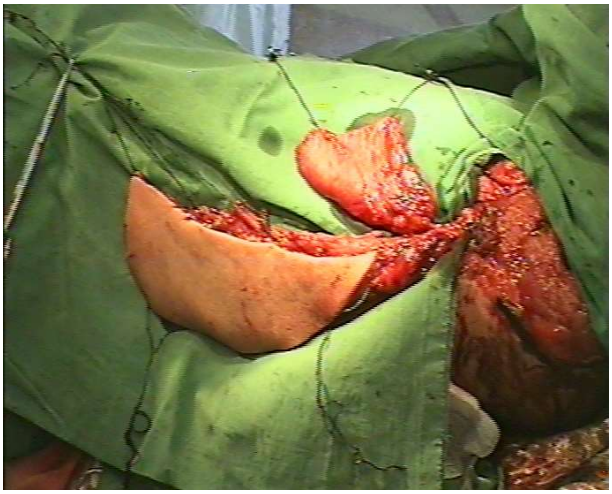
Об'єктивно в області лівого плечового суглоба, верхньої та середньої третини лівого плеча визначається дефект покривних тканин, дельтоподібного м'язу на ¾ об’єму окружності, верхньої та середньої третин триголового та двоголового м'язів плеча. На плечовій кістці у проксимальній третині відсутні м’які тканини, ця ділянка має сіро-коричневий колір. На передній поверхні плеча є шкірно-м'язовий місток в якому проходить судинно-нервовий пучок. Активні рухи в плечовому і ліктьовому суглобах відсутні. Відзначається «висяча кисть» з відсутністю розгинання у променево-зап’ястковому суглобі суглобах кисті і пальців; в зазначених суглобах можливі згинання у невеликому об’ємі. Втрата чутливості на тилі передпліччя, кисті, 4 і 5 пальцях. Кровообіг в дистальних відділах кінцівки збережено. На торці кукси верхньої третини правого плеча є некроз м'язів; в рану підлягає коричневого кольору кукса плечової кістки 5 см завдовжки з ділянками грануляції. Після передопераційної підготовки здійснена остеонекректомія дистального відділу акроміального відростка лівої лопатки, фрезерування кістково - мозкового каналу лівої плечової кістки в проксимальній третини, пластика дефекту плечового суглоба і плеча складним шкірно-м’язовим клаптем з НМС розміром 18 см х 32 см та клаптем переднього зубчастого м’яза розміром 8 см х 16 см на одній живильній ніжці.

У зв'язку з загрозою можливого кровотечі з кукси правої плечової артерії, зроблена перев'язка правої підключичної артерії і вени та нетипову реампутацію правого плеча по типу некректомії. В післяопераційному періоді пересаджені клапті частково прижили. Однак, через 9 діб після хірургічного втручання при струсі хворого під час транспортування відбувся вивих голівки

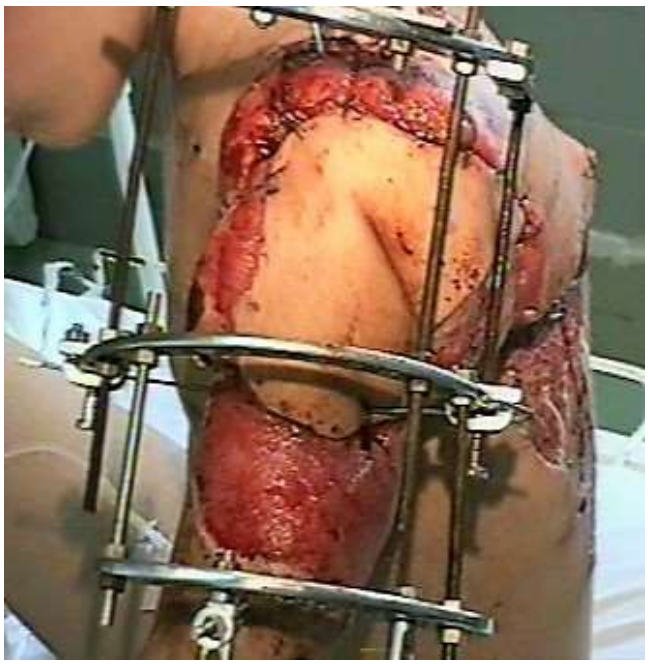
лівої плечової кістки. Виникла загроза пошкодження судинно-нервового пучка. Для збереження кінцівки здійснено хірургічне втручання. Під час ревізії виявлений повний вивих лівого плеча, голівка і проксимальна ділянка плечової кістки довжиною близько 8 см некротизовані. Проведена резекція некротизованої частини проксимальної третини плечової кістки, видалені нежиттєздатні ділянки суглобової западини лопатки та частина акроміального відростка. Дистальний фрагмент плечової кістки занурений у суглобову западину лопатки. Здійснено фіксація сегмента «лопатка-плече» спице - стрижневим АЗФ. Для цього проведено 3 стрижні крізь ость та акроміальний відросток лопатки які з'єднано півкільцем, а також у середній та дистальній третинах плеча проведено по 2 стрижні які з'єднано півкільцями. Півкільця лопатки та плеча жорстко з'єднано між собою у відведенні плеча під кутом 25°. За рахунок анатомічного укорочення плеча, раніше пересадженими клаптями вдалося повністю закрити дефект м'яких тканин. Післяопераційний період протікав гладко. Проводилась інфузійно-трансфузійна, антибактеріальна, протизапальна, симптоматична терапія. Через 3 та 7 діб остаточі рани закрито вільними трансплантатами. Після приживлення клаптів і трансплантатів хворий виписаний за місцем проживання. Повторно поступив через 2 місяці. Рентгенологічно і клінічно відзначалася консолідація лівого плеча і лопатки. Проведений демонтаж апарату зовнішньої фіксації. Пацієнт в задовільному стані направлений для проведення медико - соціальної реабілітації (рис.38).



А



Б



В

Г

Рис. 38. Хворий Т. (А) загальна високовольтна електротравма, опік електричним струмом ІІАБ - ІІІ ступеня лівого надпліччя, плечового суглоба, плеча, гнійно - некротичний дефект області лівого плечового суглоба, плеча; (Б) сформований шкірно-м’язовий клапоть з НМС та м’язовий з переднього зубчастого м’яза на одній судинній ніжці; (В) резекція некротизованої частини проксимальної третини плечової кістки, видалені нежиттєздатні ділянки суглобової западини лопатки та частина акроміального відростка. Фіксація сегмента «лопатка-плече» спице - стрижневим АЗФ; (Г) через 1 місяць після лікування.

Перфорантні клапті грудоспинної артерії

2.6.4.1.3. Бічний шкірно-фасціальний клапоть грудної клітки

Бічний шкірно-фасціальний клапоть грудної клітки (БКГК) на бічній артерії грудної клітки (БАГК) вперше описав Coninck et al. у 1976 році (цит. за Prasad N.N. et al. [438].

БКГК безпечно формується на бічній поверхні грудної клітки через його гарну васкуляризацію. Анатомічна територія БАГК була представлена в роботах Manchot та Salmon [цит. за Wei F.Ch., Mardini S. [436], а динамічний аспект судинної ділянки визначив Nakajima H. et al. [389]. З робіт дослідників відомо, що завдяки ГСА, яка розташована позаду БАГК та гілок грудо-

акроміальної артерії (ГАА) попереду, у бічному регіоні грудної клітки дуже багата васкуляризація і існує можливість формування клаптів на різних прилеглих судинах.

БКГК розташований між краями великого грудного м'язу (ВГМ) та НМС. БАГК відгалужується безпосередньо від пахвової артерії і після подачі м'язових гілок до грудного та переднього зубчастого м'язів, виходить на бічну грудну фасцію, що покриває передній зубчастий м'яз та зовнішній косий м'яз живота. Лежачи поверхнево на цій фасції, артерія віддає 3-4 перфорантних гілки, що живлять шкіру цього регіону (рис. 39).

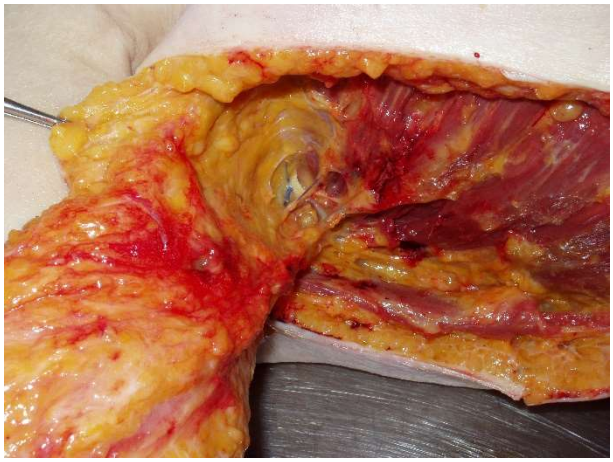


Рис. 39. Формування бічного клаптя грудної клітки.

Маркування клаптя здійснюється в ділянці між ВГМ та НМС. Верхня межа знаходиться на рівні 4 ребра. Довжина клаптя може сягати 25 см у каудальному напрямку. Розріз шкіри та фасції здійснюється по передній, задній та нижній межам. Підняття клаптя виконується доверху під грудною фасцією для збереження надфасціальної судинної сітки. У верхньому відділі клаптя розрізається тільки шкіра і визначається БАГК. Потім підшкірна клітковина і фасція досікається до судинної ніжки. Від судинної ніжки розріз шкіри з клітковиною продовжується у напрямку пахвової ямки і далі до місця дефекту. Формується підшкірний канал для судинної ніжки і клапоть укладається на місце дефекту. Донорська ділянка у більшості випадків закривається вільними трансплантатами.

Клінічний приклад. Той же хворий, що й на рис. Через 2 роки пацієнт поступив з вогнищевим остеомієлітом правої плечової кістки привідною контрактурою правого плеча. здійснено обробка некротичних ділянок плечової кістки, видалені невеликі кісткові секвестри. Здійснено пластику дефекту шкірно-фасціальним клаптем на бічній артерії грудної клітки. Розмір клаптя склав 15 см х 23 см. Приживлення клаптя повне (рис. 40).

А

Б

В

Г

Рис. 40. Хворий Т., 20 років. (А, Б) вогнищевий остеомієліт правої плечової кістки, привідна контрактура правого плеча; (В) на рентгенограмі визначаються явища вогнищевого остеомієліту правої плечової кістки; (Г) санація гнійного вогнища плечової кістки, пластика дефекту шкірно-фасціальним клаптем на бічній артерії грудної клітки.

2.6.5. Аналіз хірургічного лікування хворих з глибокими термічними та травматичними дефектами верхніх кінцівок

Результати хірургічного лікування постраждалих з термічними ураженнями верхніх кінцівок були вивчені і проаналізовані у найближчий та віддалений періоди в строки від 3 місяців до 8 років.

2.6.5.1. Найближчі результати хірургічного лікування

Основними критеріями оцінки найближчих результатів хірургічного лікування хворих були характер та ступінь приживлення клаптів. Оцінку результатів здійснювали відносно можливостей подальшого функціонального лікування й необхідності повторних оперативних втручань (табл. 2).

Таблиця 2.

Узагальнені результати оцінки гоєння ран з глибокими термічними та травматичними дефектами верхніх кінцівок

Кількість пацієнтів	Кількість втручань	Результати							
		первинно		частковий некроз		повний некроз		нагноєння	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
93	121	83	68,6	10	8,5	2	1,6	26	21,3

Із даних дослідження визначено, що ступінь приживлення клаптів відбувається за рахунок раннього видалення некротизованих тканин, що значно зменшує запалення та зберігає васкуляризацію ранового ложа. Слід відмітити, що добре приживлення та меншу кількість ускладнень спостерігали при використанні васкуляризованих клаптів.

Ускладнення, що виникли у післяопераційному періоді розділили на ранні та пізні. До ранніх ускладнень віднесли повний або частковий некрози клаптів, нагноєння післяопераційної рани. Причиною ранніх ускладнень були артеріальна та(чи) венозна недостатність клаптів, місцеві запальні реакції. До пізніх віднесли ускладнення, які виникли у більш пізньому періоді і проявлялись рубцевим блоком сухожиль і нервів, що перешкоджало

відновленню функції суглобів кінцівки, рубцевою трансформацією трансплантатів, лігатурними норицями, нейро-дистрофічними проявами.

Нагноєння клаптів виникало внаслідок неповного видалення некротичних тканин та некрозу тканин, що перебували у парабіотичному стані, а також виникненням місцевих запальних реакцій, наявністю фіброзного шару на дні рани та поганим її кровообігом.

В одному випадку повний некроз клаптів виник у ранній післяопераційний період після першого етапу пластики дефекту кисті і променево-зап'ясткового суглоба паховим клаптем внаслідок тромбозу судин живлячої ніжки та критичного порушення кровообігу.

У другому випадку повний некроз трикутних клаптів виник після пластики дефекту м'яких тканин на ліктьовій поверхні 1 пальця внаслідок низьковольтної електротравми. У даному спостереженні формування трикутників здійснювалось в умовах місцевої запальної реакції і дно рани було представлено слабо васкуляризованими тканинами.

Часткові некрози переміщених клаптів обмежувались ураженням тільки поверхневих шарів дерми, що не потребувало виконання додаткової пластики. В 1 випадку після висічення частини некрозу рану закрили дерматомним трансплантатом (рис. 41).

А

Б

Рис. 41. (А) Хворий Х., частковий некроз дистального відділу пахового клаптя після пластики волярної поверхні нижньої третини передпліччя та кисті; (Б) висічення некрозу фрагменту пахового клаптя та вільна шкірна пластика.

Пізні ускладнення виникли у 14(11,6%) випадках. Вони проявлялись у вигляді

рубцевих блоків сухожиль згиначів (4) разом з втягненням нервових стовбурів у рубцевий процес та розгиначів 2-4 пальців (6). У 4 випадках спостерігалась неврологічна симптоматика у вигляді болю, гіпо чи парастезій, випадіння рухів м’язів. Проведенням консервативної терапії неврологічні прояви вдалось усунути.

При виконанні пластичного закриття долонних (1) та тильних (4) дефектів кисті та пальців клаптями з торакоабдомінальної зони на тимчасовій судинній ніжці трьом хворим віком після 45 років, розвинувся нейродистрфічний синдром. Він відзначався вираженим набряком кисті і пальців особливо їх тильних поверхонь, тривалими больовими явищами, зблідненням чи посинінням шкіри сегменту, тугорухомістю суглобів пальців. Такі явища дуже важко піддавались консервативному лікуванню і спостерігались на протязі декількох років.

Як показує аналіз результатів лікування хворих з глибокими термічними та травматичними дефектами верхніх кінцівок частота розвитку як інфекціоно-гнійних, так і некротичних ускладнень суттєво нижчі у пацієнтів у яких були відсутні або мало виражені первинні місцеві запальні реакції, що пов’язано з раннім видаленням некротичних тканин. Ступінь приживлення клаптів та частота ускладнень залежала від ступеня кровообігу дна ранових дефектів та клаптів, що використовувались.

Зменшення кількості ускладнень пов’язано з більшою стійкістю клаптів з осьовим кровообігом до інфекційного процесу, надійності кровообігу, що забезпечує їх більшу життєздатність.

2.6.5.2. Віддалені результати хірургічного лікування хворих з глибокими термічними та травматичними дефектами верхніх кінцівок

Оцінку віддалених результатів лікування проводили на основі двох критеріїв – адекватність відновлення покривних тканин і відновлення функції сегмента чи кінцівки:

- добрий – адекватні покривні тканини, клапті набували природний колір, відновлювалась чутливість, вони ставали рухливими. Функція кінцівки відновлювалась повністю чи відмічалась втрата функції до 10%;
- задовільний - клапті гіпо- чи гіперпігментовані, рубцево змінені краї, нерівна поверхня, фіксація до рухливих утворень сегмента з обмеженням його рухів, часткове відновлення чутливісті. Втрата функції сегментів кінцівки до 50%;
- незадовільний - більше 50% пересаджених клаптів рубцево змінені, їх краї щільно фіксовані до рухливих глибоких утворень, клапті місцями мають виразкові рани. Порушення функції кінцівки більше ніж на 50%.

Віддалені результати лікування постраждалих з глибокими термічними та травматичними дефектами верхніх кінцівок вивчені у 57(61,3%) хворих (табл. 3), (рис. 42 – 45).

Таблиця 4.

Віддалені результати лікування хворих з глибокими термічними та травматичними дефектами верхніх кінцівок

Кількість пацієнтів	Результати					
	добрий		задовільний		незадовільний	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
57	35	61,4	18	31,6	4	7,0

Рис. 42. Добрий результат лікування через 1 рік після пластики променевої виразки лівого передпліччя тильним міжкістковим клаптем на задній гілці міжкісткової артерії.

Рис. 43. Добрий результат лікування гнійного дефекту променево-зап'ясткового суглоба тильним міжкістковим клаптем на задній гілці міжкісткової артерії.

А Б

Рис. 44 (А) добрий результат через 1 рік після пластики дефекту бічним клаптем плеча; (Б) задовільний результат через 1 рік після пластики паховим клаптем складного дефекту після ураження електричним струмом.

А

Б

Рис. 45. Задовільний результат лікування дефекту променево-зап’ясткового суглоба перфорантним клаптем ліктьової артерії

Таким чином, глибокі дефекти верхніх кінцівок спостерігаються у 24,4% постраждалих з термічною травмою верхніх кінцівок і у 79,6% випадків виникають внаслідок електротравми та ураженням полум’ям. Такі ураження супроводжуються пошкодженням глибоких анатомічних структур, що призводить до порушень кровообігу та інервації в сегментах кінцівок, втрати функції та інвалідизації постраждалих. Поліморфізм та різномаїття пошкоджень потребують диференційованого хірургічного підходу у кожному конкретному випадку.

Обговорення

Здійснення превентивних, органозберігаючих та первинно-відновних втручань при глибоких термічних та травматичних дефектів верхньої кінцівки включає основні етапи – видалення нежиттєздатних тканин у ранній період, відновлення анатомічних структур і закриття ранового дефекту за допомогою відповідного виду шкірної пластики.

Однак, методи, що прийняті при лікуванні травматичних ушкоджень для відновлення дефектів у постраждалих з термічними ураженнями малопридатні. Це пов'язано з великою площею ураження покривних тканин, пошкодженням судин, вираженими дегенеративно-дистрофічними змінами та багатьма іншими чинниками [439-441].

Беручи до уваги особливості термічних уражень та уражень електричним струмом зокрема, поліфокальність, ураження судин на значному

протязі, важкість стану потерпілих, певні переваги повинні належати регіональним та віддаленим, у тому числі "острівцевим" клаптям. Це пов’язано з тим, що тривалість і травматичність таких оперативних втручань невеликі, а надійність прогнозованого ефекту істотно більша, ніж при мікросудинному пересадженні комплексу тканин [441, 442].

Термін виконання пересадки складних клаптів відіграє важливу роль у запобіганні вторинного некрозу глибоких структур. Більшість авторів [443-445] дотримуються принципу, що відновлення дефекту, який викликаний термічною коагуляцією і супроводжується ішемізацією тканин, повинно виконуватися в ранній термін повношаровими клаптями, що мають переважно осьовий тип кровопостачання. Це дозволяє сподіватися на феномен реваскуляризації, а точніше – відносної гіпероксидації тканин, що знаходяться в стані гострої або підгострої ішемії. Вчасно й успішно проведені хірургічні втручання найчастіше дозволяють уникнути необхідності реконструктивних втручань у подальшому. Таким чином, невільна шкірна пластика, виконана в ранні терміни після опіку, приймає риси реконструктивно-відновної операції.

В залежності від строків надходження хворих та їх загального стану оперативні втручання повинні здійснюватися у ранні строки на 2 – 10 добу. Втручання в умовах запальних реакцій призводять до загрози розвитку інфекційних ускладнень. У таких випадках необхідно здійснювати новий підхід до лікування, а саме – раннього висічення некротизованих тканин, як джерела інфекції, інтоксикації та причини розвитку опікової чи травматичної хвороби в період до формування демаркаційного валу та закриття утворених ран власними тканинами чи біологічними покриттями.

Вибір тактики лікування термічних уражень верхніх кінцівок в гострому періоді визначається частим ушкодженням глибоких анатомо-функціональних структур (сухожильно-м’язові, кістково-суглобні і судинно-нервові утворення), виникненням дегенеративно-дистрофічних змін, що призводить до труднощів їхнього подальшого відновлення.

Закрити дефекти м'яких тканин верхньої кінцівки неможливо за допомогою простих методів, таких як загоєння вторинним натягом або первинним ушиванням і слід застосовувати інші методи. Пересадка шкіри вимагає васкуляризованого ранкового ложа для прийому трансплантата і не підходить для покриття дефектів над сухожилками та кістками з відсутністю паратенону або окістя. Крім того, висока можливість виникнення контрактур, рубцевої трансформації та недостатня чутливість обмежують їх успішне використання як основний спосіб реконструкції. Клаптева пластика місцевими тканинами чи вільна пластика клаптями забезпечує власне кровопостачання, тому часто використовується для закриття складних дефектів з оголенням сухожиль і кісток. Однак, якщо розглядати місцеві чи регіональні клапті або клапті з віддалених анатомічних ділянок, слід враховувати декілька факторів. По-перше, повинно бути обраний найпростіший метод, який забезпечує адекватний обсяг м'яких тканин і певною мірою гарантує максимальне відновлення чи покращення функції разом з найменшою деформацією донорської ділянки. По-друге, при можливості, використовувати тканини близькі по текстурі, кольору та об'єму.

Крім цього необхідно враховувати функціональні і естетичні ділянки верхньої кінцівки, які розділяють руку на окремі регіони, з їх унікальними функціональними та естетичними властивостями.

Висновки

Широке використання в клініці реваскуляризуючих операцій, поєднання їх з традиційними методами шкірно-пластичних втручань, а також ортопедичних методів фіксації дозволяє значно підвищити ефективність лікування і реабілітації постраждалих. Проведення розробленої програми превентивних, первинно-відновних та органозберігаючих оперативних втручань, дозволяє попередити розвиток рубцевої трансформації тканин, що виникає внаслідок глибоких уражень функціонально важливих ділянок, знизити строки лікування та відмовитися від інвалідизуючої ампутації.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-158-165

2.7 Медична реабілітація хворих на перитоніт

Одним із шляхів підвищення ефективності хірургічного лікування захворювань органів черевної порожнини є зменшення частоти ускладнень у найближчому післяопераційному періоді, які знижують ефективність лікування, подовжують терміни стаціонарного лікування. У зв'язку з цим, реабілітаційні заходи, направлені на відновлення порушених вітальних функцій є проблемою не тільки медичною, а й соціальною [227]. Разом з тим, система реабілітаційних заходів у перші години післяопераційного періоду майже не розпрацьована, недостатньо чітко визначені стратегічні завдання реабілітації, пріоритетні напрямки, методики виконання та оцінки їх ефективності, і, особливо, функційні обов'язки медичного персоналу з їх реалізації [228]. Швидкість і повноцінність відновлення здоров'я хворих залежить від компенсаторної перебудови всіх органів і систем, особливо органів дихання і кровообігу. Природно, що ця перебудова не може бути досягнута тільки медикаментозною терапією. Доведено позитивний вплив озонотерапії при розповюдженому перитоніті [229]. Використання різних методів та засобів фізичної реабілітації у максимальному ступені сприяє відновленню функцій життєво важливих систем організму, попереджує виникнення післяопераційних ускладнень, сприяє скорішому видужуванню та відновленню працездатності, відновленню їхньої нормальної життєдіяльності залежить від стану органів і систем до операції і від ефективності фізичної терапії [230] Тому індивідуально підібрана методика медичної реабілітації у післяопераційних хворих є актуальною і своєчасною. В Україні з'являться лікарі фізичної і медичної реабілітації, фізичні та ерготерапевти, які відновлюватимуть функціональні можливості людини. МОЗ України вводить нові посади "лікаря фізичної і медичної реабілітації", "фізичного терапевта", "ерготерапевта", "асистента фізичного терапевта" та "асистента ерготерапевта". Відповідні зміни до наказу від 28 жовтня 2002 року № 385 "Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад, посад молодших спеціалістів з

фармацевтичною освітою, посад професіоналів у галузі охорони здоров'я та посад фахівців у галузі охорони здоров'я у закладах охорони здоров'я" затверджені МОЗ України [231,232]. Однак, функційні обов'язки, завдання та обсяг реабілітаційних заходів, які вони повинні виконувати у ранньому післяопераційному періоді, визначені недостатньо чітко та обґрунтовано. Не окреслено взаємодію цих працівників з лікарями, що курують пацієнта після операції (хірурги, анестезіологи). У 135 пацієнтів, оперованих на порожнистих органах травлення, використано розроблений комплекс реабілітаційних заходів, направлений на профілактику ранніх післяопераційних ускладнень. Контрольну групу склали 23 пацієнти з традиційним веденням раннього післяопераційного періоду. За характером хірургічної патології, обсягом оперативного втручання, супутньою патологією групи біли репрезентативні.

Оцінку ефективності проводили шляхом порівняльного аналізу показників функційного стану органів дихання, серцево-судинної системи, кишечнику у динаміці та частоти виникнення ускладнень. Пріоритетним напрямком реабілітаційних заходів були відновлення функційної спроможності вітальних систем (дихальна, серцево-судинна) та шлунково- кишкового тракту. Реабілітаційні заходи включали як медикаментозну корекцію наявних порушень, профілактику прогнозованих ускладнень, так і немедикаментозний вплив на відновлення функційної активності цих органів і систем. При цьому враховували індивідуальні особливості пацієнта з урахуванням наявності та вираженості доопераційних системних змін в цих органах і системах, що можна визначити як персоналізований підхід до реабілітації у ранньому післяопераційному періоді.

Найбільш вразливою у ранньому післяопераційному періоді є дихальна система. Ендотрахеальний наркоз, який сприяє ураженню слизової оболонки трахеї; залишкова дія міорелаксантів; тривале лежаче положення, що утруднює екскурсію грудної клітки; операційна рана черевної стінки, яка виключає на певний час її участь у дихальному акті– все це призводить до гіповентиляції

легень і сприяє розвитку гіпостатичної пневмонії. Однак, методи що використовуються для відновлення порушених функцій дихальної системи у ранньому післяопераційному періоді розроблені схематично, не носять комплексний характер і часто не забезпечують ефективної профілактики післяопераційної пневмонії. Нами використаний комплекс реабілітаційних заходів, направлений на відновлення функції дихальної системи. Реабілітаційний комплекс розпочинали зразу після виходу пацієнта із наркозу. Необхідною умовою його проведення є адекватне знеболення. Для об'єктивної оцінки болю нами запропонований спосіб, що дозволяє кількісно оцінити больові відчуття пацієнтом [233] і проводити їх медикаментозну корекцію шляхом індивідуальної корекції знеболюючих препаратів. Пасивні, а згодом і активні рухи кінцівками за визначеним напрямком, вправи з цілеспрямованим навантаженням певних груп м'язів давали змогу швидко нівелювати залишкову дію міорелаксантів, відновити тонус м'язів не тільки кінцівок, а й всього тулуба. Для відновлення функції дихальної системи нами використаний комплекс реабілітаційних заходів, який включає раннє відновлення тонусу м'язів тулуба і дихальної екскурсії грудної стінки, відновлення прохідності дихальних шляхів та засобів профілактики ателектазу легень. Критерієм ефективності цих заходів була активна поведінка пацієнта у ліжку до кінця першої доби після операції. Так, всі пацієнти дослідної групи впродовж першої доби самостійно змінювали положення тіла у ліжку, повертались на бік, піднімали випрямлені у колінному суглобі нижні кінцівки. Натомість тільки 30,4% пацієнтів (кожен третій) виконували це самостійно.

Для відновлення прохідності дихальних шляхів використовували поєднання масажу грудної стінки з примусовим кашлем за умови передньо-заднього стиснення грудної стінки. Доказом ефективності цих засобів є відходження мокротиння та відсутність сухих хрипів над трахеєю і головними бронхами. Для запобігання гіповентиляції використовували розроблений пристрій, який змушує пацієнта робити видих під тиском через трубку, занурену у ємність з водою. Періодичне п'ятиразове надування з перервою на

10-15 хвилин давало змогу покращити газообмін, про що свідчило зростання параметрів сатурації, який визначали пульсоксиметром. Персоналізований підхід до проведення цих комплексів полягав у індивідуальному об'єктивному контролю сатурації кисню і корекції частоти і інтенсивності вправ для досягнення оптимальних параметрів функції дихальної системи. У 96,3% пацієнтів дослідної групи до кінця першої доби вдалось досягти сатурації понад 95%, натомість у контрольній групі цей показник спостерігався за даними листка спостереження тільки у 52,17% пацієнтів. З другої доби післяопераційного періоду хворому рекомендували сидяче положення, яке не перешкоджало довенним інфузіям медикаментозних препаратів і сприяло відновленню функції дихальної системи. З третьої доби пацієнти приймали вертикальне положення з дозованою ходьбою, нахилами тулуба та присіданнями. У всіх пацієнтів дослідної групи нам вдалось відновити функцію дихальної системи, запобігти ателектазу легень, розвитку післяопераційної пневмонії. Натомість у трьох пацієнтів контрольної групи (13,04%), яким ці засоби не проводились або виконувались у неповному обсязі, виникли ускладнення збоку органів дихання у вигляді гіпостатичних пневмоній, плевритів, Один із цих пацієнтів помер із –за прогресуючої легенево-серцевої недостатності. Важливе значення у післяопераційному періоді має відновлення функційної активності серцево-судинної системи, особливо після складних операцій та у пацієнтів похилого віку. Основу комплексної реабілітації серцево-судинної системи складає раціональна організація рухового режиму з індивідуальним призначенням необхідних засобів фізичної реабілітації. Лікувальна дія фізичних вправ та інших засобів проявляється у вигляді тонізуючого, нормалізуючого, трофічного та компенсаційного впливу. Помірне індивідуально дозоване фізичне навантаження після хірургічних втручань здійснює нормалізуючий вплив на серцево-судинну систему, покращує обмінні процеси в міокарді. Скорочення м'язів під час фізичних вправ сприяє посиленню кровообігу у венозній системі, а розслаблення м'язів полегшує надходження крові з капілярів у вени. Поліпшення венозної гемодинаміки під час м'язової роботи позитивно впливає

на судинний тонус артерій і серця, що посилює кровообіг, усуває порушення периферичного кровообігу, запобігає розвитку венозного застою, тромбоемболій[234, 235].

Нами використаний комплекс фізичних вправ, який підбирався індивідуально і коригувався об'єктивними критеріями функціональної активності серцево-судинної системи – частота пульсу і його динаміка під час виконання вправ за показами пульсоксиметра; величина та динаміка артеріального тиску; за необхідності – моніторування ЕКГ. У перші години після операції дозволяли активні рухи кінцівками з неповним розмахом у повільному темпі. Через 2-3 години після операції пацієнти повертали тулуб у обидва боки. З другої доби 4 -5 разів на 10 хв. переводили пацієнта у сидяче положення. При задовільному стані пацієнтів піднімали з ліжка на 2-у добу. Означений комплекс виконувався під наглядом інструктора ЛФК (фізичного терапевта), який коригував інтенсивність та тривалість вправ залежно від параметрів активності серцево-судинної системи. Відновлення порушених функцій кишечнику є одним з основних завдань реабілітації пацієнтів після абдомінальних операцій. Під час будь-якої лапаротомії кишечник зазнає механічних, бариатричних, хімічних подразнень , які призводять до втрати ним скоротливої здатності, парезу. Стаз кишкового вмісту на тлі порушень секреторних порушень та збереженої всмоктувальної функції призводить до зміни характеру кишкового вмісту, неконтрольованого розмноження мікроорганізмів, утворення токсичних речовин як наслідок дії мікроорганізмів та неповного розщеплення хімусу. Продукти бродіння призводять до збільшення кількості газу у просвіті кишки, наслідком якого є перерозтягнення стінки, її ішемія, що поглиблює морфофункціональні зміни стінки, втрати нею бар'єрних властивостей. Це сприяє транслокації мікроорганізмів і токсинів із просвіту кишки, розвитку ендотоксикозу. Реабілітація порушених функцій кишечнику починали зразу після операції. Комплекс реабілітаційних заходів включав немедикаментозні та медикаментозні заходи. Для немедикаментозних впливів на відновлення функцій кишечника використовували шлунковий зонд, який зазвичай заводився

під час операції чи інтубаційний зонд, який під час операції назогастрально проводять через просвіт всієї тонкої кишки. Основне завдання реабілітації – зменшити внутрішньопросвітний тиск у порожнистих органах травлення. Досягається це забезпеченням прохідності зонду шляхом періодичного його промивання та активного відсмоктування вмісту шлунку чи кишечнику. Контроль за прохідністю зонду виконується хірургом та лікарем-інтенсивістом, а черговий середній медичний персонал контролює об'єм виділення із зонду, фіксуючи його у листку спостереження. Для пасивного відтоку шлункового та кишкового вмісту ефективними є фізичні вправи – відновлення абдомінального компоненту дихання, яке створює додатковий тиск в черевній порожнині. За адекватного знеболення доцільно активне скорочення м'язів передньої черевної стінки почерговим підніманням випрямленої у колінному суглобі нижньої кінцівки. З другої доби пацієнт під контролем інструктора ЛФК (фізичного терапевта) піднімає до верху обидві нижні кінцівки, поступово збільшуючи час утримання їх у такому стані.

З другої доби за відсутності протипоказів пацієнту рекомендують піднімати верхню половину тулуба, приймаючи сидяче чи напівсидяче положення у ліжку без використання рук, тільки за рахунок скорочення м'язів передньої черевної стінки. Для попередження евентерації пацієнти одягали абдомінальний бандаж, який посилював тонус м'язів черевної стінки та не перешкоджав екскурсії грудної стінки. Критерієм ефективності таких вправ є активний відтік по зонду під час виконання цих вправ. Медикаментозна реабілітація порушених функцій кишечнику полягає у призначенні з другої доби прокінетиків (метапрокламід, церукал), холіноміметиків (церукал), гіперосмолярних розчинів (сорбілакт) та гіпертонічних клізм. Критерієм ефективності такого комплексу є поява перистальтики, відходження газів, а кінцевою метою – самостійні випорожнення кишечнику. Об'єктивний контроль за ефективністю запропонованих засобів реабілітації можливий за використання розробленого нами способу оцінки скоротливої здатності кишечнику шляхом проведення фоноентерографії з кількісною оцінкою параметрів

перистальтичних хвиль [236]. Метод дає можливість об'єктивно виявити появу перистальичних шумів, коли аускультативне їх визначення вкрай суб'єктивне, оцінити динаміку складових перистальтики – періодичності появи, інтенсивності скорочення та протяжності, що дозволяє проводити персоналізовану корекцію реабілітаційних заходів по відновленню скоротливої здатності кишечнику. У дослідній групі застосування запропонованого персоналізованого комплексу реабілітаційних заходів нам у всіх пацієнтів вдалось відновити функціональну активність кишечника. Натомість у контрольній групі, де цей комплекс або не застосовувався, або виконувались тільки окремі його компоненти без об'єктивного контролю, у двох пацієнтів (8,70%) виник стійкий післяопераційний парез кишечнику з розвитком динамічної кишкової непрохідності, що потребувало виконання релапаротомій. Це свідчить, що адекватна обґрунтована реабілітація порушених функцій кишечнику у ранньому післяопераційному періоду дає змогу попередити виникнення ускладнень у вигляді динамічної кишкової непрохідності, покращити результати лікування пацієнтів, скоротити терміни їх стаціонарного лікування.

Таким чином, раннє використання реабілітаційних заходів у післяопераційному періоді, які направлені на відновлення функційної активності дихальної, серцево-судинної систем та кишечнику з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта, що виконуються із залученням мультидисциплінарної команди, дозволив запобігти у пацієнтів дослідної групи ускладнень з боку дихальної, серцево-судинної системи та кишечнику, що сприяло швидкому одужанню пацієнтів. Тривалість стаціонарного лікування пацієнтів дослідної групи склало 8, 2 ± 1,31 доби, контрольної групи - 12,32 ± 2,54 діб. Летальних випадків у пацієнтів дослідної групи не було, у контрольній групі помер один пацієнт (4,35%) від прогресуючої легенево-серцевої недостатності. Отже, розроблений комплекс реабілітації у післяопераційному періоді з персоналізованим підходом та контролем його ефективності дає змогу швидко і ефективно відновити порушену функцію дихальної, серцево-судинної систем, кишечнику запобігти виникненню деяких післяопераційних

ускладнень, що дозволило покращити результати лікування пацієнтів, скоротити терміни їх стаціонарного лікування. Реалізація реабілітаційних заходів у післяопераційному періоді повинна проводитись мультидисциплінарною командою у складі фізичного терапевта, асистента фізичного терапевта, медичної сестри, проте координатором всіх дій повинен бути лікар фізичної та реабілітаційної медицини.

SECTION 3. DISEASES

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-166-172

3.1 Assesment of risk factors for the spread of COVID-19 infection in the world

Among the many and varied challenges of our time, a special place is occupied by the COVID-19 pandemic, which covers all countries of the world and causes an increase in mortality. Given the aggressiveness of the coronavirus and its variability, there is a need for interdisciplinary comprehensive studies of the problem by scientists in various fields to establish a set of factors for the spread of the disease and ways to combat it.

Formulation of the problem.

Countries around the world are significantly differentiated in terms of living standards, employment, health care systems, migratory mobility and turbulence, as well as mental characteristics and hygiene culture. To effectively counter the pandemic and control the spread of it, it is necessary to take into account all these factors, their specifics in the world to take measures to localize and reduce the incidence.

The aim of the study is to analyze the factors of coronary virus infection in the world and propose measures to eliminate them.

The information base of the study consisted of data from world statistics, in particular, the UN Population Division, the UN Statistics Division, the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD-SOPEMI, the International Organization for Migration and others).

Research methods. The formation of a random sample of countries for analysis was carried out taking into account the following characteristics: the type of country by level of economic development, human development index and migration rating.

Using correlation and regression analysis, the interaction and closeness of the relationship between the following pairs of indicators were analyzed: population - the

proportion of patients; human development index (HDI) – recovery rate; number of diseases – migration rating (Table 1).

Table 1.

Initial data for calculating the regression correlation coefficients

Countries	Population, thousand persons (according to stimates on 01.01.2021)	The proportion of patients with coronavirus ,%	Human Development Index, 2019 (additional 2020) [237].	Recovery rate,%	Number of diseases, persons 14.04.2021 ([238, 239].	Migration rating 2021 [240].
USA	331 431,527	9,5	0,926	94,6	31420331	3,03
Switzerland	8670,535	7,0	0,955	90,6	3678944	4,55
Japan	127390,000	0,38	0,919	93,3	482867	-0,75
Israel	8713,559	9,6	0,919	98,6	834247	2,05
Italy	60 218, 431	6,1	0,892	81,5	3678944	3,21
Kazakhstan	18 777,139	1,4	0,825	88,3	255028	0,39
Russia	143786,842	3,2	0,824	91,7	4589540	1,70
Turkey	83 835,750	4,2	0,820	89,0	3 487050	-1,55
Ukraine	43 579,234	4,0	0,779	77,0	1755888	- 0,26
China	1 424 548,267	0,006	0,761	94,6	90305	-0,43
Mexico	133 870,027	0,25	0,779	79,5	2250458	-1,46

Uzbekistan	33 235,825	1,7	0,720	97,6	83802	-1,86
Mongolia	3178,904	0,34	0,737	54,8	10820	-0,78
Vietnam	98 360,145	0,003	0,704	91,6	2631	-0,23
India	1 487 197,754	0,84	0,645	92,7	12589067	-0,80
Myanmar	54 808,276	0,26	0,563	92,5	142511	-1,38
Ethiopia	112 759,070	0,19	0,485	75,3	215189	-0,20

Results of the research.

The conducted correlation-regression analysis of the selected indicators gives grounds to draw the following conclusions. The highest density of the relationship between the human development index and the share of recovery in the total number of patients with coronavirus: 0.6797, ie 67.9% of cases of recovery from patients due to HDI. The relationship between the number of patients and the population is 0.2589, between the number of patients and the migration rating of countries - 0.1390.

Student's ***t***-test obtained as a result of regression analysis, give reason to draw the following conclusions. The number of diseases in the studied countries is a function of such factors as HDI and the proportion of people who recovered from the disease – ***t***-statistics (-0.3784) and (-0.2111), respectively. This means that the main mobilization capabilities of countries in the fight against coronavirus are due to such social determinants as the availability of quality health care, the health care system and the mobility and effectiveness of health management.

The international community has intensified efforts to develop antiviral vaccines and vaccinate the population against coronavirus. Among the most common vaccines against coronavirus are: Oxford / AstraZeneca (more than 109 countries), Pfizer /

BioNTech (73 countries), Moderna (34), SinovacBiotech (28), Sinopharm / Beijing (23), SputnikV (21 countries), Sinovac (17).

Among the countries in the study sample, 58.3% of Israelis and 40% of US residents were fully vaccinated (2 doses). A significant proportion of vaccinated residents of Italy (18.61%), Switzerland (15.23%), Turkey (14.61%). In countries such as Myanmar, Uzbekistan, Ukraine, about 1% of the population is vaccinated, in China - 0.01%, in Japan - 1.1%, in Vietnam - 0.11%).

58.3% of Israelis and 40% of US residents were fully vaccinated (2 doses). A significant proportion of vaccinated residents of Italy (18.61%), Switzerland (15.23%), Turkey (14.61%). In countries such as Myanmar, Uzbekistan, Ukraine, about 1% of the population is vaccinated, respectively, and in China - 0.01%, 1.1 - Japan - 1.1%, in Vietnam - 0.11%).

Factors of counteraction to the virus such as mental peculiarities – the ability of the population to strictly adhere to the requirements of preventing the spread of the virus, self-isolation, high sanitary and hygienic culture – proved to be quite effective. The population of China - the country of origin of the coronavirus - was 90 thousand (0.006%) to 1.5 billion in Japan, the proportion of patients was 0.38% of the total population.

The pragmatic use of Confucian moral and ethical principles, norms and rules played an important role in counteracting the coronavirus pandemic in East Asian countries. It is obvious that the organization of social life on such principles played a role in the localization of coronavirus diseases, consistent search and development of vaccines and, at the same time, not excessive enthusiasm for vaccination of the population.

An important role in limiting the spread of infection belongs to international migration. The study found that due to the strict policy of governments to restrict migration, the migration rating of India (-0.80), Japan (-0.75), the United States (-0.87), Italy (-0.49), etc. decreased. A similar trend is characteristic of countries with

traditionally low migration ratings. At the same time, there is an increase in the migration rating of China by 7% and Turkey – by almost two thirds.

The risk factors identified by us have a significant impact on the course of many chronic diseases, in particular, pathology of the cardiovascular system. Data on the course of diseases such as arterial hypertension, diabetes mellitus on the background of SARS-CoV-2 infection indicate a more unfavorable course and a more likely risk of complications compared to patients who were not infected. And, given that patients with diabetes belong to the category of higher cardiovascular risk, accordingly, a higher risk of mortality is expected in this category of patients. According to the WHO, the mortality of patients with diabetes mellitus on the background of COVID infection reaches 9%, while in patients with arterial hypertension this figure reaches 8%. Also, it should be noted that traditional therapy can have a direct impact on improving these indicators. Thus, the effect of ACE inhibitors on the greater vulnerability of cells to the action of SARS-CoV-2 is described. In patients with diabetes, blood glucose levels are associated with a reduced immune response and increased mortality as a result. The ADA's recommendations even call for the elimination of biguanides and SGLT2 in patients with severe diabetes and their use of insulin [241].

Also, SARS-CoV-2 infection has its effect on other pathological conditions, which are based on endothelial dysfunction – coronary artery disease and chronic heart failure. The effect of the virus on endothelial cells causes their apoptosis, followed by ischemia and hemostasis disorders. This is confirmed by the results of numerous morphological studies, which reveal focal necrosis of blood vessels of various organs. In the case of chronic heart failure, in addition to endothelial damage, primary myocardial damage, increased pulmonary artery pressure with the development of right ventricular failure and the appointment of antibacterial and antiviral drugs that can cause acute arrhythmias have a major impact.

In addition, it is known to increase the risk of thromboembolic complications in patients with COVID-associated pneumonia. These changes are primarily associated with the development of acute respiratory distress syndrome. Clinical manifestations

can be varied — myocardial infarction, ischemic stroke, venous thromboembolism. If in patients with mild and moderate forms of the disease the risk of thrombotic complications was observed in 2.6% of 229 hospitalized patients, in patients with severe forms this indicator reached 35.3% of 170 hospitalized (Piazza et al., 2020). Therefore, high risk factors for thrombotic complications in individuals with COVID-19 (Spyropoulos, 2020) have been identified:

- age> 65 years;
- concomitant, in particular, cancer;
- previous VTE in the anamnesis;
- thrombophilia;
- sedentary lifestyle;
- increased level of D-dimer (more than twice the upper limit of normal).

Accordingly, it is recommended to conduct early risk stratification in these categories of patients to determine the optimal treatment and prevention tactics. ISTH proposes to determine the duration of thromboprophylaxis after discharge from 14 to 30 days, although the optimal duration remains unclear. Prevention of thromboembolism in patients who do not require hospitalization is currently not recommended. In the presence of complications such as pulmonary embolism and myocardial infarction, treatments recommended for patients without COVID-19 should be used.

Given the global nature of the problem, the significant differences in the social sphere between highly developed countries and other countries, should take into account both the leading experience and national characteristics and capabilities of different health care systems.

The second phase of ongoing health care reform in Ukraine needs to be adjusted to address the challenges and experiences posed by the effects of the COVID-19

pandemic. There are many problems in our country related to epidemiological surveillance, infection control and safety and infection in medical institutions. To increase the capacity of the national health care system, it is necessary to implement a number of organizational, diagnostic (in the early stages) and therapeutic measures. At the level of local self-government, the system of emergency medical care needs to be restored. The low level of provision of specialized vehicles by mobile medical teams deprives patients of the opportunity to treat in an outpatient setting. The low level of income of the population dictates the need to provide free (or affordable) diagnostics and testing for COVID-19. The problem of premature liquidation of infectious diseases departments in municipal medical institutions was extremely noticeable in the conditions of a pandemic. Building a network of infectious diseases hospitals and improving staffing in epidemiologists, hygienists, and laboratory diagnostics specialists will help increase preparedness for existing and new challenges and ensure effective treatment of patients.

SECTION 4. OVERWEIGHT AND OBESITY THE ROLE OF FOOD BEHAVIOUR AND MENTAL FEATURES OF PERSONALITY

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-173-194

4.1 Overweight and obesity: the role of food behaviour and mental features of personality

4.1.1 REVIEW OF LITERATURE

4.1.1.1 Overweight and obesity are a non-infectious modern pandemic

Obesity is a chronic recurrent disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue in the body.

WHO considers obesity to be an epidemic affecting millions of people: according to the 10th International Congress on Obesity (Sydney, September 2019), more than 250 million obese people are registered worldwide. Today, in most Western European countries, obesity (BMI> 30 kg/m^2) affects 10 to 25% of the population, in the United States - 20 to 25%. Overweight (BMI>25 kg/m^2) in industrialized countries, except Japan and China, is about half the population In many countries around the world over the past 10 years, the incidence of obesity has doubled on average. WHO experts estimate that by 2025 the number of obese people in the world will be 300 million. There is an increase in the number of obese children. According to researchers, if obesity grows at the same rate, then by 2230 the entire US population will be overweight. Among the working population of Ukraine, obesity is found in almost 30% of cases, and every fourth inhabitant is overweight [242].

The importance of obesity is determined by the risk of disability in young patients and the reduction in overall life expectancy due to the development of severe comorbidities. Diseases that accompany obesity include type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis and related diseases, sleep apnea, hyperuricemia, gout, reproductive dysfunction, gallstones, osteoarthritis, cancer (in women - cancer of the endometrium, cervix, ovaries, mammary glands, in men - prostate cancer, rectal cancer in both sexes), varicose veins of the lower extremities, hemorrhoids. Concomitant diseases, especially cardiovascular, usually develop in obese patients at a young age. The probability of their development increases with weight gain.

The risk of concomitant diseases is also determined by the peculiarities of adipose tissue deposition. The most unfavorable for health is the abdominal type of obesity, which is combined with a complex of hormonal and metabolic disorders [243].

4.1.1.2. Etiological and pathogenetic structure of obesity

Obesity is a multifactorial, heterogeneous disease.

Factors that determine the development of obesity include:

• genetic;

• demographic (age, gender, ethnicity);

• socio-economic (education, profession, marital status);

• psychological;

• behavioral (nutrition, physical activity, alcohol, smoking, stress).

Determinants among these factors are overeating, excessive consumption of fatty foods in combination with low physical activity in people with a hereditary predisposition to obesity. Obesity is the result of a long-term violation of the energy balance, when the energy intake in the body exceeds its energy expenditure. An important component of the mechanisms of pathogenesis of obesity is the actual adipose tissue, which has endo-, auto- and paracrine functions.

Substances secreted by adipose tissue have a variety of biological effects and can affect the activity of metabolic processes in tissues and various systems of the body both directly and indirectly through the neuroendocrine system, interacting with pituitary hormones, catecholamines, insulin.

Adipose tissue secretes:

• leptin;

• tumor necrosis factor-α (TNF-α);

• interleukin-6;

• free fatty acids (FFA);

• protein that stimulates acetylation;

• plasminogen activator inhibitor-1 (IAP-1);

• transforming growth factor B;

• angiotensinogen.

Adipose tissue also contains important regulators of lipoprotein metabolism: lipoprotein and hormone-sensitive lipase; a protein that carries cholesterol esters.

The function of adipose tissue, in turn, is affected by catecholamines, corticosteroids, insulin. Of great importance in the regulation of energy metabolism is the CNS system: the hypothalamus - adipose tissue, the key link of which is leptin. It is believed that the function of leptin is aimed mainly at conserving energy reserves, ie the adequacy of fat accumulation. Leptin is also considered an integrator of neuroendocrine functions.

Obesity is characterized by hyperleptinemia, which is considered to be a consequence of leptin resistance. It is likely that adipose tissue as an endocrine organ performs adipostatic function, and under conditions of long-term positive energy balance and weight gain develops a state of adipose tissue dysfunction, enhances its secretory function, which leads to metabolic disorders accompanying obesity.

4.1.1.3.Clinical criteria and classification of overweight and obesity

Body weight index (BMI) is used to verify obesity, which is calculated as the ratio of body weight (kg) to height (m^2).

The nature of the distribution of adipose tissue is determined by the ratio of waist circumference/hip circumference (WC/HC).

The value of WC/HC for men> 1.0 and women> 0.85 indicates the abdominal type of obesity.

An indicator of the clinical risk of developing metabolic complications of obesity is also the size of the waist circumference.

Classifications of obesity

Today use the following classifications of obesity:

1. On the etiological principle:

• alimentary-constitutional;

• hypothalamic;

• endocrine;

• iatrogenic.

2. By type of adipose tissue deposition:

• abdominal (android, central);

• gynoid (buttock-femoral);

• mixed.

3. According to the body mass index (WHO, 1997)

BMI classification is used to diagnose obesity, determine the risk of comorbidities and tactics of treatment of obese patients [244].

4.1.1.4. The role of eating behavior in the formation of overweight and obesity

Eating disorders are one of the leading factors in weight gain and obesity. Eating behaviour (EB) is a set of eating habits, both in everyday life and in stressful situations, as well as attitudes towards eating. That is, EB includes attitudes, habits and emotions related to food and are individual to each person.

Healthy human EB is characterized by four main parameters

1. Unconditional permission to eat. A person with healthy EB eats what and when he wants, he does not deny himself food when he is hungry. Such behavior does not impose restrictions on any products and is not controlled by a specific time frame.

2. Eating for physical rather than emotional reasons. With healthy EB, food does not play the role of a regulator of emotional experiences. Its only function is to meet the physiological needs for energy and nutrients. And to establish emotional comfort, the skills of emotional regulation are used.

3. Trust the body's internal signals. At disorders of EB contact with internal signals of an organism, including with those regulating food process is almost always broken. The signals of hunger a person can ignore, and catches them only when he growls loudly in the stomach. The feeling of satiety is also not caught - a person regulates the amount eaten, guided only by external rules, not the needs of the body and feelings in it.

4. Choosing food according to the needs of the body. Attentiveness to one's own dietary desires is part of a healthy EB. It manifests itself in attempts to understand before eating what you want most now and include it in your diet. Understanding what

you want, again, should be based on the sensations in the body, not on considerations of what and when to "eat" right.

There is no generally accepted classification of EB violations today. Some researchers suggest identifying three conditional types of EB disorder: restrictive, emotional, and external [245].

Restrictive type of EB is excessive food self-restraint and unsystematic diets. Periods of restrictive type of EB are replaced by periods of overeating with a new intensive weight gain. These periods lead to emotional instability - dietary depression [246-247].

Emotional type of EB - hyperphagic reaction to stress, emotional overeating. With this behavior, the stimulus for food intake is not hunger, but emotional discomfort; food in response to stress, depression; night eating syndrome; morning anorexia; evening and night meals; insomnia; compulsive type of EB; recurrent episodes of overeating; a clear state of distress due to the presence of such episodes [247].

External type of EB is manifested by an increased human response not to internal, homeostatic stimuli to eating, but to external. In this type of EB, the availability of products is of crucial importance; hyperactivity to food stimuli: appearance of food, smell, taste; food for the company; frequent snacks. Unadjusted strict diet leads to dietary depression, exacerbation of emotional instability, self-doubt, refusal to continue to follow a rational diet, loss of cell mass instead of fat, decreased basal metabolism and subsequent weight gain [247].

In addition to exogenous factors, gender and age have a huge influence on the type of EB in overweight and obese people. The difference in the intensity of metabolism, endocrine and neuropsychological backgrounds, the peculiarities of the constitution, among obese people of different ages and genders, necessitates the need to take into account the above factors at the stage of corrective therapy to obtain lasting positive results in a shorter period of treatment. Of all the questionnaires on the

detection of EB disorders, the simplest, most convenient and fastest to use is the DEBQ questionnaire.

Thus, EB disorders can be considered as a leading factor in the development of overweight and obesity, and corrective therapy must take into account the gender and age characteristics of patients.

4.1.1.5. The relationship between mental characteristics and the development of obesity

Clinical studies have found that overweight and obese patients are more likely to develop the following mental disorders, which are considered highly specific symptoms for such conditions. First of all, it does not explain that there are periodic outbreaks of nakedness and the desire to eat something sweet. The second is a constant feeling of fatigue and exhaustion. The third is irritability, fits of anger, panic fear, and a state of tearfulness. Obese patients often show distrust of others and the motives of their actions, even if they are altruistic [248-249]. Studies of the psychological characteristics of obese patients have revealed a frequent occurrence of such cognitive problems as hypomnesia, decreased attention. Independent and very important place among the recorded disorders in patients of this category is occupied by disorders of sexual behavior, including decreased libido, erectile dysfunction.

The following are options for mental disorders that occur in obesity and described in the works of various authors:

- asthenic disorders [254];
- endocrine psychosyndrome [248];
- anxiety disorders [242-245, 258];
- affective disorders (often depressive) [242-244, 254-256];
- behavioral disorders [242, 243, 247, 250];
- cognitive disorders [252];
- sleep disorders not caused by depression [249];

Endocrine psychosyndrome in obesity has been described as an independent concept [249]. Its clinical characteristics, first of all, include personality changes:

affective personality changes, namely - a violation of the sphere of instincts, urges, moods.

The second feature of such disorders is that personality changes are not gross. In most patients, this psychosyndrome is characterized by variability and polymorphism. However, there is a clear movement from pronounced personality changes to psychoorganic syndrome with a predominance of mnestic disorders [250-254]. Decreased mental activity also has a negative trend. An obese patient is often diagnosed with increased exhaustion and passivity in asthenic conditions. But as the duration of obesity increases, asthenia develops into complete spontaneity with a significant reduction in interest and autism. The sphere of urges and instincts suffers greatly in such patients. Such patients are characterized by a decrease or absence of sexual desire, appetite, thirst. Wandering, changing sleep needs, warm and other psychophysical phenomena are often registered, which indicate gross violations in the field of vital feelings and urges [255-258].

It is important to note that mood disorders in obese patients are differently figurative and have different severity. Mixed states, such as depression with dysphoria, anxiety, manic and depressive states with malice and hatred, depressed apathy, asthenia, depression predominate. According to the world literature, the high written weight of depressive disorders in obese patients is growing [259].

Especially often weight gain occurs against the background of anxiety depression, when the urge to eat is activated, there is a feeling of insatiable hunger, craving for food rich in carbohydrates. As a result, the metabolic syndrome develops or its clinic amplifies and complications are formed.

4.1.2. MATERIALS AND METHODS OF OWN RESEARCH

4.1.2.1. Characteristics of patient groups

Determination of the types of EB in overweight and obesity, depending on gender and age factors was conducted on the basis of the University Clinic of the Black Sea National University named after Petro Mohyla and the clinic of the State Institution "Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Mykolaiv region" 210 people (105 women and 105 men). The age of women ranged

from 19 to 60 years (mean age was 41.5 ± 11.2 years), the age of men - from 22 to 60 years (mean age - 42.3 ± 12.3 years).

All patients were divided into two clinical groups: 1st group - 70 people (35 women and 35 men) with excess weight (body mass index (BMI) from 25.8 to 29.3 kg/m^2, average 27.5 ± 1.31 kg/m^2); 2nd group - 72 people (36 women and 36 men) with 1st degree obesity (BMI from 30.0 to 33.9 kg/m^2; average 31.74 ± 1.03 kg/m^2). The control group consisted of 70 people (35 women and 35 men) with normal weight (BMI from 19.5 kg/m^2 to 23.9 kg/m^2; average 22.41 ± 1.43 kg/m^2). In each of the groups studied the features of EB separately in women and men under 45 years and after 45 years.

All patients had anthropometric (height, weight, abdominal circumference, thigh circumference), and physiological (blood pressure, heart rate and respiratory rate) parameters calculated by BMI and waist/thigh index.

4.1.2.2. Anthropometric and physiological indicators of different clinical groups

Anthropometric and physiological parameters for each of the groups of patients depending on gender are given in **table 1.**

Table 1. Anthropometric and physiological parameters of patients of different clinical groups

Indexes	**Control group**		**1st group**		**2nd group**	
	women	**men**	**women**	**men**	**women**	**men**
Anthropometric:						
height, cm	155-170 (162,51±3,03)	168-180 (174,01±6,03)	157-171 (163,51±2,03)	167-179 (173,01±5,03)	155-172 (164,51±3,03)	168-180 (174,51±6,03)
weight, kg	55-70 (67,52±5,21)	65-80 (72,51±4,21)	70-83 (76,52±5,21)	75-89 (82,50±4,21)	80-93 (86,50±6,21)	80-110 (95,31±5,21)
waist circumference, cm	60-75 (67,5±2,2)	76-88 (82,2±3,2)	70-85 (77,5±2,3)	80-88 (84,01±4,01)	84-92 (88,5±2,1)	80-88 (89,5±1,1)
thigh circumference, cm	86-90 (88,0±2,2)	94-96 (95±1)	90-96 (93,0±2,2)	98-101 (99,5±1,0)	94-100 (97,0±2,2)	99-105 (100,5±1,1)
index, waist/hips	0,75-0,80 (0,76±0,04)	0,82-0,84 (0,83±0,01)	0,85-0,90 (0,87±0,04)	0.90-0,95 (0,92±0,01)	0,89-0,95 (0,92±0,03)	0,99-1,02 (1,01±0,01)
Physiological:						
blood pressure, mm hg	110/65-130/75 (120/70±10/10)	120/65-130/75 (125/75±10/10)	120/75-140/90 (130/82±10/10)	135/75-140/80 (135/82±10/10)	135/75-170/90 (155/92±15/15)	135/75-160/90 148/85±13/12)

heart rate, number of beats per minute	64-74 (69±4)	65-75 (70±2)	70-79 (74,5±5,1)	69-82 (75,0±5,2)	72-79 (75,5±5,2)	70-82 76,3±6,2)
respiratory rate, number of respiratory movements per minute	16-18 (17±1)	16-18 (17±1)	18-20 (19±1)	17-19 (18,0±1,2)	18-20 (19±1)	17-19 (18,01±1,02)

Note: the minimum and maximum values (average value and standard error of the average) of the corresponding indicators are presented

4.1.2.3. DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) Patient Survey Methodology

EB disorders were assessed using a DEBQ questionnaire adapted to the purpose of the study, which contained 33 questions. Each answer was evaluated with 5 points: never - 1 point, rarely - 2 points, sometimes - 3 points, often - 4 points and very often - 5 points. The only exception was question number 31, where the points were distributed in reverse order: never - 5 points, rarely - 4 points, sometimes - 3 points, often - 2 points and very often - 1 point. The questionnaire was supplemented with questions about the presence of heredity in the families of the respondents, the frequency of meals and the use of hormonal drugs. The first block of the questionnaire focused on the patient's gender, age, professional activity and ethnicity.

The results of the answers to the first 10 questions of the questionnaire corresponding to the restrictive type of EB were added and divided by 10, and the obtained result was compared with the normative indicator for the restrictive type of EB (2,4). The results of the answers to questions 11 to 23 of the questionnaires corresponding to the emotional type of EB were added and divided by 13, and the obtained result was compared with the normative indicator for the emotional type of EB (1,8). The results of answers to questions 24 to 33 of the questionnaire, corresponding to the external type of EB, were added and divided by 10, and the result was compared with the norm for the external type of EB (2.7).

Statistical processing of research results was carried out by methods of variation statistics using a standard application package SPSS 13.0 for MS Windows. Descriptive statistics were used for statistical analysis of data; comparison of the average values of the variables was carried out using parametric methods (Student's t-test) with a normal distribution of these features, expressed in the interval scale. Fisher's exact test was used to compare the particle distribution of two or more variables. The difference was considered significant if the achieved significance level (p-value) was lower than 0.05.

The study was conducted in accordance with the basic bioethical norms of the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with human participation as an object of study" (1964), as amended, the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights of the United Nations (2005), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997). All participants were informed about the goals, organization, research methods and signed an informed consent to participate in it. All measures were also taken to ensure the anonymity of patients.

4.1.3. RESULTS AND DISCUSSION OF RESEARCH RESULTS

4.1.3.1. The structure of types of eating behavior in overweight and obese patients

The study found that the types of EB patients had a certain dependence on BMI. In all clinical groups, the leading disorder was EB by restrictive type.

The distribution of EB types among patients in the control group with an average BMI of 22.41 ± 1.43 kg/m^2 (n = 70) was as follows: healthy type of EB - in 43 people (61.4%), restrictive type of EB - in 9 people 12.8%), emotional type of EB - in 5 people (7.1%) and exogenous type of EB - in 13 people (18.7%), **(table 2)**.

The corresponding indicator among patients of the 1st group with an average BMI of 27.51 ± 1.31 kg/m^2 (n = 70) was: healthy type of EB - in 8 people (11.4%), restrictive type of EB - in 31 people 44.3%), emotional type of EB - in 4 people (5.7%) and exogenous type of EB - in 27 people (38.6%), **(table 2)**.

The distribution of EB types in patients of the 2nd group with an average BMI of 31.74 ± 1.03 kg/m^2 (n = 92) was: healthy type - in 4 people (5.5%), restrictive type of EB - in 34 people (48.5%), emotional type of EB - in 5 people (7.1%) and exogenous type of EB - in 29 people (38.9%), **(table 2)**.

In all clinical groups, the disorder was the leading type of restrictive EB. Compared with the control group among patients of the 1st group, the disorder of the restrictive type of EB was recorded 3.44 times more often (D = 0.161, p = 0.046 <0.05), the disorder of the external type of EB - 7 times more often (D = 0.310, p = 0.001

<0.05), and a healthy type of EB - 5.38 times less often (D = 13.561, p = 0.002 <0.05) (Table 2). Thus, a comparison of EB disorders in overweight and normal weight patients showed that with increasing patient weight, the percentage of EB disorders increases, mainly due to the dominance of the restrictive type of EB.

Among patients of the 2nd group the restrictive type of EB was also leading and in comparison with the control group was recorded 3.78 times more often (D = 0.153, p = 0.061 <0.05), the disorder of the exogenous type of EB - in 2.23 times more often (D = 0.281, p = 0.001 <0.05), and a healthy type of EB - 10.75 times less often (D = 21.043, p = 0.022 <0.05), **(table 2)**. That is, patients with overweight and obesity maintain a similar trend: with increasing BMI, the percentage of eating disorders increases, especially due to the restrictive type.

Table 2. Types of eating behaviour (EB) among patients of different clinical groups

Types of EB	**Control group (n=70)**		**1st group (n=70)**		**2nd group (n=72)**		**The difference between the control and 1st groups**		**The difference between the control and 2nd groups**		**The difference between 1st and 2nd groups**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Healthy	43	61,4	8	11,4	4	5,5	13,567	0,002	21,043	0,022	0,501	0,037
Restrictive	9	12,8	31	44,3	34	48,5	0,161	0,046	0,153	0,061	0,902	0,051
Emotional	5	7,1	4	5,7	5	7,1	0,532	0,400	0,480	0,280	1,910	1,000
External	13	18,7	27	38,6	29	38,9	0,310	0,001	0,281	0,001	0,942	0,041

The relationship between BMI and type of EB was found among control patients (x^2 = 15.592, p = 0.001 <0.05), 1st (x^2 = 41.179, p = 0.001 <0.05) and 2nd (x^2 = 11.005, p = 0.011 <0.05) groups, **(table 3)**.

Table 3. Relationship between the type of EB and the sex of patients in different clinical groups

Types of EB	**Control group (n=70)**				**1st group (n=70)**				**2nd group (n=72)**			
	n	**%**	**χ^2**	**p-value**	**n**	**%**	**χ^2**	**p-value**	**n**	**%**	**χ^2**	**p-value**
Healthy	43	61,4	15,592	0,001	8	11,5	41,179	0,001	4	5,5	11,005	0,011
Restrictive	9	12,8			31	44,2			34	48,5		
Emotional	5	7,1			4	5,8			5	7,1		
External	13	18,7			27	38,5			29	38,9		

4.1.3.2. Features of eating behavior in obese patients, depending on gender and age factors

Gender analysis of EB disorders in overweight and obese people revealed a relationship between the type of EB disorder and the sex of patients.

In group 1, the restrictive type of EB was observed among women with a mean age of 42.5 ± 12.2 years 1.7 times more often than among men with a mean age of 43.3 ± 12.1 years (D = 0.852, p = 0.001), **(table 4)**.The emotional type of EB in women and men was the same (D = 1,261, p = 1,003). External type of EB was observed among men 1.3 times more often than in women (D = 0.731, p = 0.005). The healthy type of EB in overweight people was the same among both women and men (D = 10,421, p = 1,003). Thus, among overweight men, the predominance of EB disorders by external type of EB was recorded, and in women - by restrictive type of EB.

Table 4. Gender characteristics of EB in overweight people

Types of EB	**1st group**						**2nd group**					
	women (n = 35)		**men (n = 35)**		**difference depending on gender**		**women (n = 36)**		**men (n = 36)**		**difference depending on gender**	
	n	**%**	**n**	**%**	**D**	**P-value**	**n**	**%**	**n**	**%**	**D**	**P-value**
Healthy	4	5,8	4	5,7	1,421	0,003	2	2,7	2	2,8	1,481	0,064
Restrictive	17	24,2	14	20.0	0,852	0,001	19	27,1	15	21,4	0,382	0,005
Emotional	2	2,9	2	2,9	1,001	1.009	3	4,3	2	2,8	1,002	0,101
External	12	17,1	15	21,4	0,731	0,005	12	16,7	17	22,2	0,861	0,008

In group 2, restrictive type of EB was observed among women with a mean age of 41.5 ± 12.2 years 1.3 times more often than men with a mean age of 43.0 ± 12.4 years (D = 1,382, p = 0.005). Gender differences in the frequency of detection of the emotional type of EB were not detected (D = 1,001, p = 0,001). External type of EB among men was 1.13 times more common than in women (D = 0.861, p = 0.008). Gender differences in the healthy type of EB were not detected (D = 10,481, p = 0,064) (Table 4). Among overweight and obese patients, there was an excess of exogenous EB disorders in men and a predominance of restrictive EB in women.

In the analysis of age-specific features of EB disorders, it was found that the restrictive type of EB was predominant in young people, and the external type was leading among patients after 45 years **(table 5)**.

Table 5. Age characteristics of EB in overweight people

Types of EB	**Women**				**Men**				**Difference between women of different ages**		**Difference between men of different ages**		**Difference between women and men <45 years**		**Difference between women and men >45 years**	
	<45 years (n=19)		**>45 years (n=16)**		**<45 years (n=17)**		**>45 years (n=18)**									
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**D**	**P-value**	**D**	**P-value**	**D**	**P-value**	**D**	**P-value**
Healthy	3	4,4	1	1,4	1	1,4	3	4,3	3,05	0,62	0,11	0,03	3,05	0,62	0,11	0,03
Restrictive	1	15,7	6	8,5	9	12,9	5	7,1	1,65	0,37	1,88	0,40	1,65	0,37	1,88	0,40
Emotional	1	1,4	1	1,5	1	1,4	1	1,5	0,66	1,00	3,05	0,62	0,66	1,00	3,05	0,62
External	4	5,7	8	11,4	6	8,5	9	12,9	0,42	0,24	1,00	1,00	0,42	0,24	1,00	1,00

In men of the 1st group after 45 years, a healthy type of EB occurred 8.09 times more often than in men under 45 years of age (D = 0.11, p = 0.03 <0.05), (**table 5)**. This feature suggests that with age men are more demanding when choosing food and more labile to modify their EB and lifestyle.

In women of the 1st group, a healthy type of EB was observed 8.09 times less often than in men of the same age category (D = 0.11, p = 0.03 <0.05) (**table 5)**. This fact is probably due to the psychological characteristics of women, namely: a greater tendency to strict diets, a higher percentage of dissatisfaction with their own forms, even with normal BMI, which leads to longer self-limitation in food, and as a consequence of stress , breaking from diets and gaining even more weight than before dieting.

No other probable differences were found in women and men of groups I and II, depending on age (all p> 0.05) (**table 5)**.

СМ ОРИГИНАЛ data show the great interest of scientists around the world to the problem of growth and correction of overweight among obese people [250, 253]. At the same time, the vast majority of authors focus primarily on the modification of EB as a key factor in the development of overweight and obesity [251]. Of course, the refusal of refined food, snacks for the company and night consumption significantly improves the work of the gastrointestinal tract, cardiovascular system of obese and overweight people [246]. At the same time, in our opinion and in the opinion of some researchers, in order to obtain positive results for a shorter course of treatment and achieve a longer rehabilitation period, correction of eating disorders in obese people should be based on gender and age of patients [242, 249].

CONCLUSIONS

1. Eating disorders are one of the leading factors in the development of overweight and obesity: in overweight patients a healthy type of EB was recorded 5.38 times less often than in normal weight (D = 13,561, p = 0,002 <0,05) , and in obese patients - 10.45 times less often than in normal weight individuals (D = 21.043, p = 0.022 <0.05).

2. Overweight and obesity are most often associated with a restrictive type of EB. In overweight patients the restrictive type of EB was recorded 3.4 times more often than in people with normal weight ($D = 0.161$, $p = 0.046 < 0.05$), and in obese patients the restrictive type of CP was recorded 3.78 times more often than in the control group ($D = 0.153$, $p = 0.061 < 0.05$).

3. In all groups, the type of EB is influenced by BMI, sex and age of patients. Thus, in overweight men after the age of 45 a healthy type of EB was observed 8.09 times more often than in men under the age of 45 ($D = 0.11$, $p = 0.03 < 0.05$) and in women with overweight overweight ($D = 0.11$, $p = 0.03 < 0.05$).

4. In all groups, a correlation was found between the type of EB and the gender and age characteristics of patients.

5. With increasing weight of patients, the number of non-psychotic mental disorders increases, especially due to an increase in asenovegetative, somatoform, anxiety and depressive disorders.

PRACTICAL SIGNIFICANCE AND PROSPECTS OF FURTHER RESEARCH

Correction of eating disorders in obese people should be carried out taking into account the gender and age of the patient, which will provide positive results with a shorter course of treatment. Medical advice for women and young people, given the prevalence of restrictive disorders of EB, should be aimed at combating strict diets and periods of prolonged starvation, and for men and people over 45 - to follow a balanced diet. The duration of corrective treatment in obese women should be increased with psychotherapy. Taking into account the gender and age characteristics of the patient, individual development of diaries of nutrition and physical activity is the main goal of further research.

The view that obesity and mental disorders develop independently and can be combined at random remains more theoretical, as in practice, even if there are no common biological or genetic mechanisms, psychosocial mechanisms and secondary trauma inevitably occur. Consequently, there is a relationship between these states

and their interaction. A multispecialized approach in the management of overweight and obese patients, with the involvement of a family doctor, endocrinologist and psychologist - the key to sustainable and positive treatment results.

ABBREVIATION

Blood pressure - blood pressure

BMI - body mass index

DEBQ - Netherland Eating Behaviour Questionnaire

EB - eating behaviour

FFA - free fatty acids

IAP-1 is an inhibitor of plasminogen-1 activator

SPSS 13.0 for MS Windows - is a computer program for statistical processing of social science data

TC -circumference of the thighs

TNF-α is a tumor necrosis factor-α

WC - waist circumference

WC / HC ratio - waist / hip circumference ratio

WHO - World Health Organization

SECTION 5. PHARMACY

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-195-205

5.1 Commodity analysis and research of product range of the irrigators

The purpose of the work is to study the modern range of irrigators presented on the domestic market of goods, conducting commodity analysis, their purpose to study the design features of these devices and their components, as well as the principles of operation and consumer properties.

Materials and methods: informational, retrospective, based on the study of scientific literature, materials of the internet resources and own conclusions.

Results. According to the results of the research, the authors present brief historical aspects of the features and necessity of devices – irrigators analyzed the modern range of the irrigators, their types, purpose design elements complete set (types of nozzles, components), the principle of operation of the device, stages of commodity analysis. A detailed study and comparison of design features of different types of irrigators. According to the results of research, it is determined that this device is represented only by foreign manufacturers in the Ukrainian market. Due to the improvement of dental equipment every year, the commodity analysis of the irrigators is a topical issue that needs to be constantly studied. This will enable modern pharmacists have a thorough knowledge of the irrigators and communicate them to consumers.

Formulation of the problem. Knowledge of the range, purpose and principle of operation of irrigators is very important and relevant not only for pharmacists but also for the ordinary consumers. The Department of Commodity Science of NUPh in the educational process teaches the topics of the discipline "Medical and Pharmaceutical Commodity Science", in particular "Commodity analysis of the medical devices and apparatus". The main task of the department is to provide higher education students with theoretical knowledge and practical skills when working with a range of the medical devices, which is certainly useful for the practical activities of the future pharmacists. Studying the range of irrigators is one of the points of this topic. In recent

years, the urgency of the problem of diagnosing diseases of the human body has increased significantly. Systematization of knowledge of the modern product range of the irrigators will help the specialist to explain to the consumer all the advantages or disadvantages of this type of product, to guide him when choosing and buying these devices [260-262].

At the present stage of the economic development, including in the medical industry, the issue of not only creating but also bringing an innovative product to the consumer becomes relevant and timely. Recently, dentists are increasingly recommending their patients to purchase such a device for oral hygiene as an irrigator. An oral irrigator is a device that forms a thin stream of water, which under pressure washes the interdental spaces from food debris and plaque, as well as periodontal pockets [263-265].

Analyzing a number of literature sources, we found that the range of irrigators in the domestic market was previously studied in the works of S. M. Kovalenko, T. R. Zemlyany, O. I. Grudyanov, O. A. Frolov, as well as J. Moyer and D. Mattingley, who are the developers of the device - the irrigator. The opening of the innovative device is an important step in dentistry, which would allow dentists and, without their help, patients to more carefully and efficiently rehabilitate the oral cavity, namely: with a powerful jet of water washes hard-to-reach areas and cleans them from plaque, massages the gums [266]. However, publications related to the analysis of the range of irrigators. But as one of the types of medical products, are practically absent. Detailed study and comparison of design features, range, features of the use of irrigators, as well as commodity analysis was practically not carried out.

Today, the pharmaceutical market offers consumers a wide range of the irrigators of the foreign production. This article is devoted to the analysis of the domestic market of the irrigators, the study of their consumer properties, principles of work, commodity analysis, features of this type of goods.

Taking into account the above-mentioned relevance, the purpose of this work is: to study the product range and the principle of operation of irrigators, as well as the stages of commodity analysis; analysis of the modern range of irrigators, their varieties,

purpose, design elements, equipment, the principle of operation of the device, the stages of commodity analysis, general technical characteristics; detailed study and comparison of design features of different types of irrigators.

The objects of these studies are modern types of irrigators, which are used for thorough cleaning of the oral cavity in hard-to-reach areas and orthodontic structures.

The irrigators are technical and a device for oral care. Strong pulsating water pressure cleanses the interdental space and gingival folds, massages the gums and the entire oral cavity, improving blood circulation.

Oral diseases are among the most common infectious diseases and affect people throughout life, causing pain and discomfort. According to WHO estimates, in 2020, half of the world's population (3.58 billion people) suffers from oral diseases. The most common are dental caries of permanent teeth and periodontal disease: gingivitis and periodontitis [267-268].

The main pathogenetic factor of caries is the gradual destruction of bone or tooth tissue. Gingivitis is characterized by an inflammatory process in the tissues of the gingival margin, in which only the superficial tissues of the gums are affected. In periodontitis, all periodontal structures are involved in the inflammatory process. It is characterized by the destruction of the gingival junction.

The action of the irrigators and the effect in the care of the oral cavity are approved by specialists in dentistry and otolaryngology. The use of the irrigators is an innovative method of preventing and preventing periodontal disease and caries. The condition of the teeth and gums is an important component of the health of the whole human body. Even the most modern and expensive toothbrush can not completely rid the mouth and teeth of plaque and food debris that remain after thorough rinsing of the mouth [268].

The main function of the irrigator is to provide professional care for the oral cavity. Using an oral irrigator is twice as effective as a paste or brush. The irrigator cleans up to 70% of plaque from the teeth. Numerous studies have confirmed that daily use of an irrigator improves oral health.

The first irrigator was patented and manufactured in 1962 by Waterpik under the direction of Dr. Gerard Moyer and engineer John Mattingley and was called the

Octopus. It was with the production of the first irrigator that Waterpik was founded, which later developed the main types of the irrigators that exist today in the modern market of medical devices for irrigation. After the first irrigators went on sale, they immediately became one of the most popular dental devices. And Waterpik is today the market leader in oral irrigators [268].

The advent of the irrigators has led to a significant improvement in the effectiveness of therapy and a reduction in the frequency of complications. The principle of operation of the irrigator is that a jet under pressure is fed into the oral cavity, washing away food debris and pathogens.

The complete set of any irrigator includes: jet pressure regulators, water container, water tank lid, nozzles, nozzle storage compartment, water supply switch, irrigator handles. on / off buttons, tubes, batteries (for portable irrigators), instructions for use (Fig. 1).

Fig. 1. Stationary irrigator company Aqvajet

When you turn on the irrigator, the compressor creates pressure in the tank, under its influence, the liquid enters the nozzle. Purification occurs under the action of a pulsating water jet. Water pressure is regulated. Adjustable jet pressure allows you to thoroughly clean the interdental spaces where the toothbrush is ineffective, and also allows you to massage the gums, thereby improving blood flow to them. All surfaces of teeth, gums, tongue are cleaned. Clinical trials have shown that the key effect is the

pulsation of the jet. Short strong pulses ensure the removal of bacteria from under the gums and interdental spaces [266 - 268].

Purified water is supplied from the tank (in stationary models the volume of the tank is greater than in portable and flowing). The device of the irrigator allows to use other liquids which have a number of effects (antiseptic, refreshing, medical, etc.). This is due to the fact that ordinary water has no disinfectant effect. It is better to choose a solution on the basis of existing problems, because different diseases involve the use of different drugs.

Irrigators are classified by types of energy sources: stationary, portable, flow and mechanical (Table 1).

Table 1.

Classification of the irrigators by type of energy source

Classification of irrigators by type of energy sources.	**The structure of the irrigator (appearance)**
Stationary irrigators are large enough devices that should be in the bathroom at all times. They are powered by an outlet, so they need to provide a suitable place with power. Such irrigators are large, with a three-dimensional tank that allows you to use them for the whole family (of course, with a sufficient number of individual nozzles)	
Portable irrigators are small and battery operated. They can be charged and then used anywhere - even in the bathroom, even on a long trip. Usually such irrigators are more compact, lighter, cheaper. It is convenient to take them with you, but their power is less, and it is convenient to use it alone, not the whole family.	

Flowing irrigators are established on the water crane and use pressure of a water system. They do not require electricity. Valves of the crane regulate pressure of liquid.	
Mechanical irrigators. These are portable devices in which the pressure required to form a jet is achieved by mechanical action on the piston. On the case of the device there is a button or the key which needs to be squeezed by a brush of a hand for creation of necessary pressure.	

Peculiarities of liquid entry into the nozzle determine the technology of cleaning the oral cavity. In the device with the hydraulic pump the stream of the water going on the system on a nozzle is formed. The jet also cleans food debris from the gaps between teeth, braces and other structures in the mouth. Therefore, there are different technologies for water supply, so that the jet has its own characteristics [267].

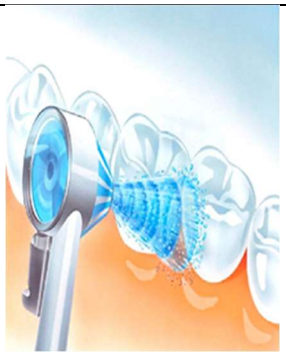
The irrigators for water supply are classified into devices:

- single jet,
- with a pulsating jet,
- supply by microbubble technology (Table 2).

Table 2.

Classification of irrigators by water supply

By water supply	Image of the stream
Single jets form a thin continuous stream. This technology is considered obsolete, because it does not effectively clean the oral cavity.	

Pulsating jet (turboflow) - a stream of the water is thin and pulsating. The pulsation is very short, so it is difficult to notice. Up to 1200 micro-pulses occur per minute. Thanks to such feature microhydraulic blows by means of which there is a more effective removal of the food remains and a soft plaque are created.	
Microbubble technology is the most advanced technology. The water flow mixes with air bubbles, due to which microhydraulic shocks are created. They help to completely remove food debris between the teeth. Moreover, water is saturated with oxygen, which helps to destroy pathogenic microflora. This is especially important for patients suffering from periodontitis.	

Irrigators can also be classified into: family (stationary) and individual (portable, road, portable) [269 - 272].

The most important characteristics of the irrigators that affect performance, efficiency and cost are technical capabilities.

The main technical characteristics of the irrigators are:

1. The power of the water jet. According to this indicator, you can fairly objectively assess the capabilities of the device. The power (pressure) of the irrigator jet is measured in kilopascals (kPa). In expensive models, this figure is higher. Stationary models have more jet power than portable ones. The exception is the portable Revyline RL 400, which develops a pressure of up to 820 kPa, which is higher than many stationary models. The vast majority of models have power control, which allows you to select the fluid pressure individually.

2. The pulsation of the jet. Most modern models of the irrigators use a pulsating type of working jet. The optimal frequency that provides effective and comfortable cleaning is 1,200 pulsations per minute. There are models with higher jet ripple (1700 and above).

3. Tank volume. 150-200 ml of water is required for one complete brushing of teeth. The volume of the tank, even in portable models, allows such cleaning without additional water filling. In stationary models, the tanks are much more capacious (from 0.5 liters). This volume is enough for several procedures.

4. Number of operating modes. The ability to change the mode of operation, the level of fluid flow pressure significantly expands the capabilities of the device, allow you to select the necessary [273].

An important component of the complete set of irrigators are replaceable nozzles which are used for the decision of various hygienic problems. In the course of the work, irrigators from Waterpik (USA), Oral-B (Germany), SoWash (Italy), JETPIK (USA), Philips (Netherlands), Waterpulse (Italy), Little Doctor (Singapore), Achepower were analyzed.), Power Floss (China) and found that in these irrigators the main equipment includes the following types of nozzles (Fig. 3):

1. Standard nozzle - used for regular cleaning of the oral cavity.

2. Periodontal nozzle - designed to clean periodontal pockets.

3. Nozzle for cleaning the tongue - relieves plaque on the tongue, refreshes the breath.

4. Orthodontic nozzle - used to care for braces and other orthodontic structures; maintains the cleanliness of components and parts of the systems, extends their service life.

5. Brush nozzle – cleans the teeth like a classic toothbrush, massages the gums.

6. Nozzle for teeth whitening - used for whitening and polishing enamel.

7. Nozzle for rinsing the nasopharynx - used for irrigation and cleaning of the nasal cavity [273].

Fig. 3. Types of nozzles of the irrigators which are included in a complete set: 1 - a nozzle for cleaning of language; 2 - standard nozzle; 3 - periodontal nozzle; 4 - nozzle for rinsing the nasopharynx; 5 - orthodontic nozzle; 6 - nozzle for teeth whitening; 7 - nozzle-brush

The next stage of our work was to study the range of irrigators in the market of medical devices in Ukraine. According to the results of the analysis, stationary, portable and flow irrigators from 7 countries of the world and 8 manufacturers are represented on the market: Waterpik (USA), Oral-B (Germany), SoWash (Italy), Jetpik (USA), Little Doctor (Singapore), Waterpulse (Italy), Achepower (China), Power Floss (China).

An analysis of the pricing policy of the devices was also carried out (Table 3).

Table 3.

The analysis of the range of irrigators presented on the Ukrainian market

Type of irrigator	Manufacturer, country	Price, UAH
Stationary irrigator	Waterpik (USA), Oral-B (Germany), SoWash (Italy), Jetpik (USA), Little Doctor (Singapore)	From 1000 to 5000 hryvnias
Portable irrigator	Waterpik (USA), Oral-B (Germany), SoWash (Italy), Jetpik (USA), Philips (Netherlands), Waterpulse (Italy)	From UAH 1,000 to UAH 3,000
Flowing irrigators	SoWash (Italy), Philips (Netherlands), Oral-B (Germany)	From 250 UAH to 1000 UAH
Mechanical irrigators	Achepower (China), Power Floss (China)	From 70 UAH to 250 UAH

It should be noted that there are no domestic devices on the market, and there are products from foreign manufacturers.

Conclusions and prospects for further research

According to the research of the product range of irrigators, it was found that the largest range of irrigators in Ukraine is represented by foreign manufacturers of these devices. Therefore, our country needs to improve its own research in the development of new types of this product, as well as to adopt the experience of foreign manufacturers. To improve the practical training of students studying the discipline "Medical and Pharmaceutical Commodity" at the Department of Commodity NUPh, and to reduce the gap between theoretical knowledge and practical skills were involved specialists - representatives of "Little Doctor" (Singapore), who were invited to lectures and workshops on the topic "Commodity analysis of medical devices and apparatus"

for full-time and part-time students and to improve the equipment of the educational process with visual aids and educational equipment. We analyzed that the range of the irrigators on the Ukrainian market is represented by a large enough number, which allows the consumer to choose the necessary product that will fully meet his needs.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-206-213

5.2 Інновації фармацевтичної освіти: електронні ресурси для вивчення аналітичної хімії

В умовах сучасної фармацевтичної освіти, яка передбачає змішану форму навчання, актуальним питанням постає впровадження сучасних електронних ресурсів як додаткової інтерактивної складової навчального процесу і стимуляції майбутніх фармацевтів до пізнавальної активності на заняттях з аналітичної хімії.

Метою статті є деталізований опис зручних електронних ресурсів для вивчення аналітичної хімії, що передбачають інтерактивну складову навчального контенту дисципліни.

Ґрунтуючись на детальному аналізі наукових робіт Л. М. Унгурян, М. Т. Тукало, Г. В. Чернецька, І. А. Науменко, І. С. Назарко та ін. підтверджено ефективність використання електронних навчальних ресурсів для вивчення курсу навчальної дисципліни «Аналітична хімія».

Українські науковці Л. М. Унгурян, Г. В. Чернецька, І. А. Науменко засвідчують, що «інформаційні процеси стають однією з найважливіших складових життєдіяльності людини, тому на етапі розвитку освіти стала актуальною проблема пошуку нових форм організації навчального процесу. Сучасна система вищої освіти переживає великі зміни, що приводять до вдосконалення і появи нових освітніх технологій. Сьогоднішні вищі навчальні заклади повинні активно позиціонувати свій внесок в інноваційний процес, соціальний розвиток і розробляти інноваційні технології, які забезпечать формування професійних умінь у студентів. Вданий час зростає кількість інформації, яка так необхідна для отримання, розуміння і засвоєння рівнів освіти»[367].

Вчена О. М. Науменко впевнена, що «інформаційні технології дозволяють будувати відкриту систему освіти, корінним чином змінювати організацію процесу навчання, раціонально організовувати пізнавальну діяльність, формуючи в учнів навички системного мислення. За прогнозними оцінками фахівців, освіта on-line буде поступово витісняти традиційну систему освіти, оскільки використання комп’ютерів і відповідних електронних засобів

навчального призначення дозволяє індивідуалізувати навчальний процес на основі принципово нових пізнавальних ресурсів»[368].

Як засвідчує вітчизняна дослідниця М. Т. Тукало «згідно Положення «Про електронні освітні ресурси» електронні освітні ресурси є складовою частиною навчально-виховного процесу, мають навчально-методичне призначення та використовуються для забезпечення навчальної діяльності і вважаються одним з головних елементів інформаційно-освітнього середовища, що є важливим для навчального хімічного експерименту, який одночасно є і способом здобування знань і видом практичної діяльності, що підтверджує їх істинність. Демонстраційний експеримент є експериментальним методом, що застосовується в науці для розкриття закономірності зв'язків і взаємодії між речовинами та вивчення сутності хімічних процесів і умов їх протікання. Інформаційне середовище навчання хімії, що реалізується на засадах інтеграції спеціалізованих програмно-інструментальних засобів і освітнього контенту, є основою відносин та інтерактивного спілкування суб'єктів освітнього процесу – викладачів і здобувачів. Інформаційне середовище є практичним інструментарієм підготовки і проведення занять, створення електронних навчальних матеріалів із забезпеченням доступу здобувачів до мережних освітніх ресурсів. Відповідно до концепції інноваційних технологій навчання освітнє середовище з хімії складається з матеріально-ресурсного та інформаційного компонентів. До матеріально-ресурсного відносяться аудіовізуальні засоби (мультимедійні проектори, інтерактивні електронні дошки, планшети, рідери тощо), що забезпечують зорову інформацію, яка в процесі навчання може виконувати різноманітні функції: служити візуальною опорою для розуміння сутності хімічних процесів, проектувати на екран різні ситуації, виконувати функцію зворотного зв'язку»[369].

Дослідниця Ю. Момот підкреслює, що «хімія як наука часто оперує уявними поняттями (атом, молекула, електронна конфігурація, хімічна реакція та інше), що ускладнює її сприйняття. Сутність багатьох хімічних процесів та об'єктів не може бути показана наочно інакше, як шляхом демонстрації певних

моделей. Часто студенти приходять на навчання у заклади освіти уже зі сформованою «хемофобією», тобто з уявленням того, що хімія – це складна наука, і, навіть, відсутністю бажання її опанувати. І у цьому випадку важливим є використання можливостей комп'ютера як засобу наочності для демонстрації різних об'єктів пізнання хімічної науки, що реалізується шляхом включення до дистанційного курсу ілюстрацій та відео фрагментів»[370].

Таку ж думку поділяють науковці О. М. Антипенко, В. В. Ставицький, О. Ю. Воскобойнік, С. І. Коваленко, що зазначають, «ефективність викладання хімічних дисциплін значною мірою залежить від якості візуалізації навчального матеріалу. Враховуючи зазначене доцільним є використання в якості допоміжного програмного забезпечення редакторів хімічних формул та додатків, що дозволяють створювати тривимірні моделі молекул хімічних сполук. Необхідно зазначити, що незважаючи на те, що найбільш функціональне програмне забезпечення даної категорії є комерційним, існують і вільні або безкоштовні для використання в академічних цілях представники. Так, викладачами з успіхом використовувались хімічні редактори BKChem (Beda Kosata, відкрите програмне забезпечення) та ChemSketch (Advanced Chemistry Development Inc., безкоштовне для використання в академічних цілях), KingDraw (безкоштовний редактор хімічних структур, доступний на Android, iOS та Windows PC) та програмний засіб молекулярного моделювання Avogadro. Зазначене програмне забезпечення інтегрувалось з MS Teams через функцію «поділитись вмістом», яка дозволяє демонструвати учасникам відеоконференції робоче вікно визначеної програми. З усіх додаткових програмних засобів найбільш корисним виявився саме додаток Avogadro, адже демонстрація студентам моделей дозволяє значно полегшити пояснення такого матеріалу як конформерія, геометрична та оптична ізомерія, вплив просторової будови органічних сполук на їх реакційну здатність та механізми хімічних перетворень. Викладачі мотивували студентів до використання зазначених онлайн сервісів, що надають доступ про інформації про будову та реакційну здатність органічних сполук (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov, www.orgsyn.org тощо)»[371].

Впровадження електронних ресурсів для вивчення хімічних дисциплін, як зазначає науковець І. С. Назарко, значно підсилює наступні показники: «професійна спрямованість (акцент на завдання майбутньої професійної діяльності); інтерактивність (вербальний чи невербальний діалог між людиною та комп'ютером); гнучкість (зручний час, місце, темп роботи); мобільність (ефективний зворотній зв'язок між викладачем та студентом); індивідуалізація (індивідуальний підхід); співробітництво і співтворчість; масовість (доступність необмеженої кількості студентів до багатьох джерел інформації); технологічність (використання нових досягнень у галузі інформаційних технологій); новий статус викладача (як координатора навчального процесу, консультанта, керівника навчальних проектів)»[372].

Характерними рисами електронних навчальних ресурсів, як зазначають дослідники Л. М. Унгурян, Г. В. Чернецька, І. А. Науменко є: «гнучкість: студенти не відвідують регулярних занять у вигляді лекцій і семінарів, а працюють у зручний для себе час у зручному місці; модульність: в основу освіти кладеться модульний принцип. Кожний окремий курс створює цілісне уявлення про певну галузь знань; економічна ефективність: досвід вітчизняних недержавних центрів показує, що їх витрати складають приблизно 60 % витрат на підготовку фахівців за денною формою; нова роль викладача: на нього покладаються такі функції, як координування пізнавального процесу, коректування курсу, що викладається, консультування при складанні індивідуального навчального плану та ін.; спеціалізовані форми контролю: в якості форм контролю використовуються дистанційно-організовані співбесіди, практичні і курсові роботи; використання спеціалізованих технологій: сукупність методів, форм і засобів взаємодії в процесі самостійного, але контрольованого освоєння певного об'єму знань»[373].

Створення власного навчального контенту дисципліни «Аналітична хімія» передбачає врахування вимог академічної доброчесності, що, з дослідження вітчизняних науковців Н. Нагорна, П. Гуща поєднує «етичні норми і правові засади в науці, яких повинні дотримуватися педагогічні, науково-педагогічні й

науково-технічні працівники, здобувачі освіти та заклади вищої освіти на всіх рівнях системи освіти з метою забезпечення якості науки й освіти та довіри до них»[374].

Навчальний контент дисципліни «Аналітична хімія» має включати: повний комплект лекційного матеріалу курсу, навчений матеріал лабораторних та практичних робіт, індивідуальні проектні роботи здобувачів освіти, а також самостійну роботу студентів.

Для повноти охоплення матеріалу курсу слід застосовувати відео-лекції та відео лабораторних робіт, які включають відеофільми технологічних, лабораторних, хімічних та інших процесів з обов'язковим коментуванням правильності виконання викладачем. Головним кроком впровадження сучасних електронних ресурсів для додаткової інтерактивної складової навчального процесу є завантаження власного навчального контенту дисципліни «Аналітична хімія» до основного серверу Microsoft Office 365 (Microsoft Teams, OneDrive, Microsoft Stream, OneNote, Class Notebook, Office Mix, Microsoft Movie Maker, Microsoft Forms, Microsoft Sway). Навчальна платформа Microsoft Teams дає змогу залучати здобувачів фармацевтичної освіти до командної роботи (спілкування в командах, перемови по кімнатам з метою виконання проектної роботи, групова робота доповідачів в режимі реального часу); командна робота в BreakOut Rooms. Велику роль у підтриманні зацікавленості майбутніх фармацевтів до вивчення аналітичної хімії є створення атмосфери викладання в умовах дистанційної освіти, а саме: фону зображення доповідача та організатора з врахуванням специфіки викладання хімічної дисциплін (налаштування фонових фільтрів – лабораторії з контролю якості лікарських засобів та лабораторії фармацевтичного аналізу).

Окремі завдання та хімічні задачі можна оформити як додаткові інтерактивні матеріали навчального курсу на непровідному сервері, що забезпечується додаванням додаткових вкладок (додаткових серверів, що забезпечують інтерактивність викладання дисципліни: електронні дошки,

електронні книги, стрічки часу, інтелект-карти, інфографіка тощо) у Microsoft Teams.

В результатів деталізованого огляду навчальних ресурсів, що застосовуються у фармацевтичній освіті, було розроблено комплект рекомендованих додаткових вкладок, а саме: електронні дошки (мережевий соціальний ресурс, призначений для організації спільної роботи зі створення й редагування зображень і документів, спілкування в реальному часі, в курсі аналітичної хімії дають змогу розмістити алгоритми проведення титриметричного аналізу, хімічні перетворення методів): URL: https://www.classroomscreen.com; URL: https://www.gynzy.com/en/; URL: https://flinga.fi/tools; URL: https://trello.com; URL: https://en.linoit.com; URL: https://witeboard.com; URL: https://uk.padlet.com/dashboard; інтерактивне відео (медіа з передбаченою можливістю для прямого зворотного зв'язку, діалогу з аудиторією. Реалізуються за допомогою телефонного, відео, супутникового та інтернет-зв'язку, комп'ютерних та відеоігор. В курсі аналітичної хімії інтерактивні відео передбачають деталізоване правильне виконання лабораторних робіт повного хімічного аналізу субстанції): URL: https://h5p.org; URL: https://go.playposit.com; URL: https://edpuzzle.com; електронні книги (версія книги в електронному (цифровому) вигляді. Такі книжки можна читати за допомогою комп'ютерів, мобільних телефонів чи спеціалізованих пристроїв. Дають змогу забезпечити всіх здобувачів освіти цифровими підручниками та посібниками з дисципліни «Аналітична хімія»): URL: https://www.ourboox.com; https://bookcreator.com; стрічки часу (спосіб візуалізувати навчальний матеріал. Найчастіше використовується, коли маємо справу з історією або хронологією події. На заняттях аналітичної хімії дають змогу опрацювати хронологію виконання певних хімічних процесів, а також історію розвитку видів аналізу): URL: https://timeline.knightlab.com; URL: https://www.timetoast.com; URL: https://time.graphics/ru/; інтелект-карти (звана мапа розуму, пам’яті або ж думок, що відображає слова, ідеї чи завдання. Її використовують для генерування, структуризації чи відображення ідей. Тема аналіз невідомої речовини з курсу

аналітичної хімії краще опрацьовується здобувачами освіти з використанням інтелект-карт): URL: https://coggle.it; URL: https://www.mindomo.com/ru/; URL: https://www.mindmeister.com/ru; інфографіка (добірка зображень, діаграм і мінімального обсягу тексту, що роблять огляд теми легкозрозумілим. Максимально інформативно та доступно можна надати молекулярні та структурні хімічні формули, хімічні перетворення, ланцюги хімічних реакцій, будова міцел, схеми будови приладів тощо): URL: https://app.genial.ly; URL: https://www.easel.ly; URL: https://crello.com/uk/; URL: https://www.canva.com/uk_ua/stvoryty/infografika/; пазли (гра-головоломка, що виглядає як мозаїка, яку потрібно скласти з безлічі фрагментів малюнка різної форми), кросворди (гра-задача, яка полягає у вписуванні літер у перехресні рядки клітинок накресленої фігури так, щоб за горизонталлю та вертикаллю вийшли загадані слова), ребуси (загадка, в якій слова, що розгадуються, зображено у вигляді комбінації малюнків з літерами та іншими знаками). В курсі навчальної дисципліни інтерактивні електронні ресурси пазлів, кросвордів та ребусів надають змогу здобувачам освіти в ігровій формі більш легко засвоювати специфічний навчальний матеріал хімічного змісту: URL: https://www.jigsawplanet.com; URL: http://cross.highcat.org/ru_RU/#; URL: http://rebus1.com/ua/; URL: https://puzzlecup.com/crossword-ru/.

Також рекомендовано підготувати навчальний матеріал самостійної роботи з навчальної дисципліни для завантаження на електронну платформу у вигляді окремого дистанційного курсу дисципліни (проект сценарію завантаження курсу, сценарій згідно з програмою, теми змістовного модулю, текстовий матеріал та графічний, пакет тестових матеріалів для контролю знань, враховуючи відкриті та закриті завдання для контролю та тренінгу).

Постійний моніторинг навчальної активності майбутніх фармацевтів через додаток Insights дає змогу вчасно виявити групи ризику серед здобувачів освіти та надати їм додаткові роз’яснення, засвоїти недостатньо опрацьований навчальний матеріал курсу «Аналітична хімія».

Отже, впровадження сучасних електронних ресурсів як додаткової інтерактивної складової навчального процесу і стимуляції майбутніх фармацевтів до пізнавальної активності на заняттях з аналітичної хімії покращує ефективність навченого процесу. Тому, за результатам дослідження, рекомендовано використовувати можливості електронних ресурсів для вивчення аналітичної хімії, що передбачають інтерактивну складову навчального контенту дисципліни.

SECTION 6. PREVENTIVE MEDICINE

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-214-221

6.1 Preventive measures for the health-saving of students

The state of health of the population, and especially of young students, is not just extremely important, but a key factor affecting the socio-economic development of the country, its national security and defense capability. In this regard, the preservation and promotion of the health of the country's population is a priority state task. The forces of the education system are aimed at preserving the physical, mental and moral health of students, and higher educational institutions are involved. Health is a necessary quality of the future specialist, his personal structure, a necessary condition for the construction and development of social relations.

For an adequate assessment of the state of health of students, it is promising to use a systematic approach, on the basis of which it is possible to formulate a health model [274, 275]. Modeling is a research method for evaluating health characteristics in order to make informed decisions about treatment, prevention, or rehabilitation. The purpose of building a health model is to study all its aspects and characteristics, as well as to analyze the various factors that affect its condition, in order to plan and manage it in real conditions [276].

To assess the state of human health, the health model is presented in the form of four main components, shown in figure 1. The characteristics of students health include an assessment of the influence of a set of external environmental factors on it: from natural to socio-economic. Therefore, as a methodological basis for the study, we can use the concept of a lifestyle that determines the state of health of students depending on the influence of many factors.

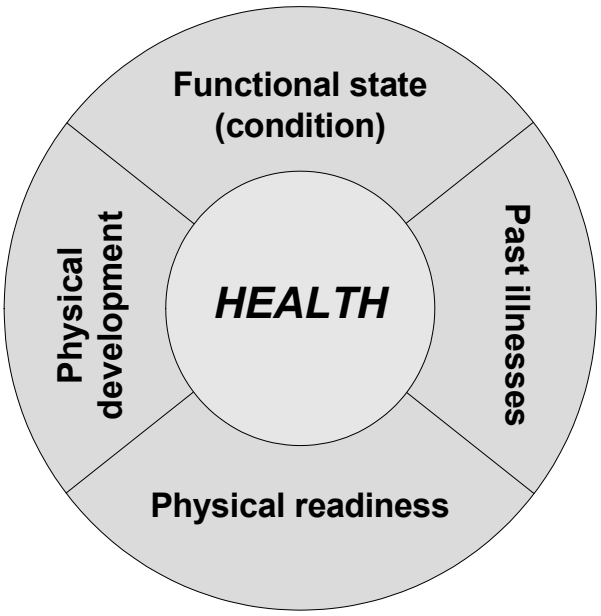


Figure 1. Health components

Several factors play an important role in the structure of student health, knowledge of which is necessary for planning health promotion activities and maintaining it at the proper level [277, 278]. Among these factors, we can distinguish the main ones that have the most significant impact.

The first place among the risk factors is occupied by lifestyle, moreover, health directly depends on it. The share of lifestyle factors exceeds half of all impacts. About 20% are inherited (biological) factors and environmental pollution, and about 10% are social factors, in particular, the work of health authorities and institutions. This ratio of factors relates to health and ill health. In the case of illness, these factors act as health risk factors [279].

The model of the influence of factors on the state of somatic and mental health of students is shown in Figure 2. A histogram of the significance of the factors and the cumulative curve are shown in Figure 3. Undoubtedly, studies of the influence of the above, as well as other factors on the state of health are very relevant and at the same time very complex and time-consuming.

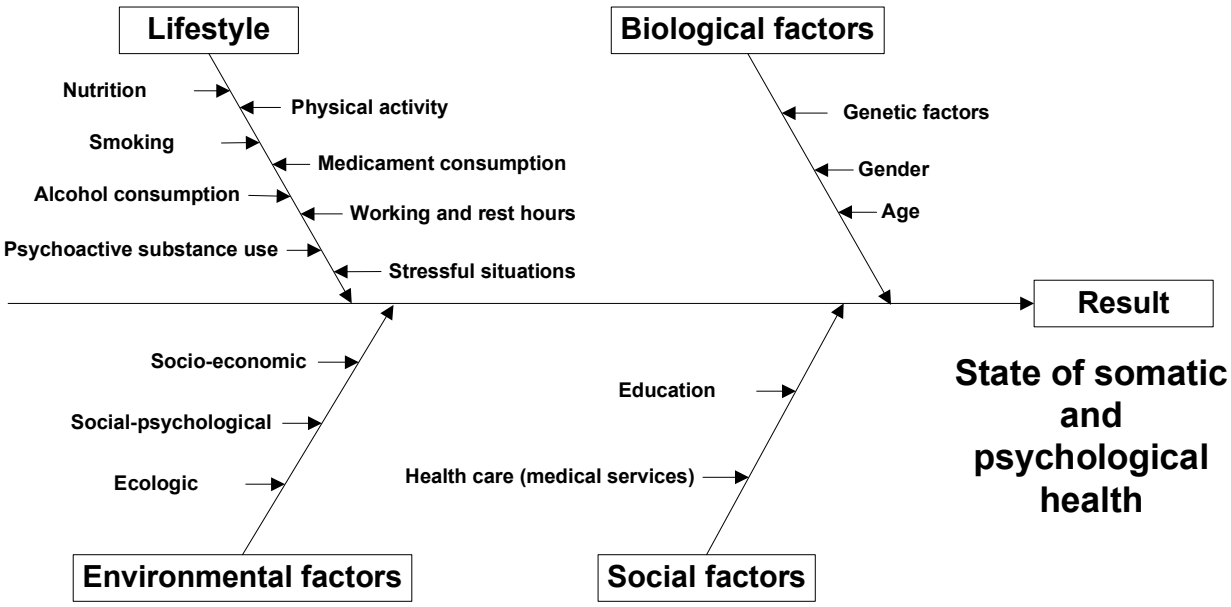


Figure 2. Model of the influence of factors on the state of health of students

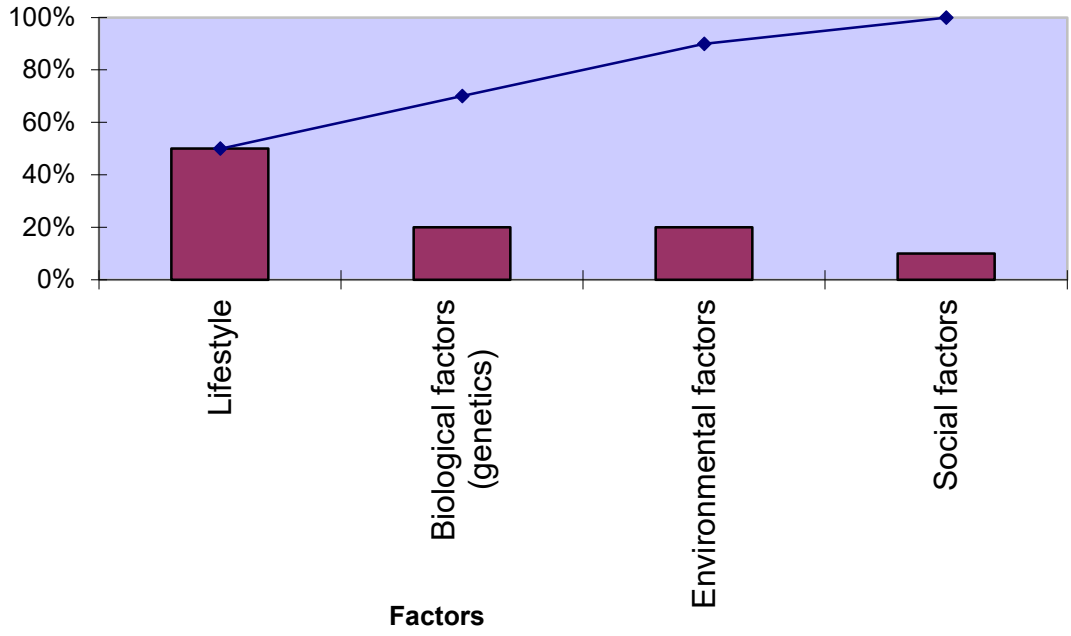


Figure 3. Histogram of the significance of factors affecting health

One of the most important tasks that ensure the strengthening of the health of young people is the timely diagnosis of health, its quantity and quality, as well as its monitoring (dynamic control). Modern socio-economic conditions require higher

education institutions to develop new methods of assessment, as well as the organization of medical and pedagogical monitoring of the state of health of students, including its dynamic control, monitoring, analysis and forecasting [280, 281].

The logical sequence of the stages of the system for monitoring the state of health of students is shown in Figure 4.

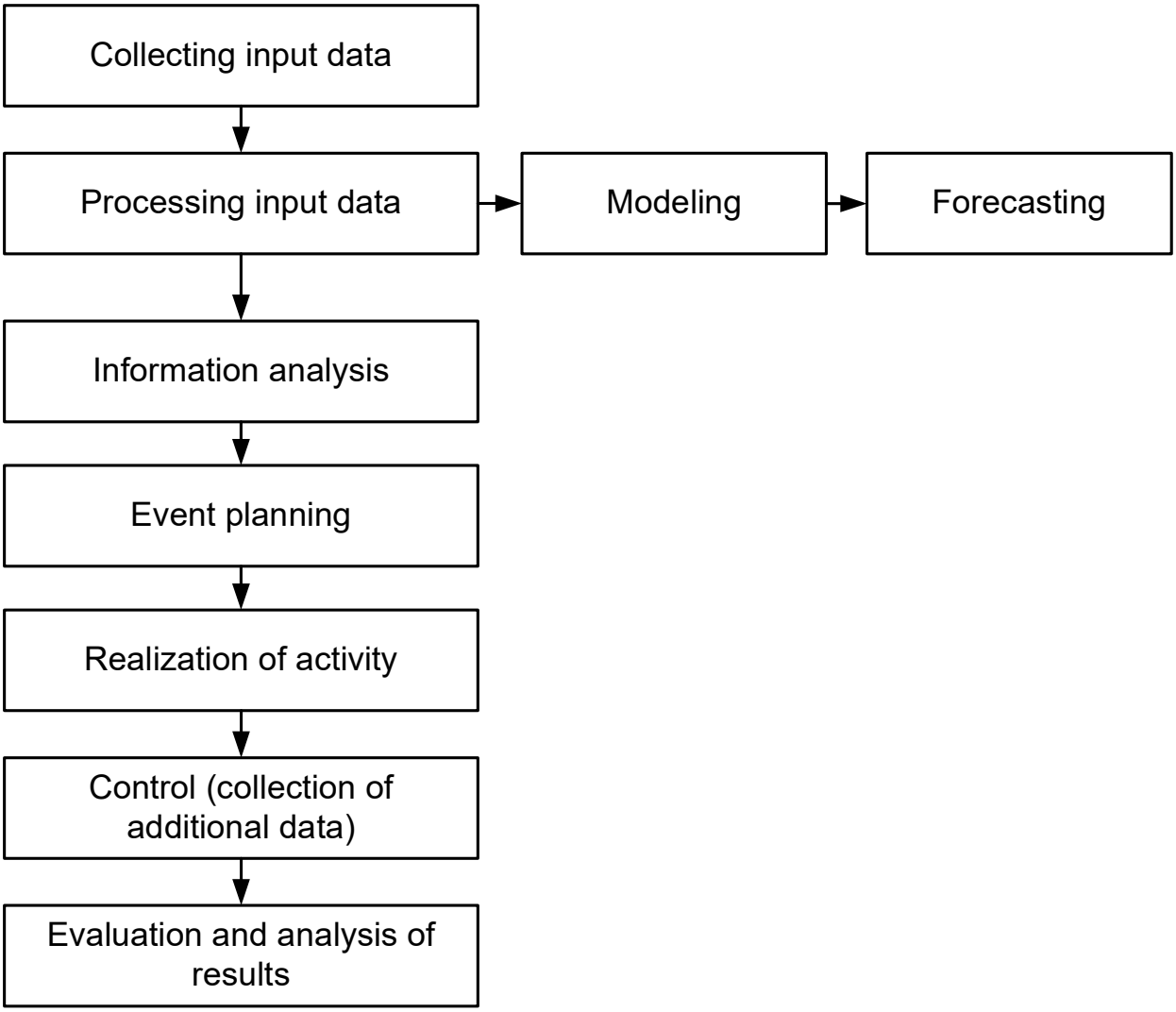


Figure 4. Stages of assessment, control and monitoring of the state of health of students, implemented in the developed system

The sequence shows the cycle of work performed by the medical staff of a university medical center or a student polyclinic as part of the implementation of health-saving technologies [282, 283].

The most important stage of such research is the collection of initial information. When screening assessments of the health status of students, the most objective, easily accessible and unified indicators are included in the initial information. They are recorded as medical statistics, as well as individual clinical and paraclinical observations, and differ in an extreme variety of forms and content [284].

Student health statistics traditionally include three sections:

a) sanitary and demographic control;

b) morbidity in its various forms, as well as disability;

c) physical development.

The statistics of physical development are of the greatest importance when describing the health of students. The statistics of morbidity and disability reflect the total effect of exogenous and endogenous factors on health. Data on functional and dynamic changes in the state of health are not provided for in the traditional medical accounting scheme. However, the analysis of functional (adaptive) changes is necessary to analyze specific methods for improving the resilience of the population [285].

Currently, the main source of studying the health of students is data on morbidity, based on taking into account the number of requests for medical care in medical institutions. An important role in this case is played by the data of medical examinations of students. They are much more informative and complement the morbidity statistics based on the consideration of the appeal.

When compiling medical documents, the data used in the future by official medical statistics is mainly used. The most complete picture of the health of students, and most importantly, the influence of various factors on it, is given by a joint analysis of the materials of treatment, medical examinations and in-depth selective study of morbidity using a specially developed technology. The algorithm of the developed technology is shown in Figure 5. It reflects the logical sequence of works on the assessment of the health status of first-year students, as well as scenarios for conducting therapeutic and preventive measures.

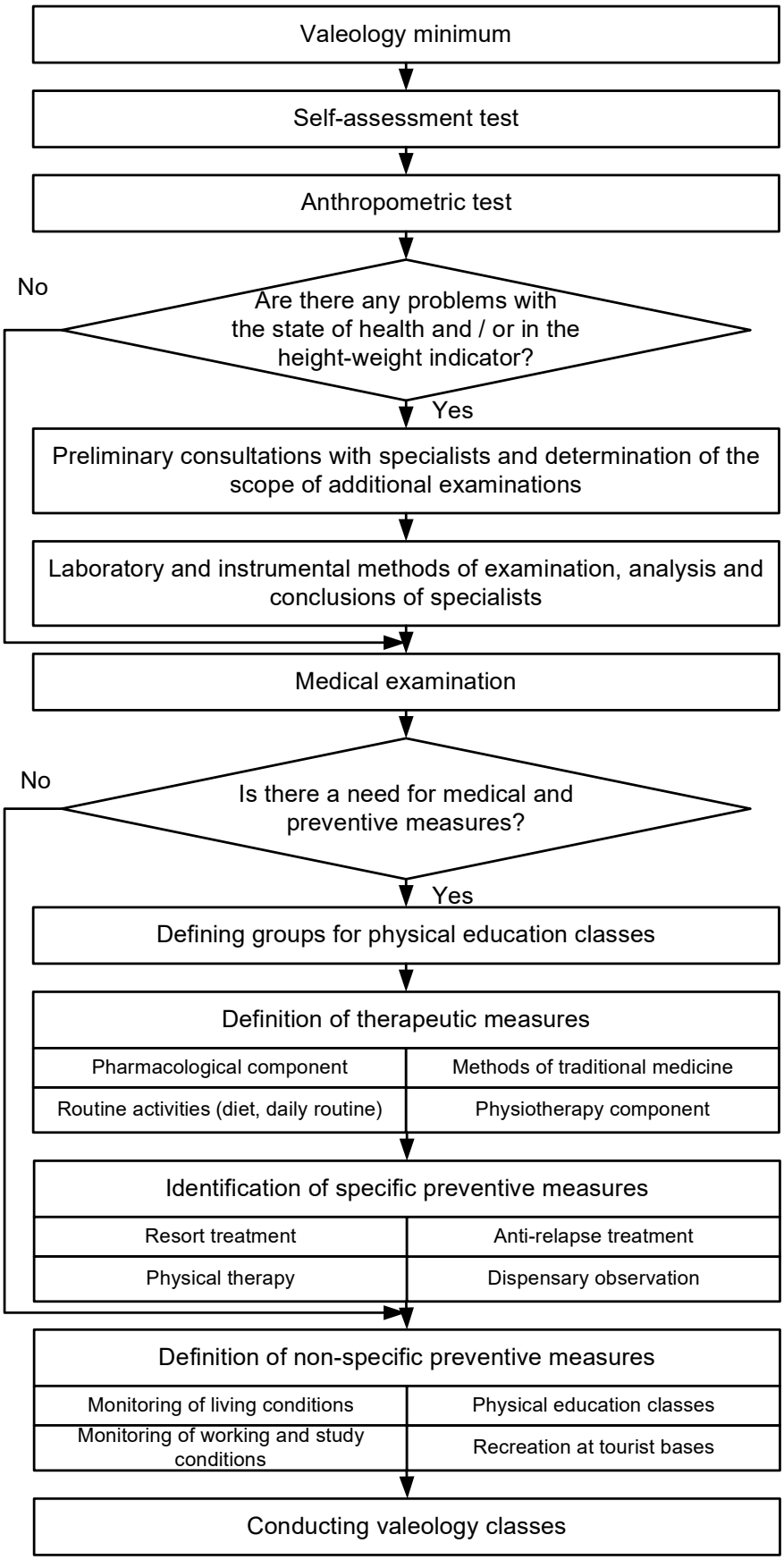


Figure 5. Technology for assessing the health status of 1st-year students

The analysis of the state of health of students is possible on the basis of the data obtained during the medical examination, the data of the students ' access to various specialized medical specialists, as well as the data of the self-assessment test, psychological and anthropometric testing. The tests are designed and adapted to the specifics of the student environment, have original questions. The purpose of these types of testing is to assess the health status of students, as well as to identify deviations from the norm of all types of health: somatic (biological), psychological and social. Great importance is also attached to classes dedicated to valeology and the education of students.

The developed technology of monitoring the state of health of students can be divided into two parts, one of which is devoted to the identification, study, analysis and prediction of somatic morbidity of students, the other-mental health, psychological state and socio-economic environment. All this is carried out within the framework of health-saving measures.

The main elements of control and analysis are the following:

1. research and analysis of the state of somatic health of students, in particular, the main nosological forms that make the greatest contribution to the number of cases and the number of days of disability, the study of the dynamics of temporary disability, forecasting the general trend;

2. analysis of the structure of the dispensary group, identification of the dynamics of the course of diseases during the period of study at the university;

3. analysis of the distribution of students depending on the level of health in the corresponding groups for physical education classes;

4. monitoring of students ' self-assessment of their health status in order to determine the state and priorities of development;

5. analysis of the state of mental health of students, including psychological testing;

6. comparative analysis of some indicators of students of the dispensary group from the standpoint of gender psychology (psychological characteristics of gender);

7. study of the psychological specifics of persons with chronic diseases;

8. to analyze the performance of students with chronic diseases in comparison with the control group and to study the influence of various nosological forms of chronic diseases on the educational process;

9. a sociological survey aimed at studying the influence of social factors on the state of health, the psychological climate and the educational process;

10. study of the socio-economic status of students, study of the family and individual environment of students;

11. analysis of the occurrence of tobacco smoking, the use of alcoholic beverages and narcotic substances, the definition of personal relationships, the study of the influence of the family environment among students;

12. comparative analysis of the correlation between the childbearing age of the mother and the presence of addictions in the offspring.

The creation and practical use of a system for monitoring the state of health of students, as well as the study, assessment and analysis of the impact of various pathogenic factors on it, will allow for rational implementation of diagnostic, therapeutic, correctional, preventive health-saving measures, provide socially adaptive psychological assistance to students during their training in an educational organization, provide rehabilitation and restorative treatment.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-222-237

6.2 Ограничительные мероприятия при эпидемиях и особенности течения карантина при COVID-19

История использования карантина - как ограничительной меры при эпидемических вспышках инфекционных заболеваний является увлекательным и позволяет понять то, как этот метод использовался в прошлом и почему он не потерял своей актуальности сегодня. На протяжении веков, со времен чумы до первых пандемий XXI века, ограничительные меры были основным способом снижения контакта между больными и людьми с риском заражения. В отсутствие необходимых фармацевтических средств, использование таких мер помогало сдержать инфекцию, задержать распространение болезни, предотвратить хаос в обществе и высокую смертность, поддерживая нормальную инфраструктуру.

Организованные мероприятия по борьбе с инфекционными заболеваниями впервые начали проводится во время эпидемии чумы в 1347–1352 годах. Первоначально чума распространялась моряками, крысами и грузом, прибывающим на Сицилию из восточного Средиземноморья. Она быстро распространялась по всей Италии, уничтожая население крупных городов и государств, таких как Флоренция, Венеция и Генуя. Чума затем переместилась из портов Италии в порты Франции и Испании. Из северо-восточной Италии чума пересекла Альпы и перенеслась в Австрию и Центральную Европу. К концу четырнадцатого века эпидемия ослабла, но не исчезла. Отмечались вспышки легочной формы чумы в разных городах в течение следующих 350 лет [287,288,291,292,293].

Медицина была бессильна против чумы. Единственным известным на тот период способом избежать заражения являлось недопущение контакта с инфицированными людьми и загрязненными предметами. В связи с этим, некоторые города не позволяли входить в их города, торговцам и группам меньшинств, таким как евреи и люди с проказой. Санитарный кордон не должен был быть сломлен даже под страхом смерти, его охраняли вооруженные военные в точках доступа к городам. Реализация этих мер потребовала быстрых и

решительных действий со стороны властей, включая оперативную мобилизацию городских полицейских сил. Жесткое подразделение на здоровых и инфицированных людей было первоначально достигнуто посредством использования временных лагерей [286,289, 294].

Карантин был впервые введен в 1377 году в Дубровнике на побережье Далмации в Хорватии, а первый постоянный чумный госпиталь (или "лазаретто") был открыт в Венецианской республике в 1423 году на небольшом острове Санта-Мария ди Назарет. "Лазаретто" обычно упоминается как "назаретум" или "Лазаретум" из-за сходства этого слова с библейским именем Лазарь. В 1467 году венецианскую систему приняла Генуя, а в 1476 году в Марселе, Франции больница для лечения проказы была преобразована в такой лазарет. Лазареты были расположены достаточно далеко от жилых районов города, чтобы ограничить распространение болезни, но достаточно близко, чтобы транспортировать больных. По возможности лазареты располагались так, чтобы определенный барьер, такой как море или река, отделял их от города. В портах лазареты состояли из зданий, используемых для изоляции пассажиров и членов экипажа, которые имели подозрение на чуму. Товары с судов выгружались в обозначенные здания. Процедуры для так называемой «чистки» различных продуктов назначались в строго определенное время. Такие материалы как шерсть, пряжа, ткань, кожа, парики и одеяла считались наиболее опасными для передачи заболевания. Обработка товаров состояла из постоянной вентиляции, воск и губки после обработки погружались в проточную воду на 48 часов [290,294,295,296].

Неизвестно почему именно показатель 40 дней был выбран в качестве длительности времени для изоляции, необходимой для избежания заражения. Возможно, такая концепция была связана с теорией Гиппократа относительно инфекционных заболеваний. Другая теория заключалась в том, что количество дней было связано с теорией чисел Пифагора, согласно которой число 4 имело особое значение. Сорок дней также были периодом библейского страдания Иисуса в пустыне. Считалось, что сорок дней представляют собой время,

необходимое для рассеивания ядовитых веществ из тел людей и товаров через систему изоляции, фумигации и дезинфекции. В последующие века система изоляции была значительно улучшена.

Первые английские правила карантина, разработанные в 1663 году предусматривали заключение (в устье реки Темза) судов с подозреваемыми на заражение чумой пассажиров и экипаж. В 1683 году в Марселе новые законы требовали, чтобы все лица с подозрением на чуму были помещены на карантин и прошли дезинфекцию. В портах Северной Америки карантин был введен в течение того же десятилетия, когда предпринимались попытки контроля желтой лихорадки, которая впервые появилась в Нью Йорке и Бостоне в 1688 и 1691 годах. В некоторых колониях страх вспышек оспы, совпавший с прибытием судов, побудил органы здравоохранения ввести обязательную домашнюю изоляцию лиц с оспой, хотя для защиты от этой болезни использовалась другая, противоречивая на тот период стратегия - вакцинация. В США карантинное законодательство, которое до 1796 года было ответственностью штатов, осуществлялось в портовых городах, которым угрожала желтая лихорадка из Западной Индии. В 1720 году во время эпидемии чумы, вспыхнувшей в Марселе и разоренном Средиземноморском побережье Франции, вызвало большие опасения в Англии. В Англии действовал Закон о карантине с 1710 года, был возобновлен в 1721, 1733 и в 1743 годах во время катастрофической эпидемии в Мессине, Сицилия. Система активного наблюдения была создана в основных Левантинских городах. Сеть, образованная консулами разных стран, соединила великие средиземноморские порты Западной Европы [297,298,299,300].

К XVIII веку появление желтой лихорадки в средиземноморских портах Франции, Испании и Италии вынудило правительство ввести правила, связанные с использованием карантина. В XIX веке появилась еще более страшная угроза - холера. Холера возникла в период нарастания процесса глобализации, вызванной технологическими изменениями в транспортной системе, резким сокращением времени в пути на пароходах и через железные дороги, а также ростом торговли. Холера или «азиатская болезнь», достигла Европу в 1830 году и Соединенных

Штатов в 1832 году ужаснув все население. Несмотря на прогресс в отношении определения причины и передачи холеры, у медицины того времени не было эффективных способов для борьбы с этим заболеванием [301,302,303].

Во время первой волны вспышек холеры стратегии, принятые должностными лицами здравоохранения, были в основном такими же как против чумы. Строительство новых лазаретов было запланировано в западных портах. Была создана обширная структура около города Бордо во Франции. В европейских портах был запрещен вход для кораблей, если у них были «нечистые лицензии», то есть если суда прибывали из районов, где бушевала холера. В городах власти использовали социальные вмешательства и традиционные инструменты для профилактики инфекционных заболеваний того времени. Например, путешественники, которые имели контакт с инфицированными или прибывшие из мест, где была эпидемия холеры, помещались на карантин, а больные принудительно в лазарет. Таким образом, местные власти пытались держать опасные слои общества вдали от города. В 1836 году в Неаполе чиновники здравоохранения препятствовали свободному движению проституток и нищих, которые считались носителями инфекции и, таким образом, представляли опасность для здоровья городского населения. Эти мероприятия также включали полномочия для вмешательства в жизнь населения в обычное время, что вызывало широко распространенный страх и обиду граждан.

Группа людей, которые не верили в контагиозность холеры, оспаривали карантин и утверждали, что данная практика была пережитком прошлого, бесполезной и вредной для торговли. Они жаловались, что свободному движению путешественников мешали санитарные кордоны и контроль на пограничных переходах, которые включали фумигацию и дезинфекцию одежды. Кроме того, карантин внушил людям ложное чувство безопасности, которое было опасным для общественного здравоохранения, потому что оно отвлекало людей от принятия правильных мер предосторожности. Международному сотрудничеству и координации препятствовало отсутствие согласия

относительно использование карантина. Дискуссии среди ученых и деятелей сферы здравоохранения, тянулись на протяжении десятилетий, как показано в дебатах во время международных санитарных конференций. В особенности после открытия в 1869 году Суэцкого канала, который воспринимался многими как ворота для ввоза болезней из Восточных стран. Несмотря на распространенные сомнения относительно эффективности карантина, местные власти неохотно отказывались от традиционных стратегий, которые обеспечивали сохранность от паники в обществе, которая во время серьезной эпидемии могла порождать хаос и нарушать общественный порядок.

Поворотным моментом в истории карантина стало определение возбудителей большинства наиболее опасных эпидемических заболеваний на рубеже XIX и XX веков. Профилактика холеры, чумы и желтой лихорадки стала рассматриваться отдельно.

В 1911 году в одиннадцатом издании Британской энциклопедии подчеркивалось, что старая санитарно-профилактическая система задержания кораблей и людей стала делом прошлого. В то время борьба с инфекционными заболеваниями казалась выигранной, и старые профилактические практики остались лишь как архаичная научная ошибка. Никто не ожидал, что через несколько лет народы снова будут вынуждены принять чрезвычайные меры в связи с появлением новой серьезной угрозы для здоровья людей - пандемии гриппа 1918 года, которая в 1918 году поразила мир тремя волнами и осталась в истории как "испанка". В то время этиология этого заболевания была неизвестной. Большинство ученых считали, что возбудителем болезни была бактерия Haemophilus influenzae, идентифицированная в 1892 году немецким бактериологом Ричардом Пфайффер [304].

В 1918–1919 годах в мире, разделенном прошедшей войной, многосторонние системы эпидемиологического надзора за здоровьем, которые были тщательно сформированы в предыдущие десятилетия в Европе и Соединенных Штатах, не позволили контролировать пандемию гриппа. Родоначальник Всемирной организации здравоохранения - Международное

бюро социальной гигиены, расположенное в Париже, не смогло сыграть никакой роли во время вспышки. В начале пандемии медицинские офицеры армии изолировали солдат с симптомами, но болезнь, которая была чрезвычайно контагиозной, стала быстро распространяться, заражая людей почти в каждой стране. Различные меры борьбы с пандемией были испробованы. Органы здравоохранения в крупных городах западного мира реализовывали целые ряды стратегий для сдерживания болезней, включая закрытие школ, церквей и театров, а также приостановку общественных собраний. В Париже спортивное мероприятие, в котором должна было принять участие 10 000 молодых людей, было отложено. Йельский университет отменил все публичные встречи на кампусе, а некоторые церкви в Италии приостановили исповеди и похоронные церемонии. Врачи поощряли использование таких мер, как гигиена дыхания и социальное дистанцирование. Тем не менее, меры были приняты слишком поздно и в несогласованном порядке, особенно в пострадавших от войны районах, где вмешательства (например, ограничения на поездки и пограничный контроль) были непрактичными, в то время, как движение войск облегчало распространение вируса [305,306,307,308].

В Италии, в которой наряду с Португалией была самая высокая смертность в Европе, школы были закрыты сразу после первого случая необычно протекавшей тяжелой геморрагической пневмонии. Однако это решение о закрытии школ не было одновременно принято всеми органами здравоохранения и образования. Решения, принимаемые органами здравоохранения, часто казались сфокусированными больше на успокоение общественности за счет предпринимаемых усилий прекратить передачу вируса, а не для того чтобы фактически остановить передачу вируса. Меры, принятые во многих странах несоразмерно затрагивали различные этнические и маргинальные группы. В колониальных владениях, ограничения на поездки затронули местное население. Роль, которую играли СМИ, в оказании влияния на общественное мнение, стала увеличиваться со временем. Газеты заняли противоречивые позиции в отношении мер здравоохранения и способствовали распространению паники.

Corriere della Sera, самая крупная и влиятельная газета Италии, была принуждена гражданскими властями прекратить сообщать о количестве смертей (150–180 смертей/день) в Милане, потому что сообщения вызвали большое беспокойство среди граждан. В охваченных войной странах цензура вызвала недостаток коммуникации и прозрачности в отношении процесса принятия решений, что приводило к путанице и неправильному принятию мер борьбы с болезнями и средств профилактики, таких как маски для лица (по иронии судьбы называемыми тогда «морды» на итальянском).

Когда новая созданная организация - Всемирная организация здравоохранения приняла ответственность за международные карантинные правила в 1948 году, практика и порядок карантина значительно различались в разных странах, и общая ситуация была запутанной. Действующие международные санитарные конвенции были составлены в разное время, каждая с отдельной целью. Ни одна концепция не была общепринятой, так как разные страны придерживались различных взглядов на проблему. Кроме того, с момента принятия конвенций условия изменились, следовательно, они не приняли во внимание новые доступные методы для борьбы с некоторыми из заболеваний, которые они охватывали, и при этом они не были созданы, чтобы иметь дело с значительно увеличенным объемом и скоростью международного трафика.

Во время I Всемирной ассамблеи здравоохранения (1948 год) был введен один общий код на основе современных эпидемиологических принципов для обеспечения стран одной международной концепцией, которая могла бы быть адаптирована к изменяющимся условиям без задержек из-за формальностей при каждом изменении подписей и ратификации. Положение о такой концепции карантина существует в Конституции Всемирной организации здравоохранения, которая в статье 21 утверждает, что Всемирная ассамблея здравоохранения имеет право принимать нормативные акты в отношении санитарных и карантинных требований и в статье 22, которая гласит, что принятые правила вступают в силу для всех государств-членов.

Международные санитарные правила (1951 года). В конечном итоге, до четвертой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения соглашение было достигнуто, хотя предварительная работа о возможности составления правила замены санитарных конвенций уже была предпринята в 1946–1948 годах. Правила были подписаны как Правила № 2 ВОЗ 25 мая 1951 года. Эти правила охватывали и все еще охватывают все виды международных перевозок - суда, самолеты, поезда и дорожные транспортные средства. Они имеют дело с санитарными мерами по борьбе с заболеваниями в морских портах и аэропортах открытыми для международного движения, включая меры, проводимые при прибытии и выезде, санитарные документы и санитарные сборы. Правила представляют собой «максимальные меры, применимые к международным перевозкам, которое государство может потребовать для защиты своей территории от карантинных заболеваний».

Международные медико-санитарные правила (1969 и 2005 годов). Международные санитарные правила были пересмотрены и приняты ВОЗ под новым названием Международных медико-санитарных правил в 1969 году. Количество заболеваний, охватываемых этими правилами, сократилось с шести до четырех (холера, чума, желтая лихорадка и оспа). Оспа была впоследствии исключена путем внесения поправок (1981год) после ее глобальной ликвидации. Столкнувшись с глобальными проблемами, вызванными новыми и возрождающимися инфекционными заболеваниями в конце XX и в начале XXI века ВОЗ выпустила полностью пересмотренный свод Международных медико-санитарных правил в 2005 году. Правила 2005 года открыли новый глобальный режим наблюдения за состоянием общественного здоровья, что требует от государств-членов незамедлительно уведомлять ВОЗ обо всех опасных ситуациях, которые могут представлять собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение [311, 312] .

Изоляция в строгом медицинском смысле была основным методом предотвращения распространения инфекции еще со времен Ветхого Завета,

учитывая ограниченность знаний об этиологии различных инфекционных болезней и соответствующих лекарств для борьбы с инфекцией. Считалось, чтобы можно было избежать таких заболеваний, как проказа и чума, не допуская контакта между больными и здоровыми людьми. Практика обозначения хижин или деревень, в которых находили тяжелые инфекционные заболевания и которые следует избегать, присутствовали в культуре нескольких народов Африки, Азии и Европы. Зоны изоляции варьировались по географическим размерам от лагерей до отдельных домов. У всех было одинаковое общее представление о внешней изоляции пациентов от восприимчивых людей, живущих вне изоляционного блока и внутри него. Было трудно добиться эффективной изоляции в случаях, когда заболевания были эндемичными, но сравнительно легко, когда оно развивалось на судах, которые подходили к свободным от болезней портам. Таким образом, изоляция судов была более успешной мерой, чем изоляция инфицированных пациентов на суше.

Научная основа концепции изоляции была сформирована после появления теорий Пастера и Коха об инфекционных заболеваниях в конце XIX века. Однако задолго до этого выяснилось, что такие заболевания распространяются при контакте. Самые ранние европейские свидетельства были найдены в трудах об оспе и кори, написанных Джироламо Фракасторо из Вероны. В классической книге Фракасторо связывал эти заболевания с конкретными семенами, которые распространяют болезнь при непосредственном контакте человека с человеком через промежуточные объекты.

Во время второй пандемии в XX веке, пандемии «азиатского гриппа» 1957–1958 годов некоторые страны уже заранее приняли меры по борьбе с распространением болезни. Та инфекция протекала, как правило, слабее чем грипп 1918 года, и ситуация в мире значительно отличалась. Понимание гриппа значительно продвинулось: возбудитель был выявлен в 1933 году, вакцины для сезонных эпидемий были доступны, а антибиотики были доступны для лечения осложнений. К тому же, Всемирная организация здравоохранения осуществила глобальный эпидемиологический надзора за гриппом, который обеспечивал

раннюю профилактику начиная с того момента как новый вирус гриппа (H2N2) начал распространяться в Китае в феврале 1957 года. Вакцины были разработаны в западных странах, но еще не были широко доступны когда пандемия начала распространяться одновременно с открытием школ в нескольких странах. Меры контроля (например, закрытие приютов и яслей, запреты на публичные собрания) использовались в странах по-разному. В лучшем случае, они просто откладывали появление болезни на несколько недель.

Этот сценарий повторился во время пандемии гриппа A (H3N2) 1968–1969 годов, которая стала третьей и самой легкой пандемией гриппа XX века. Вирус был впервые обнаружен в Гонконге в начале 1968 года и был привезен в США в сентябре 1968 года морскими пехотинцами, возвращавшимися из Вьетнама. Зимой 1968–1969 годов, вирус распространился по всему миру, методы борьбы были ограничены и не было никаких конкретных мер сдерживания [309, 310].

Новая глава в истории карантина началась в начале XXI века. Как традиционное вмешательство мера карантина была возрождена в ответ на глобальный кризис, вызванный появлением атипичной пневмонии, ставшей серьезной угрозой для общественного здравоохранения во всем мире. SARS, который возник в провинции Гуандун, Китай, в 2003 году, распространился по маршрутам воздушных перевозок и быстро стал глобальной угрозой из-за быстрой передачи и высокой смертности, а также из-за отсутствия эффективных противовирусных препаратов и вакцины. Однако по сравнению с гриппом и ОРВИ, у атипичная пневмония более менее контагиозной и имела более длительный инкубационный период, обеспечивая время для введения ряда мер сдерживания, которые работали достаточно неплохо. Выбор мер сдерживания варьировали в разных странах, наиболее сильно пострадавших от атипичной пневмонии (Китай, Гонконг; Сингапур, Канада). В Канаде органы здравоохранения просили лиц, которые могли подвергнуться контакту с SARS, принять добровольный карантин. В Китае полиция оцепляла здания, были организованы контрольно-пропускные пункты на дорогах и даже установленные веб-камеры в частных домах. Особенно сильным был контроль над людьми в

низших социальных слоях населения. Правительственные структуры были уполномочены изолировать работников в пораженных инфекцией районах. Чиновники общественного здравоохранения в некоторых областях прибегали к принудительным полицейским мерам, используя законы с чрезвычайно суровыми наказаниями (включая смертную казнь), против тех, кто нарушал карантин. Как и в прошлом, принятые в некоторых странах меры способствовали дискриминации людей и некоторые общины подняли протесты на ограничения путешествий.

Историческая перспектива помогает понять в какой степени паника, связанная с социальными предрассудками, срывала усилия общественного здравоохранения по борьбе с распространением инфекционных заболеваний. Во время вспышек чумы и холеры страх перед дискриминацией, обязательным карантином и изоляцией привел наиболее уязвимые социальные меньшинства к побегу из очагов инфекции, что способствовало распространению болезни дальше и быстрее. Но в эпоху глобализации страх, тревога и паника, подкрепленные СМИ, может распространяться дальше и быстрее, играя большую роль, чем в прошлом. В таких условиях все население, а не только его отдельные группы подвергается риску быть притесненным. Перед лицом новых проблем в XXI веке из-за растущего риска возникновения и быстрого распространения инфекционных заболеваний, карантин и другие инструменты общественного здравоохранения остаются центральными для обеспечения сдерживания инфекции. Но эти меры по своей природе требуют тщательной подготовки, чтобы избежать предрассудков и нетерпимости со стороны общества. Общественное доверие должно быть достигнуто путем регулярной, прозрачной и комплексной коммуникации, которая позволяет достигнуть баланса между рисками и преимуществами подобных мер. В связи с этим планирование адекватных ограничительных мер требует учитывать ценные уроки прошлого.

Особенностью нынешней пандемии COVID-19 является то, что она влияет не только на физическое здоровье, но и на психическое благополучие населения.

Несмотря на то, что слова «беспокойство», «страх» и «стресс» периодически звучат в СМИ, это не воспринимается как что-то специфическое. Однако, с психологической точки зрения, нынешняя ситуация является совершенно новым источником стресса для общества. Многие сравнивают пандемию со стихийным бедствием или войной, но в подобных обстоятельствах угрозу легко узнать, тогда как при пандемии «угроза» может исходить от человека, который просто стоит рядом. С ростом числа пострадавших, в стране ежедневно сообщается о новых выявленных случаях, что ведет к распространению паники и беспокойства в связи с неизвестным заболеванием.

Новый коронавирус - (SARS-Cov2), вызывающий развитие тяжелой вирусной пневмонии появился в Ухане, Китай, в декабре 2019 года. ВОЗ - назвала ее “COVID-19” и в последствии объявила в мире пандемию этого заболевания 11 марта 2020 года. На сегодняшний день в мире практически не осталось стран, не сталкивавшихся с этим заболеванием. Китай был первой страной, которое ввело карантин в Ухане 23 января 2020 года, а затем и по всей стране. Китайские специалисты в области общественного здравоохранения первыми поняли, что болезнь вряд ли будет контролироваться без строгих ограничительных мероприятий.

Чтобы оценить эффективность карантина при COVID-19, проводились исследования, использовавшие метод математического моделирования развития эпидемий инфекционных заболеваний, который показывает, как быстро люди превращаются из подозреваемых в подверженных воздействию инфекции, далее в инфицированных, а затем в перенесших инфекцию или погибших от нее. Используя такую модель, китайские ученые показали, что строгие карантинные меры в Китае, такие как домашний карантин, ограничения дорожного движения, запреты на поездки, продление китайских новогодних каникул и внепланового отпуска значительно уменьшили передачу инфекции в обществе и были чрезвычайно успешными при контроле начальных этапов распространения эпидемии. Другое исследование с использованием похожей модели выявило, что карантинные меры являются более практичными, чем пограничный контроль и

санитарные кордоны для уменьшения распространения COVID-19. При соблюдении 100% строгого карантина модель прогнозировала, что число случаев снизится на 89,7%. Эта же группа ученых также показала, что размер эпидемии возможно было снизить с 87%, на 100% при соблюдении карантинных мер в самом начале эпидемии в провинции Хубэй, Китай. Хотя определить оптимальный показатель применения карантина в обществе невозможно, такие математические моделирования хорошо иллюстрируют вероятную эффективность недавнего массового карантина.

В упомянутом выше исследовании было также подтверждено, что в провинции Хубэй с задержкой введения карантина на одну неделю, число случаев увеличится на 10%. Напротив, было подсчитано, что более раннее введение карантина на 1-2 недели, могло снизить скорость распространения инфекции на 25% и 57,3% соответственно. Используя метод моделирования было показано, что такая политика, как массовый карантин, строгое ограничение движения населения и крупномасштабный мониторинг подозреваемых в инфицировании оказали наиболее значимый эффект на уменьшение масштабов эпидемии. Задержка в реализации такой политики на 5 дней увеличила бы размер эпидемии в 3 раза.

В некоторых исследованиях были предложены и другие методы смягчения последствий эпидемии кроме карантина. Исследования Майера представили доказательства того, что для разрыва цепи передачи, ограничительные меры должны быть сосредоточены на восприимчивой популяции и побудить поведенческие изменения в них. Hellewell и соавт. обнаружили, что отслеживание контактов и их изоляция являются достаточными для того, чтобы управлять вспышкой COVID-19 в течение 3 месяцев. При этом все контактировавшие должны быть изолированы, а различные сценарии подробно рассмотрены. На основании вышеизложенного, большинство исследований подтвердили выраженный положительный эффект от внедрения массового карантина и ограничения движения в Китае во время эпидемии COVID-19.

Основными рисками психического здоровья людей в обществе являются следующее: неопределенный инкубационный период COVID-19 и его бессимптомное течение с возможной передачей окружающим, отчеты или новости в СМИ о нехватке медицинского персонала, больничных коек и аппаратов ИВЛ, широкомасштабные карантинные меры в крупных городах, ограничивающие движение и общение людей, первоначальное преуменьшение государством серьезности эпидемий, что привело к общественному недоверию.

В США был проведен опрос среди населения в начале пандемии, когда было зарегистрировано всего 5 случаев заражения коронавирусом. Анкетирование показало, что 37% респондентов были действительно обеспокоены распространением коронавируса в стране, 54% не было уверено, что государство сможет его контролировать. Повторный опрос через несколько дней, показал, что 66% опрошенных считали коронавирус реальной угрозой, 56% были обеспокоены его распространением, а 26% считали, что государство принимает недостаточно мер по его сдерживанию.

Страх, который был вызван тяжелом течении заболевания, высокой смертностью, ограничительными мерами, юридическими наказаниями, недоверием к чиновникам, не справившимися с ситуацией и переполненные недостоверной информацией медиа-пространства - все это стало отрицательно сказывалось на психическом состояние людей. Страх перед неизведанным и недостаток знаний, как правило, компенсируется появлением слухов, домыслов, ложных новостей и теорий заговора, что в современном мире уже начали называть дезинфодемией. В эпохе интернета и социальных сетей информация стала распространяться гораздо быстрее чем сам вирус. Коллективное предубеждения посеяло зерно страха, предрассудков и ксенофобии.

В прошлом было принято ассоциировать вирусные заболевания с регионами, где были обнаружены первые их вспышки. В 2015 году ВОЗ даже разработали рекомендации с целью предотвратить подобные ассоциации, так как они приводят к негативным последствиям в виде страха, гнева и неприязни, направленных на эти регионы и население проживающее в них. Тем не менее,

вспышка COVID-19 во всех СМИ связывалась с Китаем, что привело к тому, что люди азиатского происхождения стали подвергаться социальному неприятию.

Выделяют несколько групп населения, которые наиболее уязвимы к неблагоприятному психологическому влиянию пандемии. Среди них, в первую очередь, это лица, зараженные COVID-19. Это обусловлено тем, что сам факт наличия этого заболевания значительно влияет на психоэмоциональное состояние человека. Усугубляют состояние такие факторы как ограничение контакта с близкими и изоляция. Они могут вызывать аффективные реакции в ответ на стресс с депрессивным или тревожным настроением, в отдельных случаях даже склонность к суициду. Тяжелые симптомы заболевания и побочные эффекты лекарственных средств усиливают это состояние. Было описано много клинических случаев, когда коронавирусная инфекция вызывала бредовые состояния или психоз.

Следующей группой являются лица, находящиеся в изоляции. Влияние социальной изоляции на уязвимые группы населения, такие как пожилые люди и дети, достаточно хорошо известны. Так, показатели травматического стресса у детей, помещенных на карантин во время вспышки атипичной пневмонии 2003 года, были в 4 раза выше обычных показателей. Также, социальный опрос, проведенный в Китае показал, что уровень тревоги у людей, находившихся на 14-дневном карантине положительно коррелировал с показателем стресса и отрицательно коррелировал с качеством сна и уровнем социальной поддержки.

К факторам риска развития психических расстройств разной степени выраженности у медицинских работников относится длинный рабочий день, высокий риск заражения инфекцией, нехватка средств защиты, одиночество, разлука с семьей и физическая усталость. Были сообщения о том, что ограничение свободы вызывало эпизоды коллективной истерии, ведущей медицинский персонал к отчаянным мерам. Сообщалось о случаях суицида в разных странах, включая Италию, где с разницей в несколько дней две инфицированные медицинские сестры совершили самоубийство.

У всех остальных групп населения, которые имеют на сегодня постоянный доступ к СМИ, также велик риск развития психоэмоциональных нарушений. 7 февраля в Сингапуре был объявлен оранжевый уровень опасности по COVID-19. В этот же день по всей стране началась повсеместная паническая закупка продуктов питания и гигиенических принадлежностей, что привели к тому, что во многих магазинах в короткие сроки закончились все запасы. Подобная ситуация наблюдалась во многих странах мира.

Таким образом, карантин и другие методы общественного здравоохранения являются эффективными и ценными способами борьбы с инфекционными заболеваниями и общественным беспокойством, но эти меры всегда широко обсуждались, воспринимаясь как навязчивые и сопровождаясь при всех политических режимах подозрением, недоверием и беспорядками. Эти стратегические меры всегда поднимали и продолжают поднимать разнообразные политические, экономические, социальные и этические вопросы. Перед лицом глобального кризиса из-за развития пандемии, часто попирались человеческие права во имя общего блага. Использование сегрегации или изоляции от отдельных лиц, подозреваемых в инфицировании, часто нарушались свободы и здоровых людей, чаще всего из низших классов, а некоторые группы меньшинств подверглись дискриминации. Эта особенность является почти неотъемлемой частью карантина, в которой прослеживается линия преемственности со времен чумы до наших дней.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-238-246

6.3 Новітні підходи до санаторно-курортної реабілітації пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смерті у всьому світі, що становить приблизно 30% від усієї смертності [313]. Найпоширенішим із захворювань серцево-судинної системи є гіпертонічна хвороба (ГХ) – хронічне захворювання, основним клінічним симптомом якого є потенційно підвищений артеріальний тиск – артеріальна гіпертензія (АГ) [314], яка, ймовірно, є найбільш важливим фактором ризику для розвитку ССЗ.

На теперішній час успіхи сучасної фармакотерапії АГ не призводить до суттєвих позитивних змін у розповсюдженні цього захворювання. Поширеність АГ коливається від 20% до 50% по всій земній кулі [315,316]. В Україні 32% дорослого населення страждає на АГ [317]. Підвищення артеріального тиску (АТ) спостерігається у 4% осіб віком 20-30 років і досягає 50% і більше у віці 50-70 років [318].

Ця обставина вимагає нових підходів до профілактики і лікування АГ [319], в тому числі, в умовах санаторно-курортної реабілітації, де провідна роль належить природним та преформованим лікувальним фізичним факторам [319,320].

Результати деяких небагато чисельних досліджень показують доцільність використання при АГ бальнеотерапії хлоридними натрієвими мінеральними водами (ХНМВ) як у вигляді монотерапії, так і в комплексах із загальною (ЗМТ) чи трансцеребральною магнітотерапією (ТМ), проте відсутні роботи, в яких вивчалась можливість використання «інтенсивного» курортного лікування, коли використовуються як бальнеотерапія, так і комбіновані методики магнітотерапії [321,322].

При санаторно-курортній реабілітації пацієнтів з АГ призначення фізичних факторів в значній мірі грунтується на суб’єктивній оцінці лікарем стану пацієнта в рамках конкретної нозологічної форми. Існуючі стандарти схеми курортної реабілітації не передбачають достатньої результативності при

супутніх патологіях, різної індивідуальної чутливості до фізичних факторів. Практично не розроблені інтегральні параметри-предиктори, з допомогою яких можна вибрати найадекватніший метод реабілітації для конкретного пацієнта, відсутні способи математичного моделювання для вибору тактики санаторно-курортної реабілітації. Для реалізації персоналізованого підходу у виборі тактики нами був створений спосіб математичного моделювання, який є альтернативою до стандартних підходів.

У відкритому перспективному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні приймали участь 72 хворих (42 жінки і 30 чоловіків) у віці від 20 до 74 років (середній вік – 51,3 роки), які страждають на АГ 1-ої та 2-ої стадії, 1-ого ступеня з низьким, середнім та високим ризиком ускладнень. Тривалість захворювання складала від 4 до 22 років. Обстеження і лікування проведено на базі санаторію «Україна» Хмельницької області за період 2016-2020 рр.у відповідності з принципами Хельсинської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи проведення медичних досліджень з участю людини в якості суб’єкта» (2013). Верифікація діагнозу АГ, визначення її стадії та ступеня, стратифікація ризику ускладнень проводили відповідно з прийнятими клінічними рекомендаціями з діагностики і лікування АГ (2013) [323].

Критерії включення: наявність верифікованого діагнозу АГ 1-го ступеня, 1-ої і 2-ої стадії, низького, середнього і високого ризику ускладнень. Критерії виключення: загальні протипоказання для призначення бальнеологічного лікування і магнітотерапії , симптоматична АГ, хронічна серцева недостатність вище 1-ої стадії та 1-го функціонального класу (за NYHA), гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, дискуляторна енцефалопатія вище 1-ої стадії, ішемічна хвороба серця та інші органічні захворювання серцево-судинної системи, небажання пацієнта приймати участь в дослідженні та недотримання програми графіку лікування і обстеження.

При поступанні в санаторій протягом 1-2 днів пацієнтам з АГ проводилось обстеження, за результатами яких були сформовані дві групи пацієнтів хворих на АГ, зіставлені за віком, статтю, основним клінічним проявом захворювання і

структурою супутньої патології. На 20-й день призначалось контрольне обстеження.

Перша група пацієнтів складалась з 45 чоловік (25 жінок і 20 чоловіків), яким розроблений нами лікувальний комплекс був призначений з використанням формул математичного моделювання та лінійних дискримінантних функцій [324].

Представникам другої групи (порівняння) в кількості 27 чоловік (17 жінок і 10 чоловіків) було рекомендовано аналогічне санаторно-курортне лікування відповідно з існуючими стандартними підходами та урахуванням показань та протипоказань для бальнеотерапії і магнітотерапії.

Всім обстежуваним проведено вивчення якості життя (ЯЖ) з допомогою комп'ютеризованої версії опитувальника «SF-36 Status Survey» [325]. Анкета включала 36 питань, поділених на 8 шкал: загальний стан здоров'я (GH), фізичне функціонування (PF), рольове фізичне функціонування (RP), тілесний біль (BP), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове емоційне функціонування (RE) і самооцінка психічного здоров'я (MH). Розрахунки дозволяють представити значення кожної категорії ЯЖ від 0 до 100 відн.од., вища оцінка вказує на вищий рівень ЯЖ, величина 100 відн.од. відповідає поняттю повного здоров'я. Показники GH, PF, RP і BP складають фізичний компонент здоров'я (ФКЗ), шкала VT, SF, RF і MH характеризують психологічний компонент (ПКЗ).

Якість життя пацієнтів з АГ була вивчена з допомогою медичного показника якості життя (МПЯЖ) [326]. В анкету для вивчення МПЯЖ пацієнтів з АГ були внесені 18 основних симптомів захворювання. Пацієнт самостійно або з допомогою дослідника відповідає на питання, відмічаючи в анкеті наявність і вираження симптомів хвороби захворювання. Відповідь оцінювалась в балах, сума виражала МПЯЖ.

До і після реабілітації проводилось вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного і діастолічного артеріального тиску, індексу роботи серця (ІРС). Для визначення ударного об'єму серця (УОС)

використовували розрахунковий спосіб за формулою I. Starr в модифікації (1999). Середній гемодинамічний артеріальний тиск (АТср), хвилинний об'єм серця (ХОС) і загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) розраховували за загальноприйнятими формулами.

Пацієнти обох груп на курорті отримували ідентичний комплекс реабілітаційних заходів, що включав дієтотерапію, бальнеотерапію ХНМВ, лікувальну фізкультуру, плавання в басейні, сеанси психотерапії і процедури комплексної магнітотерапії. Бальнеотерапія ХНМВ здійснювалась за такою методикою: мінералізація води у ванні складала 40,3 г/дм³, температура 36ºС, тривалість процедури 10 хвилин, курс лікування – 10 процедур. ЗМТ проводилась з допомогою магнітотерапевтичної імпульсної трьохфазної установки «УМТІ-ФА Колібрі-Експерт». Був використаний перший режим, компоновка соленоїдів у вигляді циліндра, тривалість сеансу – 20 хвилин. Перші дві процедури проводились за схемою: 5 хвилин – інтенсивність магнітної індукції 100%, решта 15 хвилин – 30%. З третьої процедури і до закінчення курсу реабілітації – 50% величина індукції протягом всієї процедури. Курс реабілітації складався з 10 процедур. ТМ проводилась фізіотерапевтичним апаратом «АМО-АТОС-Е» з приставкою «ОГОЛОВ'Я» за наступною методикою: використовувався змінний режим, магнітна індукція 45 мТл, частота модуляції магнітного поля – 1Гц на перших 3-х процедурах з наступним підвищенням до 10 Гц до кінця курсу реабілітації, тривалість процедур 15 хвилин. Курс лікування складався з 10 процедур. Магнітотерапевтичні процедури у представників обох груп призначались за системою чергування (у вільні від бальнеотерапії дні), тривалість курсу лікування для всіх пацієнтів складав 3 тижні.

Представники всіх груп отримали рівноцінну лікарську терапію. Комплекс лікарських процедур складався з урахуванням хронобіологічних ритмів. ХНМВ відпускались від 15.00 до 17.00, в один і той же час, через день; магнітотерапевтичні процедури проводились у ранковий час (з 9.00 до 11.00), в один і той же час, через день. Інтервал між процедурами ТМ і ЗМТ складав не менше 1 години. Спочатку проводилась ТМ, потім ЗМТ. Сеанси лікувальної

фізичної культури і плавання в басейні виконувались пацієнтами 1 раз в день, з 11.00 до 12.00.

Для проведення статистичної обробки фактичного матеріалу використовували пакети прикладних програм «Statistika 6.1»(«Statsoft», США). Для оцінки характеру нормальності розподілу даних використовували візуально-графічний метод і критерії одностайності Колмогорова – Смирнова з поправкою Ліллієфорса та Шапіро – Уілка. В нашому дослідженні визначення у вибірках мало статистично значиму відмінність від нормального, тому дані представляли у вигляді «середнє±стандартне відхилення» (M+SD), і також у відсотках. Для визначення значущості відмінностей використовувався непараметричний U-критерій Манна-Уітні (Mann-Whitney U-test) для порівняння двох незалежних вибірок. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез в дослідженні приймався рівним 0,05. Для побудови математичної моделі вибору тактики санаторно-курортної реабілітації був використаний багатофакторний дискримінантний аналіз. Для кластеризації даних використовувася метод к-середніх, з перевіркою точності розділення груп дискримінантним аналізом [327].

При розробці математичної моделі вибору тактики санаторно-курортної реабілітації нами був створений алгоритм методології персоналізованого підходу, що включав декілька етапів. На першому етапі розроблялась формалізована історія хвороби, клінічні і функціональні показники були закодовані, кількісні значення яких представлялись в натуральних одиницях вимірювання, або балах. Доказова база була представлена 57 клініко-функціональними показниками, що характеризували антропометричні показники, ознаки клінічних проявів захворювання, психологічний статус, параметри якості життя, стан терморегуляції і термореактивності, параметри центральної гемодинаміки.

На другому етапі проведення оцінка інформативності досліджуваних показників, відбір найбільш значущих ознак, а також отримання вирішальних правил у вигляді лінійних класифікаційних дискримінантних функцій. В них

найбільше значущими були 4 показники, які характеризували функціональний стан серцево-судинної системи: середній систолічний АТ (САТд) протягом дня; середньогемодинамічний АТ; частота серцевих скорочень; центральний пульсовий тиск (ПАТЦ).

На третьому етапі визначали правильність вибору тактики комплексної санаторно-курортної реабілітації у пацієнтів з АГ, яка була здійснена двома способами: з допомогою класичного стандартизованого підходу і запропонованих нами прийомів математичного моделювання. Отримані дані показали, що вибір тактики санаторно-курортної реабілітації у пацієнтів з АГ виявляє суттєве значення на її медичну результативність. При аналізі основних показників якості життя, що характеризують суб'єктивну складову ефективності лікувальних заходів, як правило, у пацієнтів порівнювальних груп спостерігалась односпрямованість змін, які показані в табл.1 і табл.2. Відмінності, в основному, носили кількісний характер. Наприклад, до реабілітації велична МПЯЖ у пацієнтів 1-ої групи складала 11,9±2,8 балів, у 2-й групі – 12,0±3,1балів, відповідно після реабілітації виявлено зниження на 29,4% (8,4±3,0 бали; $p<0,001$) і 7,5% (11,1±2,9 бали у представників; $p=0,041$). Виявлено, що нормалізація клінічних проявів у представників 2-ої групи і, в більшій мірі, у пацієнтів 1-ої групи, відбувалась за рахунок зменшення характеру і вираження такої симптоматики, як головні болі, запаморочення, відчуття важкості в голові, стомлюваність, дратівливість, плаксивість, кардіалгії, зниження працездатності та пам'яті.

Порівняльний аналіз вибору тактики санаторно-курортної реабілітації у вигляді математичного моделювання і стандартизованого підходу за шкалами SF-36 показав, що у першому випадку значно вищі виявились показники , які характеризують фізичний компонент здоров'я. Так у пацієнтів 1-ої групи після реабілітації мало місце підвищення загального стану здоров'я (на 8,5%; $p=0,021$), фізичного функціонування (на 18,2%; $p=0,000\ldots$), рольового фізичного функціонування (на 34,5%; $p=0,000\ldots$) і тілесного болю (на 16,6%; $p=0,000\ldots$). Динаміка аналогічних параметрів в порівняльній групі показала значно менший

приріст, а вірогідність спостерігалась тільки у показників фізичного функціонування та тілесного болю, відповідно, на 7,3% (p=0,032) і на 13,3% (p=0,009). Серед показників, які характеризують психологічне здоров'я вірогідність мала місце тільки у пацієнтів 1-ої групи за шкалою «рольове емоційне функціонування» у вигляді збільшення на 9,5% (p=0,007).

Аналіз гемодинамічних показників показав, що санаторно-курортна реабілітація найефективніша у пацієнтів, вибір лікування яких зумовлений математичним моделюванням. Про свідчать всі показники. Так, у представників 1-ої групи мало місце зниження систолічного, діастолічного і середньогемодинамічного АТ і ЗПСО, відповідно, на 8,9% (p=0.009), на 8,6% (p=0,025), на 8,7% (p=0,046) і 12,3% (p=0,000…). В порівнювальній групі вірогідних змін вищеназваних показників не спостерігалось. Цікавим є зменшення ІРС в обох групах досліджуваних. Динаміка ЧСС і ХОС після санаторно-курортної реабілітації не відзначено ні в 1-й, ні в 2-й групах.

Таким чином, кращі безпосередні результати санаторно-курортної реабілітації в пацієнтів з АГ, оцінювані за гемодинамічними показниками, ознаками клінічних проявів захворювання і параметрами якості життя, виявились вищі у групі пацієнтів, яким санаторно-курортна реабілітація була призначена з допомогою математичного моделювання. Санаторно-курортна реабілітація сприяє зниженню артеріального тиску, периферичного судинного опору і підвищує рівень якості життя пацієнтів з АТ за рахунок його впливу на фізичний компонент здоров'я. Отримані дані стали підтвердженням вірності запропонованих нами формул лінійних дискримінантних функцій . Завдяки їхньому використанню можна більш обгрунтовано призначати «інтенсивні технології» санаторно-курортної реабілітації, коли поряд з бальнеотерапією хлоридними натрієвими мінеральними ваннами, можуть використовуватись апаратні методи фізіотерапії, включаючи трансцеребральну магнітотерапію.

Таблиця 1.

Показники якості життя пацієнтів з АГ в залежності від математичного моделювання вибору тактики санаторно-курортної реабілітації (M$\pm SD$)

(Примітка: * - показник до реабілітації, ** - показник після реабілітації; p – внутрігруповий критерій значущості відмінностей до і після реабілітації; Δ% - динаміка змін показників (в %) до і після реабілітації всередині групи)

Показники	Математичне моделювання (1-а група)	p	Δ%
МПЯЖ, бали	11,9±2,8* 8,4±3,0**	0,000…	-29,4
Загальний стан здоров'я (GH), відн.од.	55,6±4,6* 60,3±3,9**	0,021	+8,5
Фізичне функціонування (PF), відн.од.	62,5±3,2* 73,9±3,0**	0,000…	+18,2
Рольове фізичне функціонування (RP), відн.од.	44,7±3,4* 60,1±3,7**	0,000…	+34,5
Фізичне здоров'я (ФКЗ), відн.од.	50,1±3,3* 58,5±4,0**	0,000…	+16,8
Соціальне функціонування (SF), відн.од.	48,8±3,6* 50,2±3,4**	>0,05	+2,9
Рольове емоціональне функціонування (RE), відн.од.	60,0±4,3* 65,7±4,0**	0,007	+9,5
Самооцінка психічного здоров'я (MH), відн.од.	59,7±2,9* 60,8±3,1**	>0,05	+1,8
Життєва активність (VT), відн.од.	46,0±4,1* 47,5±3,8**	>0,05	+3,3
Тілесний біль (BP), відн.од.	50,0±3,1* 58,3±4,0**	0,000…	+16,6
Психологічне здоров'я (ПКЗ), відн.од.	51,4±3,2* 53,4±3,5**	>0,05	+4,1

Таблиця 2.

Показники якості життя пацієнтів в залежності від стандартного вибору тактики санаторно-курортної реабілітації (M±SD)

(Примітка: * - показник до реабілітації, ** - показник після реабілітації; p – внутрігруповий критерій значущості відмінностей до і після реабілітації; Δ% - динаміка змін показників (в %) до і після реабілітації всередині групи)

Показники	Стандартний вибір (2 група)	p	Δ%
МПЯЖ, бали	12,0±3,1* 11,1±2,9**	0,041	-7,5
Загальний стан здоров'я (GH), відн.од.	53,7±4,4* 52,6±3,2**	>0,05	-2,1
Фізичне функціонування (PF), відн.од.	61,9±3,3* 66,4±2,9**	0,032	+7,3
Рольове фізичне функціонування (RP), відн.од.	52,1±4,0* 54,6±3,8**	>0,05	+4,8
Фізичне здоров'я (ФКЗ), відн.од.	48,7±3,6* 50,9±3,8**	>0,05	+4,5
Соціальне функціонування (SF), відн.од.	50,1±4,0* 50,2±3,7**	>0,05	+1,9
Рольове емоціональне функціонування (RE), відн.од.	58,1±3,9* 60,4±4,2**	>0,05	+3,9
Самооцінка психічного здоров'я (MH), відн.од.	60,8±3,0* 62,0±34**	>0,05	+2,0
Життєва активність (VT), відн.од.	48,1±5,0* 48,0±4,4**	>0,05	-0,2
Тілесний біль (BP), відн.од.	49,8±3,8* 56,4±3,9**	0,009	+13,3
Психологічне здоров'я (ПКЗ), відн.од.	52,7±3,0* 54,0±3,4**	>0,05	+2,5

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-247-253

6.4 Пріоритети національної політики в системі громадського здоров'я України

Формування політик у сфері охорони здоров'я України передбачає створення єдиного медичного простору, доступного, якісного та ефективного для кожного громадянина країни. Забезпечення висококваліфікованого професійного середовища, відповідно до кращих міжнародних практик, підготовленого до викликів сучасної медицини, є на часі становлення державної політики, визначеної Стратегією сталого розвитку «Україна-2020», схваленою Указом Президента України 12 січня 2015 року № 5, і частиною зобов'язань у рамках Угоди про асоціацію з Європейським Союзом та Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами.

У державних документах України значна увага приділена саме політиці у сфері громадського здоров'я. Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 2 вересня 2015 року № 909-р «Питання Міністерства охорони здоров'я» дозволено утворити у сфері управління Міністерства охорони здоров'я України державну установу «Центр громадського здоров'я». Наказом Міністерства охорони здоров'я України 18 вересня 2015 року № 604 затверджено Статут державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». Нова редакція Статуту Центру Громадського здоров'я затверджена Наказом Міністерства охорони здоров'я України 20 березня 2018 року № 515 [328, 329, 330]. Важливим документом уряду є Розпорядження Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 року № 1002-р, яким схвалено «Концепцію розвитку системи громадського здоров'я» [331]. Концепцією визначені основні проблеми, що потребують вирішення. Система громадського здоров'я визнана основою профілактичної медицини, яка має передбачати провідні заходи у сфері охорони здоров'я та бути спрямованою на збереження здоров'я населення і зменшення обсягу витрат на медичне обслуговування. Здоров'я населення є одним із провідних факторів національної безпеки і благополуччя держави, запорукою гармонійних відносин у суспільстві в цілому. Принцип пріоритетності збереження здоров'я в усіх напрямках діяльності

органів державної влади, визначення актуальності проблем у галузі охорони здоров'я комплексними з солідарною відповідальністю всього суспільства за усунення загальних загроз здоров'ю покращить благополуччя в країні. Міжгалузеве співробітництво та координація створення загальних механізмів виконання програм відповідно до потреб держави та очікувань всього суспільства є одним із організаційних принципів формування та розвитку нової для України структури – сфери громадського здоров'я. Постановою Кабінету Міністрів України від 1 лютого 2017 року № 53 «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 29 квітня 2015 року № 266 «Про затвердження переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти» в позицію «22 Охорона здоров'я» внесена спеціальність 229 Громадське здоров'я [332]. Система громадського здоров'я України включена до переліку закладів охорони здоров'я за Наказом Міністерства охорони здоров'я України 16 травня 2018 року № 983 (зареєстровано в Міністерстві юстиції України 11 червня 2018 року за № 691/32143) «Про внесення змін до переліку закладів охорони здоров'я» і є основою профілактичної медицини, принципи розвитку якої враховують інтереси здоров'я в усіх сферах державної політики – попередження захворювань, збільшення тривалості життя та зміцнення здоров'я населення шляхом організованих зусиль суспільства [333].

На сьогодні система громадського здоров'я ще архітектурно не вибудована і потребує розвитку і формування з урахуванням досвіду передових країн світу, країн європейського регіону, національних особливостей. До сьогодні не існує чітко окреслених функцій та майбутніх робочих місць фахівців громадського здоров'я, які навчаються за новими стандартами на першому (бакалаврському) та другому (магістерському) рівнях, переважно у вищих закладах освіти медичного профілю. Виконання основних оперативних функцій в системі громадського здоров'я вимагає компетентності спеціалістів з профілактичної медицини, епідеміології, гігієни, медичної статистики, управління охороною здоров'я, юриспруденції та інше щодо системного збору, аналізу та оцінки даних

про здоров'я різних вікових та професійних груп населення, розробки, планування оздоровчих заходів, визначення їх доцільності та ефективності впровадження у практичну діяльність. У вирішенні таких завдань задіяні різні сектори та відомства господарювання країни, що потребує консолідації та координації дій в інтересах здоров'я всього суспільства, загально урядового підходу до гарантування безпеки довкілля, умов праці, харчових продуктів, місць відпочинку та оздоровлення, побуту, якості та доступності надання медичних послуг. Визнання актуальних проблем в галузі охорони здоров'я комплексними та пов'язаними з соціальними детермінантами здоров'я не має обмежень по всіх рівнях управління державою. Створення бази здоров'я завдяки впровадження імунопрофілактики, формування здорового способу життя передбачено розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26 листопада 2018 року № 530-р «Національний план заходів щодо неінфекційних захворювань» та 27 листопада 2019 року № 1402-р «Стратегія розвитку імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на період до 2022 року» [334, 335].

В Україні напрацьований проект Закону України № 4142 «Про систему громадського здоров'я», до якого внесені зміни та доповнення щодо концепції моделі системи громадського здоров'я під час консультації з експертами та міжнародними партнерами ВООЗ, USAID. Відповідно до Постанови Кабінету міністрів України від 17.02.2021 р. № 106 в Україні планується розвиток мережі територіальних центрів контролю та профілактики захворювань, підпорядкованих Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, та надання йому повноважень для реагування на біологічні загрози і епідеміологічного нагляду [336].

Реалізація політики збереження та зміцнення здоров'я населення України шляхом популяризації прихильності до профілактики та своєчасного виявлення і лікування захворювань; дотримання здорового способу життя; забезпечення біологічної безпеки країни є на часі розвитку нового напряму в охороні здоров'я - системи громадського здоров'я та профілактики захворювань.

Високий рівень інформованості та обізнаності населення щодо заходів профілактики інфекційних та неінфекційних захворювань, доступності методів та якості донозологічних досліджень за наявності чинників ризику, одержання гарантованого пакету медичної допомоги буде сприяти охороні здоров'я, соціальному та економічному розвитку держави.

Реформування медичної сфери починається з підготовки кадрів, створення нового професійного середовища, самовідтворюваного та незалежного з високим кваліфікаційним рівнем.

Кризові демографічні показники, високий рівень малюкової смертності та смертності дітей до 5-ти річного віку, які перевищують європейські більше ніж у 2 рази, серед осіб працездатного віку через захворювання серцево-судинної, дихальної систем, новоутворення, ендокринну патологію потребує нових підходів до розробки профілактичних програм [334, 337].

На сьогодні в Україні на перший план профілактичного напряму в медицині вийшов епідеміологічний нагляд за інфекційною і неінфекційною патологією, біологічна безпека та біологічний захист у діяльності системи громадського здоров'я.

Визнання права кожної людини на здоров'я покладено в основу універсальності місії системи громадського здоров'я. Саме громадське здоров'я є основою сучасної профілактичної медицини, спрямованої на збереження здоров'я всього суспільства за підтримки усіх сфер державної політики. Попередження захворювань, збільшення тривалості життя у здоров'ї призведе до зменшення навантаження на бюджет системи охорони здоров'я та держави в цілому. Формування інтегрованої профілактичної програми збереження і зміцнення здоров'я, створення безпечного виробничого середовища в усіх сферах господарської діяльності країни, умов для здорового способу життя знизить рівень захворюваності в країні.

Завдання, які на сьогодні поставлені перед системою громадського здоров'я в Україні, включають цілу низку проблем, до яких, в першу чергу, відносяться: визначення потреб суспільства у послугах щодо збереження та

зміцнення здоров'я; ідентифікація факторів ризику для здоров'я та їх мінімізація; моніторинг показників стану здоров'я населення в усіх віково-статевих та професійних групах та встановлення індикативних показників для формування санітарно-гігієнічного, епідеміологічного контролю за умовами життєдіяльності; розробка цільових програм з охорони здоров'я; запобігання, своєчасна діагностика та проведення медико-профілактичних заходів; розробка програм популяризації та підвищення рейтингу нової для України сфери в системі охорони здоров'я – громадського здоров'я; забезпечення санітарно-епідемічного благополуччя країни; створення референтної лабораторної бази, яка відповідає сучасним міжнародним вимогам для своєчасної діагностики емержентних хвороб; формування сучасних профілактичних програм специфічної профілактики інфекційних захворювань; забезпечення бази своєчасної готовності до сучасних викликів біологічної небезпеки, надзвичайних станів природного та техногенного характеру; розробка заходів щодо подолання антибіотикорезистентності. Державний підхід до розвитку системи громадського здоров'я змінить свідомість кожного громадянина щодо збереження здоров'я у суспільстві.

Завдання, які стоять перед національною системою громадського здоров'я в Україні, потребують підготовки фахівців нової формації, здатних до комунікативного вирішення питань з ризиків для здоров'я громадян з громадськістю, науковою та політичною спільнотою за участі сучасних засобів масової інформації, соціального маркетингу, відстоювання інтересів здоров'я та благополуччя громад на базі доказових наукових досліджень, залучення досвіду міжнародних практик.

Європейська модель компетенцій для працівників сфери громадського здоров'я включає 10 розділів, кожен з них містить знання, уміння та практичні навички до кожної з 10 оперативних функцій системи для трьох рівнів спеціалістів: експерт, досвідчений та компетентний фахівець [338]. Враховуючи особливості національної системи громадського здоров'я, яка є новою для України і знаходиться на етапі розвитку, то з нашої точки зору значний перелік

запропонованих компетенцій необхідний для всіх представників трудових ресурсів сфери громадського здоров'я [339]. Загальна роль фахівців громадського здоров'я в Україні вимагає від них бути практично експертами у всіх компетенціях, особливо в контролі за інфекційними хворобами та забезпеченням санітарно-епідемічного благополуччя в країні. Від фахівців громадського здоров'я вимагається лідерство щодо бачення місії та стратегії розвитку галузі, вміння керувати змінами, інноваціями при розробці комплексних програм та роботі в команді, бажання до професійного розвитку, мати вплив на прийняття рішень та досягнення позитивних результатів з питань охорони здоров'я у міжсекторальних та міжвідомчих командах на різних рівнях організаційних структур - міжнародний / національний / місцевий. Особливе місце посідає застосування ефективних методів для роботи з урядовими організаціями, регуляторними, професійними та акредитаційними агенціями. Визначення цільової аудиторії для досягнення підтримки та громадського визнання програм з охорони здоров'я, підвищення ефективності реагування на ризики, загрози та шкоду для здоров'я, вибір сучасних засобів масової комунікації та соціального маркетингу є одним із доступних та дієвих методів підтримки суспільства щодо ролі та значимості системи громадського здоров'я в ефективній моніторинговій програмі щодо планування, оцінки результатів епідеміологічного нагляду, лабораторної діагностики, освіти. Практичність, гнучкість системи при досягненні цілей у міжвідомчих програмах з охорони здоров'я населення, залучення в процес відповідальних сторін, оцінка масштабу ініціатив з промоції здоров'я для всього населення, окремих організацій, інституцій, громади дасть можливість встановити довіру та приклад для наслідування, готовності до взаємодії. Без співробітництва та партнерства системи громадського здоров'я з міжсекторальними, міжвідомчими мережами в рамках усіх організаційних рівнів, визначення та управління стосунками із зацікавленими сторонами в комплексних проектах неможливе досягнення позитивних результатів. Знання детермінант здоров'я в різних секторах суспільства дає право включати ці питання з охорони здоров'я в комплексні

профілактичні плани та наукові цільові програми в системі громадського здоров'я в рамках «Здоров'я у всіх політиках».

Зниження престижності професії лікаря, недостатня мотивація молоді щодо одержання спеціальності з громадського здоров'я потребує проведення заходів, поданих вище, враховуючи важливість соціальної місії системи громадського здоров'я для збереження та зміцнення здоров'я у колективному вимірі, політичний та економічний характер їх реалізації. Ефективність функціонування системи громадського здоров'я залежить від політики держави щодо збереження здоров'я населення, економічних інтересів усього суспільства в розбудові профілактичного напряму в охороні здоров'я.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-254-266

6.5 Аналіз використання Lactobacillus reuteri як пробіотика

Щорічно зростає кількість людей, що мають різноманітні розлади шлунково-кишкового тракту. Серед порушень функціонування травної системи людини важливе місце займає дисбактеріоз, що є однією з найпоширеніших «хворіб цивілізації». Офіційно дисбактеріоз не реєструється як захворювання, однак відновленню та нормалізації мікробіоти шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в останні роки приділяється багато уваги. Існує цілий ряд причин виникнення дисбактеріозу, зокрема нестача нуртієнтів, мінералів, вітамінів, харчових волокон, але найважливішою причиною є надмірне використання антибіотиків широкого спектру дії.

Антибіотики широкого спектру дії використовуються не тільки для лікування в екстрених ситуаціях, коли необхідно ефективно захистити організм людини від різної патогенної мікрофлори, але й як профілактично міра, що є абсолютно неефективно і шкідливо для організму людини. Згідно статистичних даних, щороку у США витрачають близько 10 млрд. доларів США на антибіотики. Проте, деякі функціональні розлади здоров’я людини можна виправити за допомогою пробіотиків.

Пробіотики — це живі мікроорганізми, які можуть позитивно впливати на здоров’я людини, нормалізувати склад і функції мікрофлори шлунково-кишкового тракту. Пробіотичні лікарські засоби є не тільки високоефективними проти умовно-патогенних бактерій, вони забезпечують відновлення здорової мікробіоти шлунково-кишкового тракту, що дозволяє отримати швидше одужання та нормальне функціонування організму в цілому.

Найбільш ефективним передбачається використання в якості пробіотиків тих бактерії, що є автохтонними для людини, а також продукти, які їх містять, та мають потенціал застосування у промисловості. Тому найчастіше у склад різних пробіотиків входять представники роду *Lactobacillus* завдяки їхній фізіологічній та технологічній значимості.

Створення харових продуктів та лікарських засобів, що мають пробіотичні властивості, є одним з найважливіших завдань, що стоїть перед біотехнологами, фармацевтами та харчовими технологами.

На основі наукових досліджень можна зробити висновок, що впровадження біологічно-активних добавок для нормалізації ШКТ та функціонування організму людини в цілому у доступній для споживача формі є конкретним та перспективним завданням для розвитку галузі. Тому, у цій роботі запропоновано та розглянуто створення пробіотичного лікарського засобу/харчової добавки на основі *Lactobacillus reuteri*.

6.5.1. Пробіотики та їх поширення на українському фармацевтичному ринку

Пробіотики – це бактеріальні препарати з живих мікробних культур, які призначені для корекції нормальної мікрофлори господаря та лікування ряду захворювань. Доведено, що пробіотики приймають участь у процесах утворення вільних амінокислот, органічних кислот, олігосахаридів, коротколанцюгових жирних кислот, біологічно активних пептидів, бактеріоцину, сприяють зниженню рівня холестерину, конкурентно взаємодіють з молекулами адгезії для патогенних бактерій, мають імуностимулюючу, антиоксидантну дію, нейтралізують харчові канцерогени, впливають на синтез вітамінів. Крім того, активно вивчається цілий ряд імовірних позитивних ефектів пробіотиків: антиканцерогенний, антидіабетичний, антиалергічний, протизапальний тощо.

Оральні пробіотики повинні відповідати наступним вимогам [340]:

1. Мати цитоадгезивні властивості та колонізуючу здатність. 2. Володіти стійкістю до антибіотиків. 3. Активно пригнічувати ріст патогенних мікроорганізмів. 4. Володіти високою стійкістю до несприятливих умов оточуючого середовища. 5. Мати високу синтетичну активність, зокрема продукувати антимікробні речовини. 6. Бути нешкідливими для макроорганізму та його аутомікрофлори в цілому. 7. Стимулювати (моделювати) специфічні та неспецифічні механізми резистентності макроорганізму. 8. Бути генетично

стабільними. 9. Важливе значення має походження продуценту пробіотика. 10. Технологічні характеристики продуценту.

Отже, з вище наведеного переліку можна зробити висновок, що не всі види мікроорганізмів можуть відповідати вимогам до цих характеристик. В основному, як пробіотики у фармації та харчовій промисловості використовують представників родів *Bifidobacterium* (серед них найпоширеніші *B. bifidum, B. infantis B. longum, B. breve*) та *Lactobacillus* (серед них найпоширеніші *L. bulgaricus, L. acidophilus, L. plantarum, L. rhamnosus, L. casei, L. reuteri, L. helveticus*).

Для створення максимально ефективного препарату використовують не тільки один штам мікроорганізму, а намагаються їх комбінувати, базуючись на їх трофічних зв'язках та технологічних властивостях.

Згідно літературних даних розрізняють п'ять поколінь пробіотичних препаратів:

I покоління – монокомпонентні препарати, які містять один штам бактерій (біфідобактерії, лактобактерії, колібактерії, аерококі);

II покоління – антагоністи, які самостійно елімінуються організмом і містять спорові бацили та дріжджеподібні грибки;

III покоління – комбіновані препарати, які містять різні штами мікроорганізмів одного або різних видів;

IV покоління – синбіотики – це різновид комбінації пробіотичного і пребіотичного компонентів;

V покоління – рекомбінантні або генно-інженерні пробіотики, які створені на основі генно-інженерних штамів мікроорганізмів, їх метаболітів, структурних компонентів і мають задані характеристики.

На фармацевтичному ринку України представлені покоління пробіотиків у різних лікарських засобах, що наведені у табл. 1 [341, 342].

Таблиця 1. Склад та класифікація пробіотиків за поколіннями

Покоління пробіотиків	Вид бактерій	Назва препарату
I	Біфідобактерії	Біфідумбактерин, Біфідумбактерин Форте, Біфікол, Біфіліз, Пробіфор, Біфіфор
	Лактобактерії	Лактобактерин, Лактовіт Форте, Лацидофіл
II	Колібактерії	Мутафлор
III	Лактобактерії, Біфілобактерії, Коки	Лактомун, Лактіале, Лакто, Лактімак, Ацидолак, Лінекс, Лаціум
IV	Бацили	Біоспорин, Субалін , Ентерожерміна
	Сахароміцети	Ентерол 250, Нормагут
V		Хілак, Хілак Форте

6.5.2. Мікробіота шлунково-кишкового тракту людини

Склад мікрофлори кишечника дуже неоднорідний і залежить не тільки від ділянки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а й від статі, віку, харчових звичок людини. Загалом у шлунково-кишковому тракті людини налічується понад 400 видів різних мікроорганізмів, серед яких найпоширенішими родами є *Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus, Escherichia.* Найважливішими фактом, що впливає на склад мікрофлори є такі фізіологічні та морфологічні особливості ділянок ШКТ:

- в шлунку ріст мікроорганізмів обмежується кислим середовищем завдяки низькому рівню pH шлункового соку;

- уздовж тонкої кишки концентрація мікроорганізмів поступово збільшується, аж до товстого кишечника, де спостерігається максимальна концентрація мікроорганізмів.

Анаеробні бактерії становлять 95% всієї мікрофлори кишечника, тоді як аеробні — всього 5%. Проте, у товстому кишечнику, де еволюційно

сформувались строго анаеробні умови, спостерігається співвідношення анаеробів до аеробів, як 1000:1 [343].

Людина та її мікроорганізми – єдина симбіотична система, за рахунок якої людський організм може нормально функціонувати, а мікроорганізми виживати і далі поширюватись у екосистемі. У ШКТ людини мікробіота являє собою тонку біоплівку (рис. 1), яка кріпиться до епітеліоцитів слизових оболонок і відіграє важливу роль у формуванні здоров'я, забезпечуючи:

- імунну функцію (синтез імуноглобулінів, забезпечення функціонування імунних клітин);
- травлення та синтез важливих метаболітів (ферментів, вітамінів);
- «мікробний фільтр», який заважає адгезії на поверхні кишечника патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів;
- забезпечує трофічний та енергетичний зв'язок між клітинами слизової оболонки;
- виконує детоксикуючу функцію [344].

Рисунок 1. Біоплівка епітелію кишечника

Загалом мікробіота ШКТ - це унікальна для кожної людини динамічна система, яка змінюється з часом та адаптується відповідно до потреб та стану організму.

Як вже було зазначено, до основних представників мікробіоти людини належать представники роду *Lactobacillus*, типовим видом якої є *Lactobacillus reuteri.* Цей вид має наступні морфологічні та фізіологічні властивості:

- грампозитивні паличкоподібні мікроорганізми, які з часом змінюють свою морфологію до більш зігнутих форм;

- має здатність до адгезії до муцину епітеліоцитів. Можливий механізм даного процесу пов'язують із властивістю *L. reuteri* виробляти поверхневі речовини (муцин-зв'язуючі протеїни, D-аланін-LTA, екзополісахариди, глюкозилтрансферазу А, інулінсахарозу), що сприяють адгезії і формуванню активної біоплівки. Дана біоплівка відіграє роль в імунітеті шляхом синтезу реутерину та модуляції цитокінінів, імуностимулюючих факторів та супресуванням виробництва фактора некрозу пухлин (ФНП) [345];
- бактеріям цього роду притаманна антагоністична дія по відношенню до різних родів патогенних мікроорганізмів, зокрема *Escherichia, Salmonella, Shigella, Proteus, Pseudomonas, Clostridium* і *Staphylococcus* та, у меншій мірі, вони впливають на роди *Streptococcus, Pediococcus, Leuconostoc* і *Lactobacillus*. Бактерії цього роду проявляють фунгіцидну дію на представників родів *Candida, Torulopsis, Saccharomyces, Aspergillus, Fusarium* та протизойну на паразитичний вид *Trypanosoma cruzi* [346].

Даний вид був виділений з різних частин ШКТ (тонкого кишечнику, шлунку, товстого кишечника, калу) людини, мишей, свиней, щурів, курей та індичок Герхардом Ройтером наприкінці 1960-х років [347]. Проте, крім травного тракту, *L. reuteri* були знайдені і в грудному молоці жінок, при чому у різних країнах світу [348].

Як і вся природня мікрофлора, *L. reuteri* зазнає значного агресивного впливу при використанні антибіотиків. У зв'язку з цим можна спостерігати розлади травлення та збільшення частоти випадків запальних хворіб у пацієнтів, у яких виявлено зниження або відсутність клітин *L. reuteri* [349].

Як вже зазначалось вище, одним із факторів формування імунної відповіді за допомогою *L. reuteri* є синтез антибактеріальних речовин, таких як перекис водню, реутерин, реутицелін. Найважливішим з точки зору промислового використання є реутерин – це еквімолярна суміш мономерних, гідратованих мономерних і циклічних димерних форм бета-гідроксипропіональдегіду. При

мікробіологічному синтезі його вихідною речовиною є гліцерин, тому цей синтез можна відтворити у лабораторних умовах, проте за дотриманням умов, які характерні для життя даного виду (T=37 ° C, pH=5-7, анаеробні умови) [350].

Для вирішення проблеми з надмірним використанням антибіотиків все ширше використання у фармації та харчовій промисловості отримують автохтонні для людини види, такі як *L. reuteri.*

Цей вид проявляє значний терапевтичний ефект на здоров'я людей та тварин, у ШКТ яких він поширений.

Для фармакологічної та ветеринарної галузей *L. reuteri* можна застосовувати для:

- виробництва вітамінів B_{12}, B_9 та α-лізину;
- лікування мієлоїдної лейкемії, хвороби Крона, остеопорозу;
- виробництва пробіотичних лікарських препаратів (штами ATCC 55730, *L. reuteri* DSM 17938 (торгівельна назва *L. reuteri Protectis*));
- покращення стану ротової порожнини (зменшення частоти кровотеч з ясен, зменшення кількості зубного нальоту), для цього використовуються штами *L. reuteri* DSM 17938 і *L. reuteri* ATCC PTA 5289 (торгівельна назва *L. reuteri ProDentis*);
- попередження виникнення гастриту шляхом зв'язування *Helicobacter pylori* за допомогою синтезу сульфід-зв'язуючого білка;
- лікування коліків у немовлят при використанні дитячого харчування з додаванням штаму *L. reuteri* 17938 [351];
- використання штаму *L. reuteri* ATCC PTA 6475 для попередження розвитку остеопорозу, викликаного нестачею естрогену в період менопаузи;
- використання штаму *L. reuteri* NCIMB 30242, як добавку у кисломолочні продукти для зниження рівня холестерину у крові людей;
- використання штаму *L. reuteri* 15007 (торгівельна назва *L. reuteri fermentum)* у кількості 6×10^9 КУО/день у кормах для поросят для покращення стану здоров'я тварин після відлучення від матері [352].

Отже, зважаючи на такий значний вплив на організм людини і тварин існує серйозна необхідність впровадження цього виду у промислове застосування для покращення загального стану здоров'я.

6.5.3. Вивчення морфологічних і окремих фізіологічних властивостей *Lactobacillus reuteri*

Для отримання та подальшого вивчення *Lactobacillus reuteri* ми отримували нагромаджувальну культуру шляхом ресуспендування аліквоти дитячого харчування «Nestogen 4» у фізіологічному розчині та посіву суспензії на поживне середовище сусла-агар (6^0 Б). Шляхом проведення ряду пасажей на сусло-агарі (СА) з 2% $CaCO_3$ отримали чисту культуру, яка за морфологічними характеристиками колоній, будовою клітин та їх тинкторіальними властивостями відповідала виду *L. reuteri.*

Клітини виділеного штаму, а також інших представників родини *Lactobacteriaceae* фарбували фуксином або за Грамом згідно стандартних методик і розглядали в світлопольний мікроскоп «Біолам» при збільшенні 15×90.

В якості середовищ для культивування використовували молоко «Селянське ультрапастеризоване» (3,2 % жирності) та «Mlekovita» (безлактозне молоко 3,2 % жирності, виробник Польща). Вибір останнього субстрату був обумовлений зацікавленістю про можливість створення пробіотичного продукту для тієї категорії населення, яка має алергічну реакцію на лактозу.

Титровану кислотність молока та отриманих продуктів проводили стандартним методом титрування з 0,1 н NaOH. Лактозу визначали йодометричним методом. Антибіотикограму проводили зі стандартними дисками диско-дифузійним методом згідно рекомендацій [353].

На етапі виділення нагромаджувальної культури з дитячого харчування «Nestogen 4» шляхом послідовного пересівання на чашки Петрі отримано бежеві колонії з ризоїдними краями, складчастої форми, зверху злегка підняті, шкірястої структури (рис. 2).

Рисунок 2. Колонії виду *L. reuteri* на середовищі СА з додаванням 2% $CaCO_3$ після 48 годин культивування

На етапі визначення чистоти отриманої культури проводили мікроскопування у порівнянні з попередньо вирощеною на СА культурою препарату «Linex», у якому містяться *L. acidophilus (ssp. L. gasseri)* та *Enterococcus faecium* (рис. 3, 4).

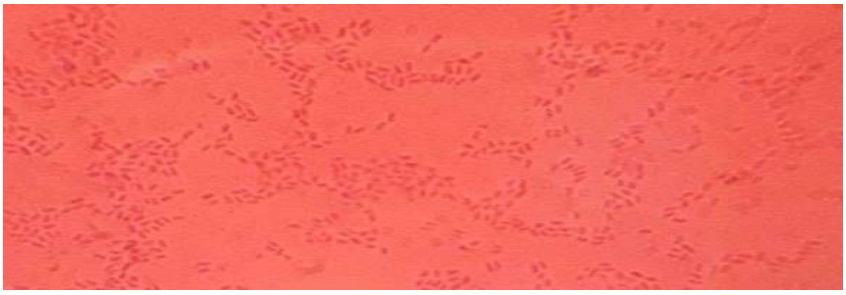


Рисунок 3. Морфологія бактерій *L. reuteri* (15х90)

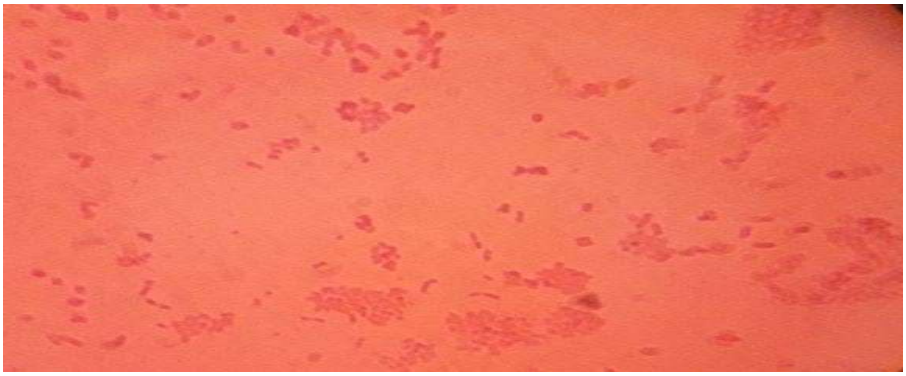


Рисунок 4. Морфологія бактерій препарату «Лінекс» (15х90)

У результаті мікроскопування препарату «Лінекс» були знайдені клітини короткої товстої паличкоподібної форми та диполококи, що є очікувано для

даного препарату. У виділеній культурі *L. reuteri* були знайдені тільки короткі товсті паличкоподібні клітини, що повністю відповідає літературним даним.

Згідно літературних даних *L. reuteri* фарбуються за Грамом позитивно, що і було підтверджено експериментально (рис. 5).

Рисунок 5. Фарбування за Грамом добової культури досліджуваного виду (15×90)

У результаті морфологічного аналізу можна стверджувати, що отримана культура мікроорганізмів належить до виду *L. reuteri.*

Всі молочнокислі бактерії мають здатність зброджувати молоко з різною ефективністю. Наприклад, існують такі активні кислотоутворювальні бактерії як *L. bulgaricus, L. acidophilus,* які мають широке використання у харчових технологіях для виробництва кисломолочних продуктів.

Для перевірки зброджувальної здатності отриманої культури проводилась серія експериментів, в яких в якості субстрату використовувалось молоко «Селянське ультрапастеризоване» (3,2% жирності). Згідно попередніх досліджень [354] в якості контролю обрали йогурт «Галичина».

У результаті проведених дослідів можна побачити, що зброджувальна активність проявляється лише на другу добу ферментації, що свідчить про те, що вид *L. reuteri* є слабким кислотоутворювачем. В усіх повторностях кінцева кислотність через 48 год. культивування становила 92-102^0 Т. В результаті ферментації контрольного взірця утворювався молочнокислий напій кислотністю 132-138^0 Т (рис.6).

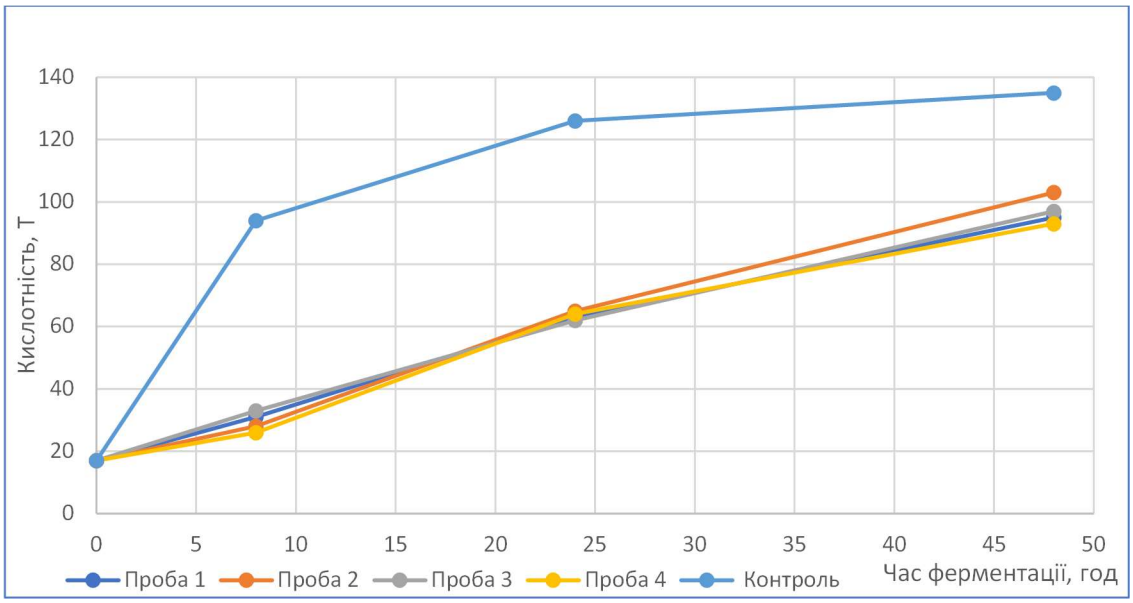


Рисунок 6. Визначення ферментативної активності досліджувальної культури на стандартизованому промисловому молоці.

Ферментація безлактозного молока «Mlekovita» досліджуваною культурою проводилась згідно попередньої методики. Результати отриманих експериментів свідчать про те, що ферментація відбувалася ще повільніше, ймовірно через низький вміст лактози у середовищі (рис.7).

Відповідно до отриманих результатів доцільність виробництва монокультуральних кисломолочних продуктів на основі *L. reuteri* є низькою з точки зору споживчих властивостей.

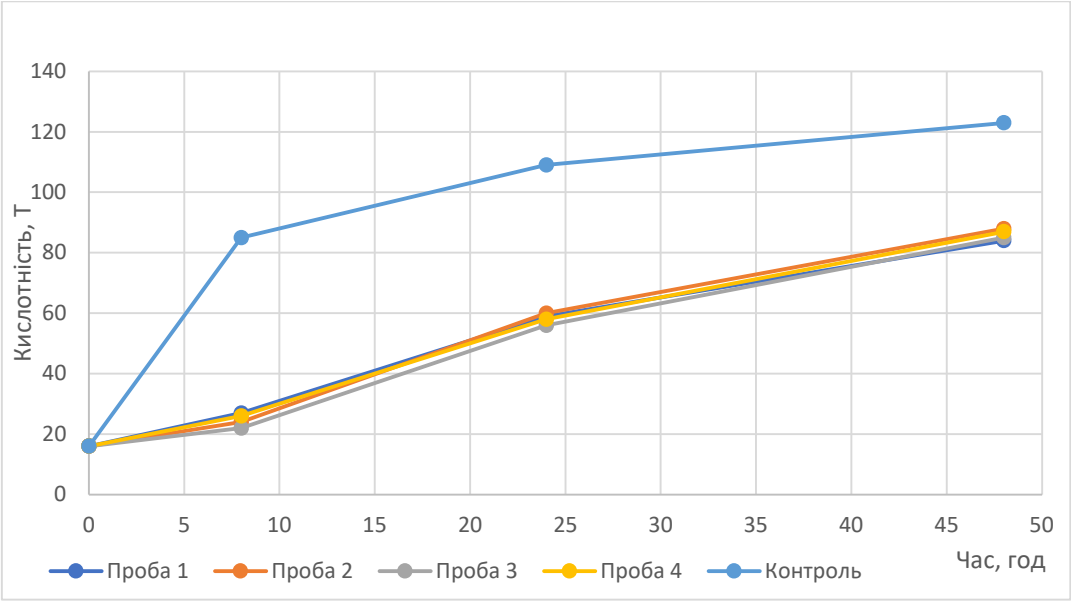


Рисунок 7. Визначення ферментативної активності досліджувальної культури на безлактозному молоці.

Оскільки, згідно вимог, пробіотичні мікроорганізми мають проявляти певну стійкість до антибіотичних препаратів, тому було проведено визначення резистентністі до таких антибіотиків як: ванкоміцин, стрептоміцин, ристоміцин, левоміцетин, лінкоміцин (табл.2).

Таблиця 2. Чутливість мікроорганізмів до антибіотиків

Антибіотик	Зони затримки росту, см	Чутливість
Ванкоміцин	2±0,1	Мало-чутливі
Стрептоміцин	2±0,1	Мало-чутливі
Ристоміцин	1,5±0,05	Мало-чутливі
Левоміцетин	1,4±0,05	Мало-чутливі
Лінкоміцин	2,5±0,1	Помірно чутливі

Як видно з отриманих результатів вид *L. reuteri* є достатньо безпечним для використання у фармацевтичній промисловості. Помірна чутливість до різноманітних антибіотиків свідчить на користь ймовірності використання цього виду для виробництва пробіотичних добавок.

На основі літературних та отриманих експериментальних даних можна розглянути доцільність виробництва лікарського засобу на основі *L. reuteri.* У зв'язку з безсумнівною користю застосування цих бактерій, виникла пропозиція використовувати суспензію цих бактерій у такій лікарській формі як «саше».

Нами запропонована наступна схема виробництва лікарського засобу/харчової добавки у формі «саше»:

1. Перед безпосереднім виробництвом лікарського засобу відбувається підготовка поживного середовища та його стерилізація, а також нарощування живої культури.

2. І стадія – приріст біомаси, коли поживне середовище та жива культура знаходяться в оптимальних умовах у реакторі.

3. ІІ стадія – фільтрування на якій відбувається відділення культивованих мікроорганізмів від поживного середовища.

4. ІІІ стадія – утворення суспензії, якому передує приготування стерильного розчину сахарози.

5. Пакетування.

Виходячи з аналізу літературних даних та власних експериментів можна зробити висновки, що в наш час існує серйозна загроза для людського здоров'я від надмірного використання антибіотиків, що може проявлятись у різноманітних функціональних порушеннях шлунково-кишкового тракту, таких як дисбактеріоз та порушеннях імунітету. Для захисту організму людини треба намагатись використовувати максимально автохтонні види мікроорганізмів та вводити їх у харчові продукти та лікарські засоби, біологічно-активні добавки. Вид *L. reutter* на сьогоднішній день отримує все більше розповсюдження на ринку пробіотичних добавок через свій широкий спектр біологічної дії. Було виділено та досліджено морфологічні та окремі фізіологічні властивості виду *L. reuteri* у лабораторних умовах. При досліджуванні зброджувальної активності *L. reuteri* було доведено, що цей вид є слабким кислотоутворювачем і не підходить для створення монокультуральних кисломолочних продуктів. Пропонується виробництво монокультурального лікарського засобу у формі «саше» на основі *L. reuteri*.

SECTION 7. THERAPY

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-267-276

7.1 Possibilities of predicting the course of myocardial infarction without st-segment elevation by different levels of growth stinulating factor expressed by gene 2 in plasma without / and in combination with other clinical and instrumental parameters

Myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI) is an important medical and social problem due to the likely adverse events and risk of myocardial instability, leading to an increased incidence of recurrent heart attacks [355]. The risk of death during the year in patients with NSTEMI is significantly higher than in patients with STEMI. We examined 90 patients with NSTEMI [355, 356]. It was demonstrated that a complicated course of NSTEMI was registered by us in 22 (24.4%) patients. Of these, 15 (16.7%) observed the occurrence of acute cardiac arrhythmias (ACA), 3 (3.3%) – cardiac conduction disorders (ACD) and 4 (4.4%) - acute heart failure (HF), which corresponded to Killip III. Of the ACA, almost half (53.3%) of patients had frequent ventricular extrasystoles (VE) with episodes of unstable monomorphic ventricular tachycardia (VT), 26.7% had paroxysmal atrial fibrillation (AF), and 20.0% had attacks of persistent VT, which in all cases were in the nature of monomorphic tachycardia. Of the 3 (3.3%) patients in whom ACD was determined, in 2 (66.7%) cases intermittent AV-blockade of the II-III degree was registered and in 1 (33.3%) - SA-blockade of the II degree. Based on this, we considered it appropriate to conduct a separate analysis:

1) complicated course NSTEMI, where the initial parameter was a discrete value with a value of 1 or 0 points (1 point - complicated and 0 points - uncomplicated course of MI, respectively);

2) the emergence of ACA, where the initial parameter was a discrete value with a value of 1 or 0 points (1 point - determined by ACA at hospitalization and 0 points - were absent, respectively);

3) the occurrence of acute heart failure (Killip III), where the initial parameter was a discrete value with a value of 1 or 0 points (1 point - determined clinical signs of Killip III at hospitalization and 0 points - were absent, respectively).

In the Table 1 shows the results of a preliminary rank correlation analysis of Spearman of these initial parameters with the level of ST2 in plasma and various clinical and instrumental parameters.

Table 1.

Correlation relations of the nature of the course of myocardial infarction without elevation of the ST segment with different clinical and instrumental parameters.

Indexes	**Spearman R**	**p-value**
1	**2**	**3**
Complicated course of MI, in points (1 - yes and 0 - no)		
ST2, ng / ml	**0,48**	**<0,0001**
The presence of diabetes in points (1 - yes, 0 - no)	0,18	0,03
Number of points by the GRACE score	0,54	<0,0001
Troponin I level, ng / ml	0,22	0,007
The severity of the coronary arteries (CA) lesion, the total score	0,27	0,004
Absence of hemodynamically significant stenosis of the CA, in points (1 - and 0 - no)	**-0,51**	<0,0001
The value of GFR, in ml / min m2,7 calculated by the CKD-EPI	**-0,19**	0,01
LV myocardial mass index (LVMMI), g / m2	0,22	0,008
Local contractility index (LCI)	0,23	0,008
The value of the average daily HR	0,29	0,005
ACA, in points (1 - and 0 - no)		
ST2, ng / ml	**0,24**	**0,007**
Age, years	0,31	0,0009
Smoking, in points (1 - yes, 0 - no)	0,35	0,0005
The presence of diabetes in points (1 - yes, 0 - no)	0,22	0,02
Number of points by the GRACE score	0,35	0,0002
Left atrium (LA), mm	0,27	0,005
QT variance, ms	0,43	<0,0001

Killip III, in points (1 - and 0 - no)		
ST2, ng / ml	**0,61**	**<0,0001**
Gender in points (1 - men and 0 - women)	-0,21	0,02
The presence of diabetes in points (1 - yes, 0 - no)	0,28	0,003
Number of points by the GRACE score	0,87	<0,0001
The severity of the CA lesion, the total score	0,49	<0,0001
Absence of hemodynamically significant stenosis of the CA, in points (1 - and 0 - no)	**-0,62**	<0,0001
End-systolic distance (ESD), mm	0,60	<0,0001
Diastolic dysfunction of type II, in points (1 - and 0 - no)	0,23	0,01
Average mean night HR	0,22	0,01

It is noteworthy that all analyzed baseline parameters had a statistically significant associative relationship with the level of ST2 in plasma. The latter was highest in the presence of signs of acute heart failure (R = 0.61, p <0.0001) and lowest - in the case of ACA (R = 0.24, p = 0.007). The obtained data suggested that the level of ST2 in plasma is associated primarily with the functional state of the myocardium and the development of myocardial dysfunction and, to a lesser extent, with other complications of MI.

There was a relationship between the presence of diabetes and the value of the GRACE score with all the studied initial parameters. In this case, if the connection with diabetes in all cases was weak and did not exceed R = 0.28, the value of the points on the GRACE score had the nature of the connection of medium and significant strength (R from 0.35 to 0.87). Again, the relationship between these factors was greatest in the case of acute HF (R = 0.28, p = 0.003 for diabetes and R = 0.87, p <0.0001 for the value of the GRACE score, respectively) [357].

Among the instrumental indicators that characterized the nature of the anatomical lesion of the CA, a statistically significant correlation was found only two – the total score of the lesion of the CA and the absence of hemodynamically significant stenosis of the CA. The latter had an associative relationship with a complicated course of

NSTEMI (R = 0.27, p = 0.004 and R = -0.51, p <0.0001, respectively) and acute HF (R = 0.49, p <0, 0001 and R = -0.62, p <0.0001, respectively) and did not show a significant relationship with the occurrence of ACA.

Of the indicators that characterized the structural and functional condition of the myocardium, the value of LVMMI (R = 0.22, p = 0.008) and LCI (R = 0.23, p = 0.008) were associated with a complicated course of NSTEMI, the value of LA, 27, p = 0.005) - with the occurrence of ACA and the value of ESD (R = 0.60, p <0.0001) and the presence of a type II of diastolic dysfunction (R = 0.23, p = 0 , 01) – with acute HF. The value of the mean daily heart rate was associated with a complicated course of NSTEMI (R = 0.29, p = 0.005), the value of the variance of the QT – with the occurrence of ACA (R = 0.43, p <0.0001) and the value of the mean night heart rate (R = 0.22, p = 0.01) – with the emergence of acute HF.

We performed the following linear regression analysis to determine the regression relationship of ST2 in plasma with the nature of the course of NSTEMI and the development of various complications. The results of the analysis are shown in table 2.

Table 2.

Regression relationships of the level of growth stimulating factor expressed by gene 2 in plasma with the nature of the course of myocardial infarction and the development of various complications.

Output parameters	**ST2, ng / ml**	
	R^2	**p-value**
Complicated course of MI, in points (1 - yes and 0 - no)	0,41	0,0004
ACA, in points (1 - and 0 - no)	0,20	0,03
Killip III, in points (1 - and 0 - no)	0,59	<0,0001

To increase the efficiency of predicting the nature of the course of NSTEMI and various complications, the following analysis involved determining the most informative combination of factors with the mandatory participation of ST2. For this purpose, the indicators that were selected in the previous rank correlation analysis were used (Table 1).

The data in Table 3 show that the use of additional, to the level of ST2, clinical and instrumental factors significantly increased the efficiency of regression relationships with complicated course NSTEMI and the development of various complications.

In the case of a complicated course of MI R2 was increased from 0.41 (taking into account only ST2) to 0.62 (taking into account a combination of other clinical and instrumental factors); in case of ACA – from 0.20 to 0.41 and in case of acute heart failure (Killip III) – from 0.59 to 0.84.

Table 3.

Combinations of the most effective regressors	**Beta**	**p-value**	**Impact strength (%) to the output parameter**
1	**2**	**3**	**4**
Complicated course of MI, in points (1 - yes and 0 - no)			
ST2, ng / ml	0,32	<0,0001	35,2
Absence of hemodynamically significant stenosis of the CA, in points (1 - and 0 - no)	-0,30	<0,0001	33,0
The severity of the CA lesion, the total score	0,12	0,02	13,2
The value of the average daily HR	0,17	0,001	18,4
The efficiency of the regression connection: R2 = 0.62; the value of the Fisher test (F) = 50.4 at a critical level of 1.76, p <0.0001			
ACA, in points (1 - and 0 - no)			
ST2, ng / ml	0,09	0,03	10,2
Age, years	0,17	0,005	19,3
Smoking, in points (1 - yes, 0 - no)	0,20	0,001	22,7
LA, mm	0,14	0,008	15,9

QT variance, ms	0,28	0,0001	31,8
The efficiency of the regression connection: R2 = 0.41; the value of the Fisher test (F) = 24.7 at a critical level of 1.82, p = 0.0002			
Killip III, in points (1 - and 0 - no)			
ST2, ng / ml	0,20	0,002	26,0
The presence of diabetes in points (1 - yes, 0 - no)	0,05	0,04	6,5
The severity of the CA lesion, the total score	0,13	0,007	16,9
Absence of hemodynamically significant stenosis of the CA, in points (1 - and 0 - no)	-0,22	0,0004	28,6
End-systolic distance (ESD), mm	0,17	0,006	22,1
The efficiency of the regression connection: R2 = 0.84; the value of the Fisher test (F) = 101.9 at a critical level of 1.79, p <0.0001			

In the analysis of cases with a complicated course of NSTEMI, the largest regression relationship could be achieved using a combination of the following factors: ST2 in plasma in ng / ml (beta = 0.32, p <0.0001), the absence of hemodynamically significant stenosis of the CA (beta = -0 , 30, p <0.0001) and the value of the total score of the severity of the lesion of the CA (beta = 0.12, p = 0.02) according to coronary angiography, the value of the average daily heart rate (beta = 0.17, p = 0.001) for Holter monitoring (HM) of ECG data. The greatest influence on the complicated course of NSTEMI had the plasma level of ST2 and the absence of hemodynamically significant stenosis of the CA according to coronary angiography (exposure force 35.2% and 33.0%, respectively). Of interest was the fact that the absence of hemodynamically significant stenosis of the CA (in feedback) had a greater impact on the initial parameter than the severity of the anatomical lesion of the CA on the total score. Therefore, it should be assumed that the presence of hemodynamically significant stenosis of the CA according to coronary angiography (taking into account the fact that the patient has stenosis without taking into account their number - 1 or more), to a greater extent than the severity of CA damage on the total score causes complicated NSTEMI.

Analysis of factors that were associated with the occurrence of ACA showed low informativeness of ST2 plasma levels (R = 0.20, p = 0.03). Instead, additional consideration of such factors as age (beta = 0.17, p = 0.005), smoking (beta = 0.20, p = 0.001), the size of the LP according to echocardiography (beta = 0,14, p = 0.008) and the QT variance (beta = 0.28, p = 0.0001), determined according to the HM ECG, made it possible to increase the strength of the regression bond to R2 = 0.41, p = 0.0002.

Calculation of the strength of the influence of independent factors on the occurrence of ACA in patients with NSTEMI showed that the greatest influence had 2 regressors: the value of the QT variance in ms as a marker of myocardial electrical instability (strength of the initial parameter - 31.8%), and the presence of smoking, as a risk factor (22.7%). Therefore, the increase in the variance of the QT interval in ms and the presence of a risk factor for smoking, to a greater extent than other factors, causes the development of ACA in patients with NSTEMI. The development of ACA was influenced by the patient's age (19.3%) and the size of the LP (15.9%). The latter factor could be considered a predictor of the development of AF, which was determined in more than half of patients with ACA.

In cases of acute HF, the regression relationship of ST2 plasma levels with the initial parameter was of medium strength and was R2 = 0.59, p <0.0001. Instead, additional consideration of a combination of factors such as a history of diabetes (beta = 0.05, p = 0.04), the total severity of the lesion of the CA (beta = 0.13, p = 0.007) and the absence of hemodynamically significant stenosis of the CA (beta = - 0.22, p = 0.0004) according to coronary angiography, the value of ESD (beta = 0.17, p = 0.006) according to echocardiography, increased the regression relationship to 0.84 (p <0.0000) and brought it to the category powerful. It was noted that the greatest impact on the initial parameter of the calculated indicators had: the absence of hemodynamically significant stenosis of the CA (feedback) (the strength of the impact on the initial parameter - 28.6%), plasma ST2 (26.0%) and the value of ESD (22.1%). Based on the obtained data, it should be assumed that the development of acute cardiac

decompensation in patients with NSTEMI is primarily due to the nature of the anatomical lesion of the CA, the condition of LV contractility and plasma ST2 levels.

Table 4 shows the critical values for the most informative regressors and the odds ratio of events, which allow to predict the probability of an event in the presence of a critical value. As a critical value for quantitative values were used values of 25 percent of the indicator in the sample with a given condition (complicated course of MI; the presence of ACA or Killip III).

Table 4.

Possibilities of predicting the nature of the course of NSTEMI and its complications by critical values of independent factors.

Independent factors	Critical value	Odds ratio
Complicated course of MI, in points (1 - yes and 0 - no)		
ST2, ng / ml	> 33	3,1 (2,7-3,9)
Absence of hemodynamically significant stenosis of the CA, in points (1 - and 0 - no)	0	2,9 (2,1-3,7)
The severity of the CA lesion, the total score	> 2	1,6 (0,8-2,4)
The value of the average daily heart rate	> 74	1,9 (1,2-2,8)
ACA, in points (1 - and 0 - no)		
ST2, ng / ml	> 31	0,9 (0,8-1,2)
Age, years	> 70	1,5 (1,0-2,8)
Smoking, in points (1 - yes, 0 - no)	1	1,9 (1,5-3,0)
LA, mm	> 42	1,3 (0,9-1,7)
QT variance, ms	> 90	2,1 (1,7-2,9)
Killip III, in points (1 - and 0 - no)		
ST2, ng / ml	> 36	3,6 (2,9-4,8)
The presence of diabetes in points (1 - yes, 0 - no)	1	1,0 (0,8-1,6)
The severity of the CA lesion, the total score	> 2	2,7 (2,2-3,5)
Absence of hemodynamically significant stenosis of the CA, in points (1 - and 0 - no)	0	4,2 (3,7-4,9)
ESD, mm	> 38	3,0 (2,5-4,1)

It was determined that in patients with plasma ST2 levels > 33 ng / ml the chances of developing a complicated course of NSTEMI (development of acute cardiac arrhythmias and conduction, acute HF) increase by 3.1 (2.7-3.9) times with patients with ST2 level ≤ 33 ng / ml; in the presence of hemodynamically significant stenosis of the CA (0 points) - 2.9 (2.1-3.7) times compared with patients without such type of stenosis (1 point) according to coronary angiography; in the presence of the value of the average daily heart rate > 76 - 1.9 (1.2-2.8) times compared with patients with a value of ≤ 76 and in the presence of the total score of the severity of the lesion > 2 - 1.6 (0,8-2,4) in comparison with patients in whom the value of the indicator did not exceed 2 according to coronary angiography.

In turn, in patients with NSTEMI in the case of plasma ST2 levels > 31 ng / ml, the chances of developing ACA (frequent VE with episodes of unstable BP, attacks of VT and AF) increase by 0.9 (0.8-1.3) times in comparison with patients with ST2 level ≤ 31 ng / ml; in patients older than 70 years - in 1.5 (1.0-2.8) compared with younger patients; in the presence of a history of smoking - 1.9 (1.5-3.0) times compared with patients who do not smoke; in the presence of the value of LA according to echocardiography > 42 mm - 1.3 (0.9-1.7) times compared with patients with the value of LA ≤ 42 mm; in patients with the value of the QT variance according to HM ECG > 90 ms - 2.1 (1.7-2.9) times compared with patients with a value of ≤ 90 ms.

In addition, it was found that in patients with NSTEMI in the case of plasma ST2 levels> 36 ng / ml, the chances of developing acute HF, which corresponds to Killip III, increase by 3.6 (2.9-4.8) times compared with patients with ST2 level ≤ 36 ng / ml; in the presence of diabetes in the anamnesis – 1.0 (0.8-1.6) times compared with patients without diabetes; in the presence of the total score of the severity of the lesion CA> 2 and the presence of hemodynamically significant stenosis of the CA according to coronary angiography – in 2.7 (2.2-3.5) and 4.2 (3.7-4.9), respectively, compared with patients in which the total score of the severity of the lesion CA ≤ 2 and no hemodynamically significant stenosis of the CA according to coronary angiography;

in the presence of ESD according to echocardiography > 38 mm - 3.0 (2.5-4.1) times compared with patients in whom the value does not exceed 38 mm.

Thus, the determination of combinations of these indicators allows with high probability to predict the course of NSTEMI.

DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.II-277-292

7.2 Стратегія психотерапії комплексного ПТСР

Резюме

Розглядається стратегія психотерапевтичної допомоги при ПТСР, яке відповідає новим діагностичним критеріям МКБ-11 «Комплексний посттравматичний стресовий розлад», найчастіше спостерігається у ветеранів бойових дій. Психотерапевтичний підхід до лікування цього розладу вимагає синтезу психодинамічних і когнітивно-поведінкових методик, запропонованих у світовій психотерапевтичній практиці. Крім обов'язкового індивідуального підходу, потрібно враховувати етнічні відмінності пацієнтів - ветеранів бойових дій в Україні від інших етнічних і соціокультурних груп хворих.

Ключові слова: *комплексне ПТСР, комбатанти, методики психотерапії, стратегія лікування.*

У проекті МКБ-11 введена нова діагностична категорія «Комплексний посттравматичний стресовий розлад». Це розлад, який виникає після впливу надзвичайного або тривалого за своєю природою стресора, від впливу якого позбутися важко або неможливо. Розлад характеризується основними (стрижневими) симптомами посттравматичного стресового розладу (ПТСР), а також (на додаток до них) розвитком персистуючих, наскрізних порушень афективної сфери, відношення до самого себе і в соціальному функціонуванні, включаючи:

- труднощі в регуляції емоцій,
- відчуття себе як приниженою, переможеною і нікчемною людиною,
- труднощі в підтримці взаємовідносин.

Комплексне ПТСР - це діагностична категорія, яка за задумом укладачів замінює категорію МКБ-10 F62.0 «Стійке зміна особистості після переживання катастрофи». Симптоматика комплексного ПТСР може виникнути після впливу єдиного травматичного стресора, але частіше виникає внаслідок важкого пролонгованого стресу або множинних або повторюваних небажаних подій,

уникнути вплив яких не представляється можливим. ПТСР є станом психічного нездоров'я, яке запускається внаслідок впливу травматичної події. Більше 90% дорослих, принаймні, один раз в житті стикалися з травматичними подіями (наприклад, напад, стихійне лихо, дорожньо-транспортна пригода, військові дії, втрата близьких), а у 8% - 25% з них розвивається ПТСР.

Прояви ПТСР мають сильний вплив на психічні функції пацієнтів і безсумнівно потребують лікування. У лікуванні ПТСР істотне місце займають як психофармакотерапія, так і психотерапевтичні методи на всіх етапах реабілітації. Основна мета роботи з пацієнтами полягає в тому, щоб повернути їх на той рівень функціонування, який був у них до травми. Однак це часто нереалістичне завдання. Психічна травма участі в бойових діях руйнує імпліцитну картину світу комбатанту і вимагає додаткових особистісних ресурсів. Завдання психотерапії полягає в тому, щоб допомогти пацієнтові встати на шлях адаптивного розрішення множинних травмуючих ситуацій.

Виділяють чотири стратегії терапії, до яких можуть бути зведені фактично всі форми психотерапії ПТСР:

1) Підтримка адаптивних навичок «самості» - «Я». Особистості. Існує безліч Я-підтримуючих аспектів терапії ПТСР. Одним з найбільш важливих є позитивні терапевтичні взаємовідносини. Необхідно забезпечити розвиток терапевтичного альянсу, особливо якщо пацієнту доведеться зіткнутися з болісними спогадами і переживаннями. Розумне пояснення майбутніх терапевтичних втручань дає пацієнтам відчуття контролю над ситуацією, необхідне для підтримки нормального функціонування.

Horowitz [358] вивів загальні принципи використання психотерапевтичних втручань. Мета психотерапії при ПТСР полягає в тому, щоб утримати пацієнта в оптимальних межах між симптомами надмірного відкидання і надмірної нав'язливості. Дані втручання можуть використовуватися для багатьох цілей. Існує також ряд специфічних терапевтичних втручань, які використовуються тільки для підтримки, наприклад, зменшення зовнішніх вимог і відпочинок, тренінг релаксації, систематична десенсибілізація, образи, розмови з самим

собою, гіпнотичне відновлення ресурсів, гіпнотичні Я-підтримуючи навіювання і медикаментозне лікування.

2) Формування позитивного ставлення до симптомів. Особи, які страждають ПТСР, за визначенням, пережили подію, що виходить за рамки нормального людського досвіду. Вони відчувають реакції, які їм незрозумілі і надзвичайні для нормальної життєдіяльності. Багато терапевтичних систем явно чи неявно допомагають пацієнтам визнати, що їх реакції, враховуючи екстремальні обставини, є нормальними. Ці стратегії мають дві основні цілі:

По-перше, запобігання подальшої травматизації пацієнтів цими симптомами (інакше кажучи, допомога в пригніченні негативного циклу розвитку відхилення).

По-друге, створюють для пацієнтів таку атмосферу, при якій вони мають можливість використовувати свої власні ресурси (які інакше б не використовувалися).

Терапевтичні втручання, зосереджені на формуванні позитивного відношення до симптомів, як правило, використовують як аспекти Я-підтримуючих втручань, так і аспекти терапевтичних втручань для зміни атрибуції сенсу. Використовуються такі елементи психотерапії, як зменшення уникнення. Практично всі обговорювані терапевтичні підходи засновані на зменшенні уникнення, як головної стратегії лікування. Уникнення може відбуватися на декількох рівнях:

1. уникнення афектів або почуттів (оціпеніння);
2. уникнення спогадів про травматичну подію (амнезія);
3. поведінкові уникнення (фобічні реакції);
4. уникнення обговорення події.

Тенденція до уникнення зіткнення з травмою і всього, що з нею пов'язано, повинна бути нейтралізована з двох причин: по-перше, пацієнти не можуть переробити травматичний досвід самі, в зв'язку з тим, що вони уникають все, що пов'язане з ним, і тому цей досвід продовжує залишатися болісним. По-друге, уникнення саме по собі стає проблемою, яка в подальшому загострює ситуацію.

Наприклад, уникнення може стати більш генералізованим, воно може привести до порушення спілкування з членами родини тощо.

Зміна атрибуції сенсу. Оскільки атрибуція сенсу травматичної ситуації і реакцій пацієнта на неї є складовою частиною розладу, не дивно, що одна з терапевтичних стратегій повинна змінити сенс, який надається травматичній ситуації і її наслідкам. Для деяких моделей (тренінг стійкості до стресу, сімейна терапія, гіпноз, психодинамічна терапія) існують прямі терапевтичні втручання, які сприяють зміні сенсу, який придає пацієнт травматичному переживанню. Деякі з цих втручань включають в себе інтерпретацію, створення подібної ситуації, розвиток теорії зцілення, когнітивне переструктурування, переміщення уваги з минулого на майбутнє [359].

Імпліцитні вказівки до зміни атрибуції існують у всіх терапевтичних школах. Центральними темами є наступні: можливість пацієнта винести болючі спогади і емоції; розвиток самоефективності; зміна образу себе.

Frederick [360] визначив ще одну атрибутивну зміну, як обов'язкову умову ефективного вирішення ПТСР - виробити відчуття «контролю над травмою». Можна охарактеризувати таке відчуття, як загальну кінцеву мету, до якої прагнуть всі терапевтичні втручання.

Одним з найбільш впливових і евристичних підходів до пояснення та лікування ПТСР є концепція, яка розробляється M.Horowitz'ем [358,361,362]. Хоча багато авторів виступають проти психоаналітично орієнтованої терапії ПТСР, Horowitz захищає динамічний підхід до лікування цього розладу. Відмінність його концепції від традиційного психоаналізу полягає в синтезі з теорією переробки інформації і когнітивним підходом до емоцій.

Іншою важливою особливістю підходу Horowitz'а є те, що, на відміну від більшості досліджень терапії ПТСР він не зосереджений виключно на ветеранах війни. Його увага сфокусована на жертвах злочинів (наприклад, насильства, нападів, грабежів тощо), жертви нещасних випадків, на людях, які втратили близьких тощо. Цей підхід може широко застосовуватися до різноманітних груп

пацієнтів з ПТСР. Крім того, підхід Horowitz'a є концептуальною моделлю, в рамках якої можна розглянути інші стратегії лікування та їх застосування.

Грунтуючись на класичних і сучасних психоаналітичних теоріях травми, Horowitz приділяє основну увагу інформаційному перевантаженню і неповної обробки інформації («інформація» включає ідеї з внутрішніх і зовнішніх джерел, образи і афекти). Травматичний досвід є занадто значним, щоб бути одразу переробленим, тому він відкладається зі свідомості, де він зберігається в «активній формі пам'яті». Відкидання - оціпеніння захищають «Я» від травматичної інформації. Зазвичай відбуваються вторгнення (тобто ідеї, образи, «емоційні атаки», компульсивна поведінка, тощо), що викликаються зовнішніми подіями. Коливання між відкиданням - оціпенінням і вторгненнями триває до моменту, поки інформація не буде повністю перероблена. Це природний аспект переробки інформації. Увага зосереджена скоріше на виконанні переробки інформації, ніж на відреагуванні і катарсисі. Horowitz розглядає вторгнення, як потенційне полегшення переробки інформації та захисні дії, як просування поступової асиміляції травматичного досвіду. Існують також неадекватні аспекти (вторгнення можуть пригнічувати пацієнта, а захисні маневри можуть перешкоджати переробці).

Дотримуючись вищезазначеного, Horowitz виділяє прогресивні стадії в реакції на потужний стрес:

1. Стадія I: потужний стрес - реакції плачу і приголомшення;
2. Стадія II: уникнення (відкидання і оціпеніння);
3. Стадія III: період вагання (відкидання і оціпеніння - вторгнення);
4. Стадія IV: перехід («переробка»);
5. Стадія V: інтеграція («завершення переробки інформації»).

Horowitz підкреслює, що переробка і інтеграція травматичного досвіду - дуже складний процес.

Центральна теза підходу Horowitz'a до лікування стресових розладів - необхідність переробки інформації (скоріше, ніж зміна характеру), при цьому основна увага спрямована на явища вторгнення і відкидання - оціпеніння.

Вагання між відкиданням - оціпенінням і вторгненнями як аспектами реакцій на стрес дають основу загальної стратегії лікування. Увага Horowitz'a зосереджується на характерних стилях (тобто, нав'язливому і істеричному) переробки інформації, що забезпечує специфічність терапевтичних підходів до різних типів пацієнтів.

Розгляд складнощів пацієнта в термінах надконтролю (тобто, сильні тенденції до витіснення, відкидання, оціпеніння тощо) і недостатності контролю (тобто, невдача в функціонуванні психологічного захисту супроводжується вторгненнями) в різних психічних системах вимагає відповідних методів лікування і стосується процесів контролю, переробки інформації та емоційної переробки.

Для пацієнта в стадії відкидання - оціпеніння, Horowitz вважає за необхідне:

- скорочення контролю (наприклад, інтерпретація засобів захисту, гіпноз і наркотичний гіпноз, навіювання, соціальний вплив, психодрама);
- зміна установок, що створюють необхідність контролю;
- розкривають інтерпретації.

Для пацієнтів в стадії повторюваних вторгнень з метою зміни процесів контролю необхідно:

- забезпечення зовнішнього контролю;
- присвоєння терапевтом функцій Я (тобто, організація інформації);
- скорочення зовнішніх вимог і стимулів;
- відпочинок і релаксація;
- забезпечення моделями ідентифікації (наприклад, за допомогою членства в групі);
- зміна поведінки.

Метою цих втручань є полегшення переробки інформації, а не збільшення або зменшення контролю.

Щодо пацієнтів в стадії відкидання - оціпеніння Horowitz пропонує:

- заохочення відреагування;
- заохочення асоціації, мови, використання образів (а не точних слів) в спогадах і фантазіях, введення в дію (наприклад, програвання ролей, психодрама, арт-терапія);
- використання реконструкцій.

Для пацієнта в стадії повторюваних вторгнень підходять наступні втручання:

- переробка і реорганізація (наприклад, за допомогою роз'яснення, виховально - інтерпретаційна робота тощо);
- зміцнюючи контрастуючи думки;
- усунення стимулів навколишнього середовища;
- використання медикаментів для пригнічення роздумів.

Як і раніше, метою є продовження переробки травматичної інформації.

Для зміни емоційної переробки у пацієнтів в стадії відкидання - оціпеніння застосовують: (1) катарсис, щоб протидіяти нечуйності і (2) побудова взаємовідносин (з акцентом на емоційній участі).

Для пацієнтів в стадії повторювальних вторгнень застосовується: (1) підтримка; (2) викликання контрастуючих емоцій; (3) використання медикаментів для пригнічення переповнючих емоцій; (4) процедури десенсибілізації; (5) релаксація і біологічний зворотний зв'язок (biofeedback).

Horowitz зазначає, що прогресивне проходження пацієнта через різні стадії змінює пріоритети і цілі терапії, що, в свою чергу, викликає зміни в методах.

Пріоритет I. Коли пацієнт переживає зовнішню стресову подію, цілі лікування полягають в: (1) захисті пацієнта; (2) видаленні пацієнта від впливаючої події; (3) усунення зовнішньої події. По суті, вплив стресора вже скорочено або усунуто. У ситуаціях війни це може полягати в поверненні пацієнта з театру військових дій. Як би там не було, в більшості випадків стресогенна подія буде закінчена до лікування.

Пріоритет II. Якщо пацієнт відчуває коливання від відкидання - оціпеніння до повторюваних вторгненнь на занадто високому рівні, потрібно: (1)

спробувати скоротити амплітуду коливання до толерантного рівня; (2) підтримати пацієнта емоційно та інтелектуально; (3) підібрати і застосувати відповідні методи.

Пріоритет III. Якщо пацієнт «застряг» в стадії відкидання - заціпеніння або в стадії повторюваних вторгнень, терапевт повинен допомагати в точному «дозуванні» переживання, тобто допомагати пацієнтові розділити переживання на відповідні маленькі і тому потенційно інтегровані інформаційні одиниці. Для цього використовуються відповідні техніки, з перерахованих вище.

Пріоритет IV. Коли пацієнт здатний винести епізоди повторюваних вторгнень, його метою стає «переробка». На це направлено залучення травматичного стресора в докладний умоглядний і емоційний аналіз, а також в об'єктні відносини і образ себе.

Пріоритет V. Початком завершення переробки інформації можна вважати появу у пацієнта здатності до переробки ідей і емоцій, що відносяться до події. Horowitz попереджає, що різні «комплекси» (тобто, різна інформація, пов'язана з різними аспектами вихідного стресора) можуть прогресувати незалежно один від одного, виробляючи складну клінічну картину. Терапевт повинен звернути увагу на цю складність. Аналізуючи пацієнтів з істеричним стилем переробки інформації, Horowitz виділяє такі характерні для цих пацієнтів риси: глобальна увага, неясна і неповна представленість ідей і почуттів, часткові і непрямі асоціативні лінії, поведінка, яка привертає увагу, постійно мінливий настрій і емоції, непостійні повторювальні відносини, стереотипні і імпульсивні взаємовідносини і драматичний стиль життя. Horowitz виділяє кілька істеричних когнітивних способів уникнення небажаних думок:

- уникнення уяви;
- уникнення інтермодального перекладу;
- уникнення автоматичних асоціативних зав’язків;
- уникнення свідомих думок про вирішення проблеми;
- зміна ставлення до себе від активного до пасивного (і навпаки);

- зміна станів свідомості (наприклад, зміна ієрархії бажань і страхів, змішування реальності і фантазії, дисоціація конфліктуючих відносин, уникнення активності в думках і діях тощо).

Щоб допомогти істеричному пацієнтові в переробці інформації травматичної події, Horowitz пропонує терапевтичні тактики для різних стилістичних дефектів, що відносяться до різних психічних функцій (тобто функції перцепції, уяви, мультимодального перекладу, асоціації та вирішення проблем).

Вони включають:

- з'ясування деталей, які демонструє пацієнт, глобальної і вибіркової відсутності уваги (функція перцепції);
- заохочення відреагування і стимулювання реконструкції образів від розпливчастих до більш точних (функція уяви);
- заохочення пацієнта до розмови (і забезпечення вербальними штампами), якщо здатність пацієнта до перекладу образів і дій в слова обмежена;
- заохочення пацієнта до розмови, повторам і додатковим поясненням, в тих випадках, коли пригнічення і неправильні інтерпретації, втручаються в асоціативні функції пацієнта;
- інтерпретації і напрямок фокуса на тему, де пацієнт швидко і легко приходить до вирішення проблеми;
- забезпечення підтримки, коли уникають теми через переповнюючи емоції (функція вирішення проблеми).

Пацієнтів з нав'язливим стилем переробки інформації об'єднує детальна і гостра увага до подробиць, чітка уява думок, скупа представленість емоцій, зміщення в організації та сплутаності думок (скоріше, ніж дотримання однієї асоціативної лінії), уникнення завершення і прийняття рішень, сумніви і занепокоєння, продуктивність і / або зволікання, концентрація на одній ідеї, інтелектуалізація, напруженість, ригідність, рутинні міжособистісні взаємовідносини, домінування суперего. Для переробки травматичної інформації в нав'язливому стилі Horowitz пропонує:

- вимога загальних вражень замість надмірно детального і фактичного сприйняття;
- вимога емоційних переживань;
- зв'язування емоційних і розумових значень замість відокремлення ідей від емоцій (функція уявлення);
- фокусування уваги на образах і чуттєвих реакціях ніж на розумових аспектах інформації (функція вербалізації);
- інтерпретація захисних операцій;
- інтерпретації зволікання через нескінченні роздуми (функція вирішення проблем).

Головне в лікуванні пацієнтів нав'язливого типу - допомогти зосередитися на певній частині інформації так довго, щоб можна було витягти, віднести до якоїсь категорії і інтегрувати її емоційний аспект. Така безперервна увага полегшує переробку інформації. Терапевт домагається цього шляхом роботи в більш повільному темпі, ніж у пацієнта, підкреслюючи конкретне, а не абстрактне.

Необхідно відзначити, що крім зазначених вище прийомів і стратегій, які використовуються при лікуванні ПТСР представники самих різних психотерапевтичних шкіл в своїй практичній роботі активно використовують методичні прийоми біхевіоральної терапії.

У літературі обговорюються чотири основних біхевіоральних методи для індивідуального лікування ПТСР:

(1) імплозивна терапія і потік образів;

(2) систематична десенсибілізація;

(3) репетиція поведінки;

(4) тренінг стійкості до стресу.

Кожен з цих методів коротко викладено нижче. Найбільш загальною формою біхевіорального лікування, описаного в літературі, є імплозивна терапія або потік образів. Сенс терапії полягає в повторенні подібних уявлень травматичних для пацієнта події до тих пір, доки епізод не перестане викликати

високий рівень занепокоєння. Метою процедури є скорочення уникнення травматичних спогадів і викликаного ними занепокоєння.

У літературі були описані різні процедури, які використовуються при роботі з пацієнтами з ПТСР. Наприклад, у запропонованій Keane та ін., [363,364] процедурі імплозивної терапії виділяють три стадії:

Стадія I: Тренінг релаксації. Пацієнт з ПТСР навчається прогресивній м'язовій релаксації. Пацієнт спочатку вчиться релаксації через напруження - розслаблення 16-ти м'язових груп, потім напруга, як частина процесу знімається. У підсумку, тренінг призводить до того, що ключові слова (наприклад, «важкий, вільний і теплий») викликають реакцію релаксації. Пацієнта заохочують займатися вдома. Тренінг релаксації підвищує можливості пацієнта до уяви епізоду травматичної події і зменшує занепокоєння, яке викликається цією уявою на стадії III. Тренінг релаксації зазвичай проводиться приблизно в чотири сеанси.

Стадія II: Тренінг приємних образів. Після отримання реакції релаксації, пацієнта навчають уяві приємних образів. Цим переслідуються дві мети: приємні образи сприяють релаксації і дозволяють терапевту визначити здібності пацієнта до роботи уяви.

Стадія III: Ця стадія складається з ряду фаз: Розвиток ієрархії травматичних спогадів. Пацієнта просять ідентифікувати свої травматичні спогади. Якщо було більше одного травматичного переживання, різні травми повинні бути ієрархічно впорядковані, від менш болючих до більш болючих. Якщо була тільки одна травма з безліччю епізодів, тоді повинна бути сконструйована ієрархія епізодів. Оцінка стресових спогадів. Кожен спогад суб'єктивно оцінюється за шкалою від 1 до 10 (1 - що не викликає занепокоєння, 10 - викликає найбільше занепокоєння). При наявності більш одного спогаду, терапія повинна починатися з самого легкого.

Релаксація. Перед поданням травматичних спогадів на сеансах пацієнт повинен розслабитися, використовуючи навички прогресивного м'язового

розслаблення. Це збільшує можливості уяви пацієнта і усуває думки, не пов'язані із завданням, які стоїть перед ним.

Відтворення епізоду. Як тільки пацієнт розслабився, терапевт використовує ключові стимули (візуальні, слухові, тактильні та нюхові) для відтворення в уяві пацієнта травматичного епізоду. Взаємодія з пацієнтом з приводу деталей епізоду створює найбільш реалістичний образ у свідомості пацієнта.

Уява травматичних ключових подразників. Після відтворення епізоду терапевт проводить пацієнта через травматичну подію. Це повинно супроводжуватися підтримкою пацієнта. Постійна взаємодія з пацієнтом дозволяє максимально представити деталі події. Особлива увага має бути зосереджена на факторах, що викликають найбільше занепокоєння.

Уява додаткових ключових подразників. Терапевт, повинен допомогти пацієнтові згадати дві категорії додаткових ключових подразників. По-перше, це ключові подразники, що представляють собою небажані думки, почуття або образи пацієнта, які асоціюються з травматичною подією. Ці ключові подразники є когнітивною реакцією пацієнта на подію і можуть включати такі почуття, як вина, гнів і засмучення. Другою категорією є гіпотетичні ключові подразники, які включають страхи перед тілесним ушкодженням, смертю, агресивною поведінкою, покаранням за неправильні дії, неприйняттям. Доведено, що гіпотетичні ключові подразники відносяться до основних властивостей, які обумовлюють первинну травму, і тому є причинами багатьох труднощів пацієнтів (наприклад, міжособистісні проблеми.)

Руйнування епізоду. За допомогою процедури потоку образів терапевт добивається зниження суб'єктивної оцінки дистресу, тобто через кілька сеансів знижується занепокоєння, викликане цим епізодом. У ситуаціях з більш ніж одним травматичним спогадом робота з наступною в ієрархії травматичною подією починається тільки тоді, коли занепокоєння, яке викликане попередньою в ієрархії подією, знижено.

Заключний сеанс. В кінці сеансу знову використовується релаксація. Також може слідувати обговорення сеансу. Робота з кожним травматичним спогадом триває до того моменту, поки рівень, викликаний їм, занепокоєння не стає дуже низьким.

Систематична десенсибілізація використовувалася при лікуванні різних симптомів, які зазвичай виявляються при ПТСР. Більшість літератури з цього питання присвячено специфіці лікування бойового ПТСР. Разом з тим, систематична десенсибілізація може бути застосована до всіх груп пацієнтів з ПТСР. Репетиція поведінки використовується для лікування серйозних посттравматичних реакцій у жертв автомобільних аварій. Зазвичай план лікування, складається з двох фаз: тренінгу релаксації і репетиції поведінки.

Тренінг стійкості до стресу (ТСС) був розроблений Meichenbaum [365] як інтегральний підхід когнітивно-біхевіоральної терапії. З теоретичної точки зору, ТСС зосереджений на розробці правил особистісної відповідальності та активності в протистоянні стресових подій, паралельно зі зменшенням почуття безпорадності і руйнуванням атрибуцій пасивної жертви. Тому ТСС пропонується, як відповідний метод для роботи з ПТСР. ТСС ділиться на три фази: (1) концептуалізація, (2) придбання навичок і репетиція; (3) застосування і підтвердження. У фазі концептуалізації основна увага приділяється навчанню в формі співпраці. Одним з факторів, що підсилюють симптоми ПТСР, є неготовність пацієнтів до труднощів, саме тому важливо вселити пацієнтам непридатність реакції повної несприйнятливості до травми. При зборі даних в ТСС особливо важлива реконструкція на основі образів. Клієнтів просять повернутися до травматичної ситуації і уявити її. Деталі прихованих образів можуть привести до більш повного розуміння ключових подразників, атрибуцій і ідіосинкратичних переживань, які є важливими аспектами травми. «Образи» повинні бути максимально деталізованими в візуальній, слуховій, кінестетичній і нюховій модальності. Внутрішні установки, атрибуції та оцінки дають важливий матеріал для лікування. У другій фазі ТСС проводиться розрізнення інструментальних і паліативних пристосувальних навичок. Інструментальне

пристосування - це дії, які служать задоволенню вимог навколишнього середовища або зміни стресових ситуацій і взаємодій, а паліативним пристосуванням є найбільш прийнятне реагування в неминучих стресових ситуаціях, коли інструментальне пристосування неможливо. Цей розподіл особливо важливий, оскільки психотерапевт, а тим більше пацієнт, повинні розуміти, що біль і стрес неминучі. У будь-якому випадку травматична ситуація вже в минулому і її повторення малоймовірно. У пацієнтів залишаються симптоми, проти яких є всього кілька інструментальних навичок пристосування. Наприклад, для жертв злочинів нерозумно повністю позбутися від спогадів про пережите і від почуття страху. Важливо мати відповідні паліативні навички пристосування для таких випадків. Прикладом паліативного досвіду може служити відновлення впевненості у власних силах і реакції релаксації. Прикладом інструментального пристосувального навику є навчання карате для протистояння можливому в майбутньому насильству. Veronen and Kilpatrick [366] описують використання ТСС з жертвами зґвалтування. У першій фазі лікування клієнтам дається розумне пояснення ТСС. Жінкам вселяли, що їх реакції і їх прояви (поведінкові, когнітивні і фізіологічні) нормальні. Обговорювалися також феномени реакції страху. Навички включають м'язову релаксацію, контроль дихання, програвання ролі, приховане моделювання, уявне блокування і контрольований діалог з собою. В кінці кожного сеансу дається домашнє завдання, яке полягає або в практиці пристосувальних механізмів стосовно щоденних стресорів, або у виконанні наближення до обгрунтованого страху (в даному випадку до страху перед згвалтуванням).

Існує безліч труднощів, пов'язаних з лікуванням ПТСР. Ці проблеми стають більш очевидними, якщо травма дуже серйозна, порушення прийняли хронічну форму або при відкладанні лікування. Первинні і вторинні симптоми розладу, які достатньо зміцнилися, можуть представляти суттєві труднощі. Помилки в процесі діагностики, особливо властиві психотерапевту, також ускладнюють лікування. Крім того, в практиці роботи з пацієнтами часто відзначають такі проблеми як: -небажання пацієнта спілкуватися з

психотерапевтом; -страх, що ніхто не зможе правильно зрозуміти травматичний досвід; -труднощі в міжособистісних відносинах; -почуття образи по відношенню до влади; -потужні реакції перенесення; -зловживання ліками, алкоголем і наркотиками; -інтенсивне психічне оціпеніння; -ослаблення Я-концепції; -глибоке почуття провини і сорому;

Часто відзначають труднощі лікування ветеранів війни, що виникають з вини психотерапевта, які також можуть бути загальними для всіх типів ПТСР: -сприйняття пацієнтів «лиходіями» або винуватцями травми; -сприйняття пацієнтів «жертвами»; -складності протистояння почуттю власної вразливості; -пошук «фатальної вади» у пацієнта (який пояснив би, чому пацієнт став жертвою травми, і якої не було б у психотерапевта). У висновку необхідно відзначити, що проблема психотерапії пацієнтів з ПТСР вимагає свого подальшого вивчення та систематизації. В першу чергу, це пов'язано з проблемою ефективності різних форм психотерапевтичного втручання, а по-друге, з культурними і національними особливостями. Багато методик, які успішні на Заході, не «працюють» при наданні психотерапевтичної допомоги комбатантам в Україні.

Майже всі психологи-дослідники виділяють такі характеристики українського національного характеру: демократичність, любов до волі, емоційність, яка проявляється в любові до музики, наближеність українців до природи, культ жінки і сім'ї, релігійність, толерантність до інших народів, працьовитість, гостинність.

Більшість дослідників схиляється до того, що українці за своєю суттю інтроверти, тобто, спрямовані на власний психічний світ, на проблеми перш за все власного соціуму. Саме тому, в українському суспільстві родина, найближча родина мали велику цінність. Важливо зауважити, що, інтровертованість проявляється в миролюбності, несхильності до агресії та насильства, в зосередженні на власній внутрішній свободі. Певна закритість для зовнішнього світу породжує особистісну стриманість, витримку і наполегливість.

Практично всі дослідники визначають таку характерологічну рису українців, як індивідуалізм, який виражається в неслухняності, в граничних своїх проявах веде до відкидання будь-якої влади, до анархізму.

Тривала відсутність в Україні державності не сприяла формувань у нації відповідальності за власну долю, народжувала політичну пасивність, очікування, що хтось інший зможе вирішити їх проблеми. Якщо такі очікування не виправдовуються, тоді починається пошук винного, але тільки не в собі, в інших.

Недостатній розвиток соціальної волі також визначається багатьма дослідниками українського етносу. Домінування емоційності, фантазій над волею в характері українців часто призводила до того, що поставлені цілі не були досягнуті, або реалізовувалися не так, як були задумані.

Формування цілісного українського національного характеру тільки починається і вимагає багато історичного часу. Дуже важливо враховувати, що жодна з рис характеру сама по собі не визначає його суть взагалі, а відображає лише певний спосіб реагування на обставини, форму переживання зовнішньої дійсності.

REFERENCES

1. Gryshchenko, V. A. (2004). Intensity of lipids peroxidation and state of antioxidant protective system in calves, which have had dyspepsia. The Ukrainian Biochemical Journal, 76(5), 102–106. (in Ukrainian).

2. Melnychuk, D. O., & Gryshchenko, V. A. (2015). Osobennosty formyrovanyja belkovogo spektra plazmы krovy u mlekopytajushhyh v peryod novorozhdennosty [The formation peculiarities of the protein spectrum of blood plasma in mammals during the neonatal period]. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine, 6, 154–159. doi: 10.15407/dopovidi2015.06.154 (in Ukrainian).

3. Melnychuk, D. O., & Gryshchenko, V. A. (2015). Rol' kyslotno-luzhnogo stanu ta fosfolipidiv moloka u formuvanni kolostral'nogo imunitetu v novonarodzhenyh teljat. [The role of acid-base status and the milk phospholipids in formation of colostral immunity of newborn calves]: edited by D. O. Melnychuk, K.: «CP Komprint» (in Ukrainian).

4. Tomchuk, V., Gryshchenko, V., Tsvilikhovskyi V., & Illek J. (2019). Enterocytes membranes of the small intestine at pathology and conditions of hibernation. Czech Republic: University of Veterinary and Pharma-ceutical Sciences in Brno.

5. Gryshchenko, V. A., Sysolyatin, S. V., & Gulevata, J. V. (2018). Phospholipid composition of blood plasma and internal organs of rats with diclofenac-induced hepatitis. Ukrainian Journal of Ecology. – 8(3). – P. 235–240.

6. Albanat, W. A., Hüller, A., Köller, G., Fürll, M., Einspanier, A., & Gottschalk, J. (2013). Relationship between natal course and metabolic parameters during the peripartal period in cattle. Tieraerztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere. 1(6), 353–360.

7. Melnychuk, D. O., & Grishchenko, V. A. (2013). Biochemical mechanisms of recovery of acid-base homeostasis in the body of newborn calves at enteropatolohiyi their adjustment. Biological Resources and NatureMenagment, 5 (5–6), 57–68 (in Ukrainian).

8. Gryshchenko V., Danchenko O., & Musiychuk V. Modification of modeling method of toxic dystrophy of liver in rats. Modern development paths of agricultural production: Nadykto V. (Eds). Cham: Springer, 2019. – 689–697. doi: 10.1007/978-3-030-14918-5_67

9. Hryshchenko, V. A. (2008). Teoretychno-prykladni aspekty zastosuvannia reparatyvnoi terapii na osnovi fosfolipidiv moloka pry enteropatolohii teliat [Theoretical and applied aspects of reparative therapy based phospholipids milk calves at enteropatolohiyi]. Kyiv: Vydavn. tsentr NAU, 162 c. (in Ukrainian).

10. Gryshchenko, V. (2015). The mitogen-stimulating effect of the milk phospholipids under in vitro experiments. Biological Resources and Nature Managment, 7(1–2), 61–64.

11. Yang, K. J., Son, J., Jung, S. Y., Yi, G., Yoo, J., Kim, D. K., & Koo, H. (2018). Optimized phospholipid-based nanoparticles for inner ear drug delivery and therapy. Biomaterials, 171(7), 133–143.

12. Murray, Christine F., & Leslie, Ken E. (2013). Newborn calf vitality: Risk factors, characteristics, assessment, resulting outcomes and strategies for improvement. Veterinary Journal. 198(2), 322–328.

13. Melnychuk, D. O., Tsvilikhovskyi, M. I., & Gryshchenko, V. A. (2002). Zakonomirnosti formuvannja kolostral'nogo imunitetu u novonarodzhenyh teljat [Regularities in forming colostral immunity in newborn calves]. The Ukrainian Biochemical Journal, 74(2), 21–24. (in Ukrainian).

14. Gryshchenko, V. A. (2019). Blood and acid composition of blood and biles in calves at enteropatology and application of milk phospholipides. Ukrainian Journal of Veterinary Sciences, 10(4), 36–42.

15. Грищенко В. А. (2016). Фосфоліпіди молока у коригуванні холатоутворної функції печінки при диспепсії телят. Наукові доповіді НУБіП України, 3(60). http://journals.nubip.edu.ua/index.php/Do-povidi/issue/view/289.

16. Calves with diarrhea and a water-electrolyte balance / Dratwa-Chalupnik, Alicja; Herosimczyk, Agnieszka; Lepczynski, Adam [et al.] // Medycyna Weterynaryjna. – 2012. – 68(1), 5–8.

17. Gryshchenko, V. A. (2020). Influence of phospholipid-containing additives on the functional condition of organs and systems of mice. Ukrainian Journal of Veterinary Sciences, 11(3), 14–23. doi: 10.31548/ujvs2020.03.002

18. Melnychuk, D. O., Hryshchenko, V. A., Tsvilikhovskyi, M. I. Kyslotno-osnovnyi homeostaz orhanizmu novonarodzhenykh teliat [Acid-base homeostasis of the organism newborn calves]. Ukrainian Biochemical Journal, 73(6), 81–84 (in Ukrainian).

19. Harvey, M., & Cave, G. (2014). Co-administration of phospholipid emulsion with first dose bacteriocidal antibiotic may retard progression of the sepsis response in gram negative septicaemia. Medical Hypotheses, 50(4), 303–309.

20. Mayer, B., Doleschall, M., Bender, B., Bartyik, J., Bősze, Z., Frenyó, László V., & Kacskovics, I. (2005). Expression of the neonatal Fc receptor (FcRp) in the bovine mammary gland. Journal of Dairy Research, 72, 107–112. doi: 10.1017/s0022029905001135

21. Gryshchenko, V. A., Chernyshenko, T. M., Gornitska, O. V., & Platonova, T. M. (2016). Evaluation of the functional state of liver and the efficiency of therapy for enteropathy of calves. Fiziolohichnyi Zhurnal, 62(6), 102-109.

22. Мельничук Д. О. Роль молозива у формуванні імунітету в новонароджених телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Науковий вісник НУБіП України. – 2015. – Вип. 205. – С. 328-335.

23. Хомич В. Т., & Грищенко, В.А. (2005). Вплив фосфоліпідвмісної біологічно активної добавки на ультрамікроструктурні зміни гепатоцитів у телят реабілітаційного періоду, перехворілих на диспепсію. Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету, 1, 82–85.

24. Tomchuk V., Gryshchenko, V., Vlizlo, V., & Enciu V. (2019). Corrective effect of milk phospholipids in pathological conditions. Iaşi Editura Ion Ionescu de la Brad.

25. Gryshchenko, V., Sysoliatin, S., & Midyk, S. (2019). Fatty acids of lipids of blood serum and liver of rats with tetracyclin-induced hepatosis and at correction. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 10(4), 520–525.

26. Melnychuk, D. O., & Gryshchenko, V. A. (2015). Prognozuvannja imunodeficytu v novonarodzhenyh teljat [Prediction of immunodeficiency in newborn calves]. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine, 11, 106–112. doi: 10.15407/dopovidi2015.11.106 (in Ukrainian).

27. Мельничук Д.О., & Грищенко В.А. (2005). Показники ліпідного і фосфоліпідного спектрів плазми крові за репаративної терапії при неонатальній ентеропатології телят. Український біохімічний журнал. 77(1), 89–95.

28. Szewczuk, M., Czerniawska-Piatkowska, E., & Palewski, S. (2011). The effect of colostral supplement on the serum protein fractions, health status and growth of calves. Archiv fur Tierzucht-archives of Animal Breeding. 54(2), 115–126.

29. Yang, K. J., Son, J., Jung, S. Y., Yi, G., Yoo, J., Kim, D. K., & Koo, H. (2018). Optimized phospholipid-based nanoparticles for inner ear drug delivery and therapy. Biomaterials, 171(7), 133–143.

30. Harvey, M., & Cave, G. (2014). Co-administration of phospholipid emulsion with first dose bacteriocidal antibiotic may retard progression of the sepsis response in gram negative septicaemia. Medical Hypotheses, 50(4), 303–309.

31. Бертшнайдер К., Хорн К., Мату Й. Нитрозамины в атмосферном воздухе // Гигиена и санитария, 1977. – №7. – С. 86-87.

32. Metabolism of cadaverine and pipecolic acid in brain and other organs of the mouse / Nomura J., Schmidt-Glenewinkee T., Glacobini E., Ortiz J. // T. Neuroscien. Pes., 1983. – V. 9. – №3. – P. 279-289.

33. Ткачев П.Г. Гигиеническое значение низших алифатических аминов и канцерогенных нейтрозаминов в атмосферном воздухе, воде и почве. – Рязань, 1986. – 166 с.

34. Изучение аминов почвы – предшественников канцерогенних N-нитрозосоединений / Власенко Н.А., Журавлева И.Л., Теренина Н.Б. и др.// Гигиена и санитария, 1981. – №11. – С. 15-17.

35. Гребинский С. Биохимия растений // Издат. Львов. ун-та, 1967. – С. 112-114.

36. Ji L.L., Dillo O., Wu E. Myocardial aging: Antioxidant enzyme systems and related biochemical properties // Amer. J. Physiol., 1991. – V. 261. – №2. – P. 386-392.

37. Skulachev V.P. Fatty acid circuit as a physiological mechanism of uncoupling of oxidative phosphorytation // FEBS Lett., 1991. – V. 294. – P.158-162.

38. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. – М.: Наука, 1989. – 564 с.

39. Николс Д.Д. Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию. – М.: Мир, 1985. – 189 с.

40. Бохински Р. Современные воззрения в биохимии. – М.: Мир, 1987. – 543 с.

41. Кононский А.И. Биохимия животных. – К.: Вища школа, 1980. – 431 с.

42. Лукьянова Л.Д., Балмуханов Б.С., Уголев А.Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. – М.: Наука, 1982. – 300 с.

43. Николс Д.Д. Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию. – М.: Мир, 1985. – 189 с.

44. Основы биохимии. // Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. та ін. – М.: Мир, 1981. – Т. 1. – 532 с.

45. Лукьянова Л.Д., Балмуханов Б.С., Уголев А.Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. – М.: Наука, 1982. – 300 с.

46. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. – Новосибирск: Наука, 1981. – 240 с.

47. Каримов Х.Я., Ахмедов Р.Н., Иноятова Ф.Х. Нарушение процессов биосинтеза белка и снижение содержания цитохромов P450 и b5 в микросомальной фракции почек крыс в динамике развития острого пиелонефрита // Укр. биохим. журн., 1998. – Т. 70. – №4. – С. 139-143.

48. Зубицький Л.О., Вовканич Л.С. Вплив катіонів металів на процеси окислення і фосфорилювання в мітохондріях клітини // Журн. експерим. та клініч. фізіол. і біохімія., 2000. – №1. – С. 36-39.

49. Protactive effects of seleninm on acetaminophen – induced hepatotoxicity in the rat / Sohhell R.C., Park K.S., Devies H.H. et. al. // Toxicol. and Appl. Pharmucol., 1988. – V. 95. – №1. – P. 1-11.

50. Шевченко Л.В. Вплив біогенних амінів на резистентність сухостійних корів та новонародженних телят // Вісник аграрної науки, 1999. – №6. – С. 77-78.

51. Шевченко Л.В., Захаренко М.О., Поляковський В.М. Вплив біогенних амінів на обмін речовин у сухостійних корів та новонародженних телят // Науковий вісник НАУ, 1999. – №12. – С. 73-76.

52. Денисенко С.В., Костенко В.А. Изменение митохондриального окисления и фосфорилирования в семенниках белых крыс в условиях избыточного поступления в их организм нитрата натрия // Укр. биохим. журн., 2003. – Т. 75. – №1 – С. 101-103.

53. Глебова Л.Ю. Вплив гіпербаричної оксигенації на енергетичний метаболізм у печінці білих щурів при гострій інтоксикації нітратом натрію // Фізіол. журн., 1998. – Т. 44. – №1. – С. 24-29.

54. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. – М.: Наука, 1998. – 159 с.

55. Molina-y-Vedia L., McDonald B., Reep B. Nitric Oxide – induced S-Nitrosylation of Glyceraldehyde-3-phospate Dehydrogenase Inhibits Enzymatic Activity and Increases Endogenous ADP - ribosylation // J. Biol. Chem., 1992. – V. 267. – №35. – P. 24929-24932.

56. Іккерт О.В., Кургалюк Н.М., Гордій С.К. Вплив α-аргініну та N-нітро-L-аргініну на окисне фосфорилювання і процеси ліпопероксидації у щурів з різною резистентністю до гіпоксії за умов стресу // Укр. біохім. журн., 2001. – Т. 73. – №6. – С. 89-97.

57. Balon T., Nadler J. // Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle // J. Appl. Phygiol., 1997. – V. 82. – №1. – P. 359-363.

58. Cleeter M., Cooper J., Darley U. V. Reversible inhibition of cytochrome C oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide // FEBS Lett., 1994. – V. 345. – №1. – P. 50-54.

59. Костерин С.А. Транспорт кальция в гладких мышцах. – К.: Наук. думка, 1990. – 216 с.

60. Уильямс Р.Д. Связывание ионов металлов с мембранами и его последствия // Биол. мембраны. – М.: Агропромиздат, 1978. – 241 с.

61. Korc M. Manganese homeostasis in human and its role in disease states / The 1-st Jut. Meeting of Int. Society for Trace Elements Research in Human held in Palm Springs “Essential and toxic trace elements in human health and disease”, 1986. – №4: Alan R. Liss Inc. – 679 p.

62. Дубицький Л.О., Вовканич Л.С. Вплив катіонів металів на процеси окиснення і фосфорилювання в мітохондріях печінки // Експерим. та клін. фізіол. і біохім., 2000. – №1. – С. 36-39.

63. Влияние парацетомола на микросомальное окисление, окислительное фосфорилирование и набухание митохондрий печени крыс разного возраста / Падалко В.И., Уфвикова Е.А., Козлова Е.В., Лемешко В.В. // Укр. биохим. журн., 1996. – Т. 68. – №6. – С. 92-97.

64. Оцінка функціонального стану мітохондрій печінки та інтенсивності ліпопероксидаціїї у щурів за впливу різних доз мерказолілу / С.Т. Зуб, О.В. Іккерт, Н.М. Кургалюк, Б.А. Пластунов // Експер. фізіол. та біохімія, 2004. – №4. – С. 59-65.

65. Губський Ю.І. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоровье, 1989. – 167 с.

66. Лихтенштейн Г.И. Многоядерные окислительно-восстановительные ферменты. – М.: Наука, 1979. – 312 с.

67. Георгиевский В.И, Анненков Б.Н., Самохин В.Т. Минеральное питание животных. – М.: Колос, 1976. – 348 с.

68. Брей С.М. Азотный обмен в растениях / Пер. с англ. Э.Е. Хавкина. – М.: Агропромиздат, 1986. – 200 с.

69. Касумов С.Н. Основы применения селена в кормлении сельскохозяйственной птицы. – М., 1981. – С. 3-18.

70. Саттаров Д., Мачеррамова К. Содержание селена в некоторых кормах Апшеронской природно-економической зоны // Сб. тр. Азербайдж. НИИ кормов, лугов и пастбищ, 1980. – Т. 3. – №2. – С. 57-62.

71. Bondi A.A. Animal nutrition / Ed. j.Wiby. – New-Jork, 1987. – P. 206-209.

72. Bostedt H., Schramel P. The importausce of selenium in the prenatae and postnatae development of calves and lambs // Biol. Trace Elem. Res., 1990. – V. 24. – №2. – P. 163-171.

73. Вуїв І.Т. Вплив вітаміну Е і селену на перекисне окислення ліпідів і стан антиоксидантного захисту в організмі поросят // Автор. дис. канд. с.-г. наук. 03.00.04. – Львів, 1999. – 22 с.

74. Хенниг А. Минеральные вещества, витамины, биостимуляторы в кормлении сельскохозяйственных животных: Пер. с нем. Н.С. Гельман //Под ред. А.Л.Падучевой, Ю.И.Расуной. – М.: Колос, 1976. – С.167-168.

75. Вплив селену на функціональний стан нирок білих щурів при алюмінієво-кадмієвій інтоксикації / Руденко С.С., Бондар Б.М., Кухарчук О.Л. та ін. // Укр. біохім. журн, 1988. – Т. 80. – №6. – С. 98-105.

76. Absortion of selenite and selenomethionine from lidated digestive tract sedments in rat Whandir P.D., Petersen N.D., Hatfield J.A. et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1976. – V. 153. – №2. – P. 295-297.

77. Wridht P.U. The distriburion and excretion of radioselenum in sheep.// New Zealand J. Adr. Res., 1965. – V. 8. – №2. – P. 205-207.

78. Christensen H.N., Liand M., Arher E.G. A Distinetna –reduirind transport system for alanine, serine and similar amino acids // J Biol. Chem., 1967. – V. 242. – №22. – P. 5237-5246.

79. Lowry K.R. Baher D.N. Amelioraton of selenium toxicty byarsenicals and cysteine // J. Anim. Sci., 1989. – V. 69. – №4. – P. 959 – 646.

80. Wolffram S., Soharrer E. Bioverzud barhkeit und intestinale Absorption des Spurenelements Selen//Libersicht. Tierernahr.,1988.–V.16.–№3. –P.247-263.

81. Krishnamurfi C.R., Ramberd C.F., Shariff M.A. Kinetic modeling of selenium metabolism in noupregnant ewes // J. Nutr., 1989. – V. 119. – №8. – P. 1146-1155.

82. Selenium in the testis of the rat: studies on its organism / Behne D., Hofer T., Von Berswordt – Wallrabe R., Elder W. // J. Endocrinol, 1982. – V. 112. – P. 1682-1687.

83. Development of antioxidant capacity in tissues of the chich – embrio / Gaal T., Mezes M., Nobl R.C. at al. // Com. Biochem. Biohys., 1995. – V. 112. – №4. – P. 711-716.

84. Sederson E.C., Getz W.C., Johnson B.N. Selen and reproductive function in boors fed low selenium diet. // J. Anim. Sci., 1981. – V. 53. – №5. – P. 1360-1367.

85. Oster O., Prellwitz W. The renal exretion of selenium // Biol. Trace elem. Res., 1990. –V. 24. – №2. – P. 119-146.

86. Gromadzinsha T., Sklodowsha M., Wasonicz P. Glutathione peroxidase activity, lipid peroxides and selenium concentration in various rat ordans // Biomed. Biohem. Acta., 1988. – V. 47. – №5. – P. 19-24.

87. Adkins R.S., Ewan R.C. Effect of selenium on performance, serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in pigs // Biol. Trace Elem. Res., 1984. – V. 58. – №2. – P. 346-350.

88. Automated measurement of two indicators of population studies / Me Master D., Bell N., Anderson O., Love A. // Clin. Chem., 1990. – V. 36. – №2. – P. 211- 216.

89. Касумов С.Н. Основы применения селена в кормлении сельскохозяйственной птицы. – М., 1981. – С. 3-18.

90. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Усп. совр. биол., 1990. – Т. 110. – №1. – С. 20-33.

91. Горбачев Е.М. К токсикологии некоторых алифатических аминов / Автореф. дис. канд. мед. наук. – Новосибирск, 1958. – 17 с.

92. Бессонова, В. П. Одночасний вплив важких металів (Pb і Cd) та засолення на стан асиміляційного апарату і вміст пігментів фотосинтезу пажитниці багаторичної./В. П. Бессонова, О. Є Іванченко, О.А.Пономарьова//Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія 2015. 23 (1), с.11 -15.

93. Джиган О.П. Вплив викидів автотранспортних засобів на морфологічні та фізіологічні характеристики Rus typhyna // Біосист. Дайвери, 2017, 25 (2), с.102-107.

94. Коршиков И.И. Взаимодействие растений с техногенно загрязненной средой / И.И Коршиков , В.С. Котов , И.П Михеенко , А.А Игнатенко , Л.В Чернышова // Киев. Наукова думка, 1995, 240 с.

95. Алексеев В.А. Диагностика жизненного состояния деревьев и лесных насаждений /Лесоведение 4, с 51-54.

96. Спецпрактимум з фізіології та біохімії рослин: навч. посіб./ О.М.Вінниченко, Ю.В.Ліхолат, В.С.Більчук, Г.С. Россихіна-Галича та ін.//.- Дніпропетровськ. ФОП. Середняк Т.К.,2014.-224 с.

97. Shupranova, L.V. Air pollution Assessment in the Dnepropetrovsk Industrial Megapolice of Ukraine/ L.V Shupranova, , M.M. Kharytonov, V.M. Khlopova,//. Proceedings of the 32nd NATO/SPS International Technical Meeting on Air Pollution Modeling and its Application. – Utrecht, The Netherlands. – 7-11 May, 2012: Springer Science+Business Media Dordtrecht,p. 101-104.

98. Бессонова В.П. Влияние поликомпонентных выбросов автомобильного транспорта на содержание хлорофилла в листьях древесных растений/ В.П.Бессонова, Н.В. Капелюш, С.В.Овчаренко, В.Д. Письменчук// Бюл. Никитского ботан сада.-Ялта, 2004.- 8. С.73-75.

99. Бессонова В. П. Морфометричні показники та вміст пластичних пігментів hvoi Picea pungens залежно від відстаней до автошляху/ В. П. Бессонова, О. .Пономарьова //. [Електронний ресурс]. Біосист. Дайвери 2017, 25 (2), с.96-101.

100. Приступа І.В. Динаміка вмісту фото синтезуючих пігментів як фітоіндиквційний показник у представників p juniperrus, що зростають в умовах промислового міста південного сходу України/І.В. Приступа, І.В.Шалімов, Т.В. Романчук // Питання біоіндикації та екології.-2009.-Вип.14,№1. С.74-80.

101. Бухарина И.Л., Кузьмин П.А., Гибадулина И.И. Анализ содержания фотосинтетических пигментов в листах древесных растений в условиях городской среды (на примере г. Набережные Челны)./ И.Л.Бухарина, П.А.Кузьмин, И.И.Гибадулина //Вестник Удмуртского университета. Серия: Биология. Науки о Земле. 2013.1, 20-25.

102. Кучеревський В. В., Морфологічна мінливість листкової пластинки дуби звітного (Quercus robur L.) в умові південного сходу України.// Інтродукція та акліматизація рослин на Україні, 1983. 23,с. 45-50.

103. Григорюк І. П. Біологія каштанів./ І. П.Григорюк, С. П.Машковська, П. П Яворовський , О. В Колесніченко О. В.//. К. 2004: Логос. 384 с.

104. Володарець С. О. Фітонцидна активність у зв'язку зі вмістом хлорозаповнювачів у листі деревних рослин у міському середовищі / В. О. Володарець.// Промислова ботаніка. 2012 , 12, 167-171.

105. Гнатів П.С. Стресова адаптивна реакція дерев у техногенному середовищі. //Науковий вісник УкрДЛТУ. 2017 , 40.1. с.69-72

106. Европейская декларация по охране психи чес кого здоровья: Проблемы и пути их решения // Европейская конференция ВОЗ на уровне министров по охране психи чес кого здоровья. Хельсинки, Финляндия, 12—15 января 2005 г. 5 с.EUR/04/5047810/6. URL:https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/88598/E85445R.pdf

107. Римма Фёдоровна Теперик. Как не сгореть на работе? // Журнал «Психология для руководителя». — 2008. — № 2

108. Юрьева Л. Н. Профессиональное выгорание у медицинских работников: формирование, профилактика, коррекция. Киев, «Сфера», 2004. 271 с

109. Ноотропная терапия синдрома эмоционального выгорания у врачей общей практики // «Сімейна медицина», № 2 (додаток), 2010. Статті до конференції «Від науки – до практики», стор.24-25 2 Н.Д. Чухрієнко, И. В. Василевская, О. І. Гайдук, О. А.Росицька,

110. Психічне здоров'я сімейних лікарів і можливості його корекції //Збірник праць «Здоров'я українців в руках сімейного лікаря» Науково-практична конференція з міжнародною участю, 8-9 грудня 2016 р. Київ 2016 с. 144-150 Чухрієнко Н.Д., І. В. Василевська

111. Бойко В.В. Психоэнергетика – Пб.: Питер, 2008. - 416 с.

112. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения / Предисл. Т.Барлас. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Издательство "БЕРЕЗИН ФЕЛИКС БОРИСОВИЧ", 2011. — 320 с.

113. Medhat B.M.. Behiry M.E.. Sobhy N.. et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: characteristics and outcome in comparison to juvenile- and adult-onset patients-a multicenter retrospective cohort. Clinical Rheumatology. 2020; 39(2): 435-442. doi: 10.1007/s10067-019-04776-y.

114. Alonso M.D.. Martinez-Vazquez F.. de Teran T.D.. et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. Lupus. 2012 Sep;21(10):1135-48. doi: 10.1177/0961203312450087.

115. Abdel-Nabi H.H.. Abdel-Noor R.A. Comparison between disease onset patterns of Egyptian juvenile and adult systemic lupus erythematosus (single centre experience). Lupus. 2018 May;27(6):1039-1044. doi: 10.1177/0961203318760208.

116. Ambrose N.. et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. Lupus. 2016;25(14):1542-1550.

117. Al Rasbi A.. Abdalla E.. Sultan R.. et al. Spectrum of systemic lupus erythematosus in Oman: from childhood to adulthood. Rheumatology International. 2018 Sep;38(9):1691-1698. doi: 10.1007/s00296-018-4032-2.

118. Artim-Esen B.. Şahin S.. Çene E.. et al. Comparison of Disease Characteristics. Organ Damage. and Survival in Patients with Juvenile-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus in a Combined Cohort from 2 Tertiary Centers in Turkey. J Rheumatol. 2017 May;44(5):619-625. doi: 10.3899/jrheum.160340.

119. Massias J.S.. Smith E.M.D.. Al-Abadi E.. et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. Lupus. 2020; 29(5): 474-481. doi:10.1177/0961203320909156.

120. Choi J.H.. Park D.J.. Kang J.H.. et al. Comparison of clinical and serological differences among juvenile-. adult-. and late-onset systemic lupus erythematosus in Korean patients. Lupus. 2015 Oct;24(12):1342-9. doi: 10.1177/0961203315591024.

121. Das Chagas Medeiros M.M.. Bezerra M.C.. Braga F.N.. et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset. adult-onset. and late-onset SLE. Lupus. 2016 Apr;25(4):355-63. doi: 10.1177/0961203315606983.

122. Cildag S.. Kara Y.. Cakir E.. et al. Comparison of Clinical and Laboratory Findings in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Regard to Age at Onset. Eurasian J Med. 2019 Feb;51(1):17-21. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.18022.

123. Joo Y.B.. Park S.Y.. Won S.. et al. Differences in Clinical Features and Mortality between Childhood-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Single-center Study. J Rheumatol. 2016 Aug;43(8):1490-7. doi: 10.3899/jrheum.151129.

124. Livingston B.. Bonner A.. Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. Lupus. 2011 Nov;20(13):1345-55. doi: 10.1177/0961203311416694.

125. Feng X.. Zou Y.. Pan W.. et al. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2014; 23(3): 327-34. doi: 10.1177/0961203313513508.

126. Livingston B.. et al. Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood- and adult-onset systemic lupus

erythematosus: a meta-analysis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2012;42(3):271-280.

127. Sassi R.H.. Hendler J.V.. Piccoli G.F.. et al. Age of onset influences on clinical and laboratory profile of patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2017 Jan;36(1):89-95. doi: 10.1007/s10067-016-3478-4.

128. Preventing Inflammatory Bowel Disease with Diet | NutritionFacts.org

129. Hydrogen sulfide toxicity in the gut environment: Meta-analysis of sulfate-reducing and lactic acid bacteria in inflammatory processes - ScienceDirect

130. Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis - PubMed (nih.gov)

131. Yersinia Infection (bccdc.ca)

132. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease - PubMed (nih.gov)

133. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases - PubMed (nih.gov)

134. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease (nih.gov)

135. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature - PubMed (nih.gov)

136. Diet and risk of inflammatory bowel disease - PubMed (nih.gov)

137. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids - PubMed (nih.gov)

138. Western diet impairs the gut immune system, could increase risk of inflammatory bowel disease (news-medical.net)

139. The Western Diet and Inflammatory Bowel Disease (belmarrahealth.com)

140. Replacing Animal Protein with Soy-Pea Protein in an "American Diet" Controls Murine Crohn Disease-Like Ileitis Regardless of Firmicutes: Bacteroidetes Ratio - PubMed (nih.gov)

141. Dudley_Brown_Right Diet for IBD.JH.CCFA.April 2014.pptx (hopkinsmedicine.org)

142. Clear Liquid Diet Guidelines | Stanford Health Care

143. Hannu T. Reactive arthritis / T. Hannu // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 347–357.

144. Carter J. D. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management / J. D. Carter, A. P. Hudson // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 35, № 1. – P. 21–44.

145. Yanpeng Li, Dongmei Tong, Peibin Liang et al. Cartilage-binding antibodies initiate joint inflammation and promote chronic erosive arthritis / Arthritis Res Ther. 2020; 22: 120.

146. Amirahmadi S. F. An arthritogenic monoclonal antibody to type II collagen, CII-C1, impairs cartilage formation by cultured chondrocytes / S. F. Amirahmadi, M. H. Pho, R. E. Gray // Immunol. Cell. Biol. – 2009. – Vol. 82, № 4. – P. 427-434.

147. Lysenko I. V., 2006. Diagnostic value of oxyproline and arachidonic acids as biological markers cartilaginous tissue degradation. Ukr. Revmatol. Zhurn., 24(2): 40–44.

148. Sieper J., Rudwaleit M., Khan M. et al., 2006. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. Best. Pract. Res. Clin. Reumatol., 20(3): 401–417.

149. Braun J., Kingsley G., Heijde D. and Sieper J., 2000. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for ReA. Results of discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on ReA. Berlin, Germany, July 3–6, 1999. J. Rheumatol., 27(9): 2185–2192.

150. Barille S., Bataile B. et al. Advances in Biology and Therapy of Multiple Myeloma. Hematology 2003; 1: 248.

151. Honore P., Luger N.M., Sabino M.A. et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. Nature Med. 2000; 5: 521–528.

152. Lacey D.L., Timms E., Tan H.L. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998; 93: 165–176.

153. Emery J.G., McDonnell P., Burke M.B. et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. J. Biol. Chem. 1998; 273 23: 14363–14367.

154. Hofbauer L.C. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. Soc. of the Eur. J. of Endocrinology 1999; 141: 195–210.

155. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997; 89: 309–319.

156. Anderson K.C., Kyle R.A., Dalton W.S., Landowski T., Shain K., Jove R., Hazlehurst L., Berenson J. Multiple Myeloma: New Insights and Therapeutic Approaches. Hematology 2000; 1: 147–162.

157. Bekker P.J., Holloway D., Nakanishi A., Arrighi M., Leese P.T., Dunstan C.R. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. J. Bone Mineral. Res. 2001; 16: 348–360.

158. Greipp P., Facon T., Williams CD. et al. A single subcutaneous dose of an osteoprotegerin (OPG) construct (AMGN-0007) causes a profound and sustained

decrease of bone resorption comparable to standard intravenous bisphosphonate in patients with multiple myeloma. Blood 2001; Abstract 3227.

159. Giuliani N., Colla S., Sala R. et al. Human myeloma cells stimulate the receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) in T lymphocytes: a potential role in multiple myeloma bone disease. Blood 2002; 100: 4615–4621.

160. Bataille R., Harousseau J.L. Multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1657–1664.

161. Raje N., Anderson K. Introduction: the evolving role of bisphosphonate therapy in multiple myeloma. Blood 2000; 2: 381–386.

162. Rossi J.F., Chappard D., Marcelli C. et al. Micro-osteoclast resoption as a characteristic feature of B-cell malignancies other than multiple myeloma. Br. J. Haematol. 1990;76: 469-475.

163. Matsuhashi Y., Tasaka T., Uehara E. et al. Diffuse large B-cell lymphoma presenting with hypercalcemia and multiple osteolysis. Leuk. Lymphoma. 2004; 45: 397-400.

164. Kim S. H., lim S.K., Hahn J. S. Effect of pamidronate on new vertebral fractures and bone mineral density in patiens with malignant lymphoma receiving chemotherapy. Am. J. Med. 2004; 15: 524-532.

165. Mundy G.R., Raisz L.G., Cooper R.A. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. N. Eng. J. Med. 1974; 291: 1041–1046.

166. Choi S.J., Cruz J.C., Craig F. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. Blood 2000; 96, 2: 671–675.

167. Heider U., Langelotz C., Jakob C. et al. Expression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on bone marrow plasma cells correlates with osteolytic bone disease in patients with multiple myeloma. Clin. Cancer Res. 2003; 9: 1436–1440.

168. Giuliani N., Bataille R., Mancini C. et al. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. Blood 2001; 98: 3527–3233.

169. Pearse R.N., Sordillo E.M., Yaccoby S. et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98: 11581–11586.

170. Roux S., Meignin V., Quillard J. et al. RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANKL expression in multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2002: 117; 86–92.

171. Croucher P.I., Shipman C.M., Lippitt J.et al. Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. Blood 2001; 98: 3534–3540.

172. Chauhan D, Kharbanda S, Ogata A, et al. Interleukin-6 inhibits Fas-induced apoptosis and stress-activated protein kinase activation in multiple myeloma cells. Blood 1997; 89: 227–234.

173. Klein B., Zhang X.G., Lu Z-Y. et al. Interleukin-6 in multiple myeloma. Blood 1995; 85: 863–872.

174. Lichtenstein A., Berenson J., Norman D. et al. Production of cytokines by bone marrow cells obtained from patients with multiple myeloma. Blood 1989; 74: 1266–1273.

175. Berenson J., Lichtenstein A., Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N. Eng. J. Med. 1996; 334: 488–493.

176. Seidel C., Hjertner O., Abildgaard N. et al. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. Blood 2001; 98: 2269–2271.

177. Standal T., Seidel C., Hjertner O. et al. Osteoprotegerin is bound, internalized, and degraded by multiple myeloma cells. Blood 2002; 100: 3002–3007.

178. Ishimi Y., Miyaura C., Jjjin C.H. et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. J. Immunol. 1990; 3297–3303.

179. Karadag A., Oyajobi B.O., Apperley J.F. et al. Human myeloma cells promote the production of interleukin 6 by primary human osteoblasts. Br. J. Haematol. 2000; 108: 383–390.

180. Girasole G., Passeri G., Jilka R.L. et al. Interleukin-11: A new cytokine critical for osteoclast development. J. Clin. Invest. 1994; 93: 1516.

181. Carron C.P., Meyer D.M., Engleman V.W. et al. Peptidomimetic antagonists of interleukin-3 inhibit bone resorption by inhibiting osteoclast bone resorptive activity, not osteoclast adhesion to bone. J. Endocrinology 2000; 165: 587–598.

182. Engleman V.W., Nickols G.A., Ross F.P. et al. A peptidomimetic antagonist of the interleukin 3 integrin inhibits bone resorption in vitro and prevents osteoporosis in vivo. J. Clin. Invest. 1997; 99, 9: 2284–2292.

183. Lee W., Ho Y Chung, L. Ehrlich A., Jelinek D. F., Callander N.S, Roodman G. D., Choi S. J. IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells. Blood 2003; 10: 1182–1187.

184. Brooks P.C., Stromblad S., Klemke R. et al. Angiintegrin alpha v beta 3 blocks human breast cancer growth and angiogenesis in human skin. J. Clin. Invest. 1995; 96: 1815.

185. Borset M., Hjorth-Hansen H., Seidel C. et al. Hepatocyte growth factor and its receptor c-met in multiple myeloma. Blood 1996; 88: 3998.

186. Hjertner O., Torgersen M.L., Seidel C. et al. Hepatocyte growth factor (HGF) induces interleukin-11 secretion from osteoblasts: a possible role for HGF in myeloma-associated osteolytic bone disease. Blood 1999; 94: 3883–3888.

187. Abe M., Hiura K., Wilde J. et al. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. Blood 2002; 100: 2195–2202.

188. Han J.H., Choi S.J., Kurihara N., Koide M., Oba Y., Roodman G.D. Macrophage inflammatory protein-1 alpha is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand. Blood 2001; 97: 3349–3353.

189. Lentzsch S., Gries M., Janz M., Bargou R., Dorken B., Mapara M.Y. Macrophage inflammatory protein 1-alpha (MIP-1alpha) triggers migration and signaling cascades mediating survival and proliferation in multiple myeloma cells. Blood 2003; 101: 3568–3573.

190. Menssen H.D., Sakalova A., Fontana A. et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma.J Clin Oncol. 2002; 20: 2353–2359.

191. Su S., Mukaida N., Wang J. et al. Inhibition of immature erythroid progenitor cell proliferation by macrophage inflammatory protein-1alpha by interacting mainly with a C-C chemokine receptor, CCR1. Blood 1997; 90: 605–611.

192. Tsujimoto T., Lisukov I.A., Huang N., Mahmoud M.S., Kawano M.M. Plasma cells induce apoptosis of pre-B cells by interacting with bone marrow stromal cells. Blood 1996; 87: 3375–3383.

193. Tarte K., De Vos J., Thykjaer T. et al. Generation of polyclonal plasmablasts from peripheral blood B cells: a normal counterpart of malignant plasmablasts. Blood 2002; 100: 1113–1122.

194. Katagiri M., Hakeda Y., Chikazu D. et al. Mechanism of stimulation of osteoclastic bone resorption through Gas6/Tyro 3, a receptor tyrosine kinase signaling, in mouse osteoclasts. J. Biol. Chem. 2001; 276, 10: 7376–7382.

195. Bataille R., Chappard D., Marcelli C. et al. Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. J Clin Invest. 1991; 88: 62–66.

196. Tian E., Zhan F., Walker R. et al. Elevated expression of WNT signaling antagonists DKK1 and FrzB by malignant plasma cells is strongly associated with lytic bone disease in myeloma. J. Hematology 2003; 4(supp): S19.

197. Van Camp B., Durie B.G., Spier C. et al. Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen: CD56 (NKH-1; Leu-19). Blood 1990; 76: 377–382.

198. Ely S.A., Knowles D.M. Expression of CD56/neural cell adhesion molecule correlates with the presence of lytic bone lesions in multiple myeloma and distinguishes myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance and lymphomas with plasmacytoid differentiation. Am. J. Pathol. 2002; 160: 1293–1299.

199. Pellat-Deceunynck C., Barille S., Jego G. et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. Leukemia 1998; 12,12: 1977–1982.

200. Dankbar B., Padro T., Leo R. et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. Blood 2000; 95,8: 2630–2636.

201. Niida S., Kaku M., Amano H. et al. Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. J. Exp Med. 1999; 190, 2: 293–298.

202. Roux S., Mariette X. Hematological malignancies and the bone (myeloma exsluded). Joint Bone Spine. 2000; 67: 264-271.

203. Matsuhashi Y., Tasaka T., Uehara E. et al. Diffuse large B-cell lymphoma presenting with hypercalcemia and multiple osteolysis. Leuk. Lymphoma. 2004; 45: 397-400.

204. Atoyebi W.,Brown M., Wass J. et al. Lymphoplasmacytoid lymphoma presenting as severe osteoporosis.Am.J. Hematol. 2002;70: 77-80.

205. Abildgaard N., Bentzen, Nielsen et al. Serum markers of bone metabolism in multiple myeloma: prognostic significance of the carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (ICTP). Brit. J. Haematol. 1997; 96: 103 –110.

206. Elomaa I., Risteli L., Laakso M. et al. Monitoring the action of clodronate with type I collagen metabolites in multiple myeloma. Eur. J. Cancer. 1996; 32A: 1166 – 1170.

207. Nawawi H., Samson D., Apperley J. et al. Biochemical bone markers in patients with multiple myeloma. Clinica Chimica Acta 1996; 253: 61–77.

208. Roux C., Ravaud P., Cohen-Solal M. et al. Biologic, histologic and densitometric effects of oral risedronate on bone in patients with multiple myeloma. Bone 1994; 15: 41–49.

209. Lipton A., Demers L., Curley E. et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. Eur. J. Cancer. 1998; 34: 2021–2026.

210. Lahtinen R., Laakso M., Palva I., Virkkunen P., Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. Lancet 1992; 340: 1049–1052.

211. Aparicio A., Gardner A., Tu Y. et al. In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. Leukemia 1998; 12: 220–229.

212. Lin J.H. Bisphosphonates. A review of their pharmacokinetic properties. Bone 1996; 18: 75–85.

213. Russell R.G., Rogers M.J. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone 1999; 25: 97–106.

214. Belch A.R., Bergsagel D.E., Wilson K. et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 1991; 9: 1397–1402.

215. Iguchi T., Miyakawa Y., Yamamoto K., Kizaki M., Ikeda Y. Nitrogen-containing bisphosphonates induce S-phase cell cycle arrest and apoptosis of myeloma cells by activating MAPK pathway and inhibiting mevalonate pathway. Cell Signal. 2003; 15: 719–727.

216. Mundy G., Garrett R., Harris S., et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286: 1946 –1949.

217. Derenne S., Amiot M., Barille S. et al. Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment. J. Bone Min. Res. 1999; 14: 2048–2056.

218. Dhodapkar MV, Singh J, Mehta J, et al. Anti-myeloma activity of pamidronate in vivo. Br J. Haematol. 1998; 103: 530–532.

219. Savage A.D., Belson D.J., Vescio R.A. et al. Pamidronate reduces IL-6 production by bone marrow stroma from myeloma patients. Blood 1996; 88: 105a.

220. Kunzmann V., Bauer E., Feurle J. et al. Stimulation of T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. Blood 2000; 96: 384–92.

221. Yaccoby S., Barlogie B., Epstein J. Pamidronate inhibits growth of myeloma in vivo in the SCID-hu system. Blood 1998; 92: 106a.

222. Dallas S.L., Garrett I.R., Oyajobi B.O. et al. Ibandronate reduces osteolytic lesions but not tumor burden in a murine model of myeloma bone disease. Blood 1999; 93: 1697–1706.

223. Видиборець С.В. Гайдукова С.М., Ременник О.І., Андріяка А.О., Гартовська І.Р., Борисенко Є.О. Клініко-лабораторна характеристика синдрому масивного масивного цитолізу пухлин. Сімейна медицина. 2017; 4 (72):28 – 30.

224. Ременник О.І., Андріяка А.О., Гартовська І.Р., Борисенко Є.О., Видиборець С.В., Гайдукова С.М. Сучасні підходи до оптимізації профілактики ризику виникнення синдрому масивного цитолізу пухлини. Сімейна медицина. 2017; 4 (72): 70 – 73.

225. Kostykova N.I., Rossokha Z.I., Gorovenko N.G., Vydyborets S.V. Clinical and genetic aspects of the refractory forms of multiple myeloma Сімейна медицина. 2019; 1(81): 41-45.

226. Kostyukova N.I, Rossokha Z.I., Gorovenko N.G., Vydyborets S.V. Modern preconditions for the Prevention and treatment of refractory forms of Multiple Mieloma Development. Гематология. Трансфузиология. Восточная Європа.2019; 5(3): 281-289.

227. Fizichna reabilitaciya, sportivna medicina : pidruchnik dlya stud. vishih med. navch. zakladiv / V. V. Abramov, V. V. Klapchuk, O. B. Nehanevich [ta in.] ; za red. profesora V. V. Abramova ta docenta O. L. Smirnovoyi. – Dnipropetrovsk, Zhurfond, 2014. - 456 s.

228. Churpij I. K. Reabilitaciya paciyentiv na peritonit v rannomu pislyaoperacijnomu periodi //Ukrayinskij zhurnal medicini, biologiyi ta sportu- № 1 (3).-2018-S.131- 136.

229. Gadzhiev N. D. Vliyanie kombinirovannoj ozonoterapii na dinamiku belkov ostroj fazy vospaleniya pri rasprostranennom peritonite / N. D. Gadzhiev, M. Nasirov, S. Sushkov // Klinichna anatomiya ta operativna hirurgiya. – 2012. – T.11, № 3. – S. 36–39.

230. Evidence-based clinical practice update: practice guidelines for anterior cruciate ligament rehabilitation based on a systematic review and multidisciplinary consensus[N. van Melick, R.E. van Cingel , F. Brooijmans at all] /Br. J. Sports Med. -2016 –V.50(24)-P1506-1515. doi: 10.1136/bjsports-2015-095898.

231. Zmini do Dovidnika kvalifikacijnih harakteristik profesij pracivnikiv. Vipusk 78 «Ohorona zdorov’ya» Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukrayini 13.12.2018 № 2331.

232. Pro vnesennya zmin do nakazu Ministerstva ohoroni zdorov’ya Ukrayini vid 28 zhovtnya 2002 roku № 385. Nakaz 25.03.2019 № 668.

233. Pat. 99415 Ukrayina. MPK A61B 5/00 Sposib ob'yektivizaciyi sub'yektivnoyi ocinki bolyu / Polyanskij I.Yu., Vrublivskij T.V. Z.№ u201409204; zayavl. 18.08.2014; opubl. 10.06.2015, byul. №11.

234. FAST TRACK rehabilitation in patients after laparoscopic repair of hiatal hernia [M.A Burikov , I.V. Skazkin , O.V. Shulgin at all] /Khirurgiia (Mosk). -2018-N 10-P.18-22. doi: 10.17116/hirurgia201810118.

235. Program of gastrointestinal rehabilitation and early postoperative enteral nutrition: a prospective study [F.D. Martos-Benítez , A. Gutiérrez-Noyola, A. Soto-García at all]/ Updates Surg.-2018 –V.70(1)-P.105-112. doi: 10.1007/s13304-018-0514-8.

236. Pat. 74142 Ukrayina, MPK A61B 1/31, A61V 8/00. Sposib diagnostiki porushennya motorno-evakuatornoyi funkciyi kishechniku / Moskalyuk I.I., Fediv O.I., Polyanskij I.Yu., Kornijchuk O.V., Moskalyuk V.I.; zayavnik Moskalyuk I.I., Fediv

O.I., Polyanskij I.Yu., Kornijchuk O.V., Moskalyuk V.I. – № u201200577; zayavl. 18.01.2012; opubl. 25.10.2012, Byul. № 20

237. https://gtmarket.ru/ratings/human-development-index

238. https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/geography/

239. https://www.worldometers.info/coronavirus/

240. https://www.cia.gov/the-world-factbook/field/net-migration-rate/country-comparison

241. Diabetes Care // January 01 2021; volume 44 issue Supplement 1.

242. Абсалямова ЛМ. Харчова поведінка жінок: розлади та психокорекція. Харків: «Стильна типографія»; 2019. 393 с. (Absalyamova LM. Food behavior of women: disorders and psychocorrection. Kharkiv: «Stylish Printing House»; 2019. 393 p. Ukrainian).

243. Абсалямова ЛМ. Психологія харчової поведінки людини. Харків: «Смугаста типографія»; 2017. 181 с. (Absalyamova LM Psychology of human eating behavior. Kharkiv: Striped Printing House; 2017. 181 p. Ukrainian).

244. Пономарева ЛГ. Современные представления о расстройствах пищевого поведения. Молодой ученый. 2016;(10):274-6 (Ponomareva LG. Current views on eating disorders. Young Scientist. 2016;(10):274-6. Russian).

245. Окорочкова ИА, Бабий АТ, Федорцова Л.. К вопросу о диагностике, лечении и обучении больных алиментарным ожирением с нарушением пищевого поведения. Здоровое питание: воспитание, образование, реклама. Всероссийская конференция, 6-я. Москва; 2013; 144-5 (Okorochkova IA, Babiy AT, Fedortsova LP. On the issue of diagnostics, treatment and education of patients with alimentary obesity with eating disorders. Healthy eating: upbringing, education, advertising. All-Russian conference, 6th. Moskwa: 2013; 144-5. Russian).

246. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019 May;15(5):288-98.

247. Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. Clin Med (Lond). 2020 Jul;20(4):e109-e113.

248. De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, Di Lorenzo N, Cenname G, Gualtieri P. Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. Nutrition. 2020 Mar;71:110615.

249. McCafferty BJ, Hill JO, Gunn AJ. Obesity: Scope, lifestyle interventions, and medical management. Tech Vasc Interv Radiol. 2020 Mar;23(1):100653.

250. Holt RI. Obesity – an epidemic of the twenty-first century: an update for psychiatrists. J Psychopharmacol. 2005 Nov;19(6 Suppl):6-15.

251. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. Lancet. 2020 Mar 14;395(10227):899-911.

252. Mairs R, Nicholls D. Assessment and treatment of eating disorders in children and adolescents. Arch Dis Child. 2016 Dec;101(12):1168-75.

253. Couturier J, Isserlin L, Spettigue W, Norris M. Psychotropic medication for children and adolescents with eating disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2019 Oct;28(4):583-92.

254. Thiel A. Sind Psychopharmaka für die Behandlung der Anorexia und Bulimia nervosa notwending? [Are psychotropic drugs necessary for the treatment of anorexia and bulimia nervosa?]. Psychother Psychosom Med Psychol. 1997 Sep-Oct;47(9-10):332-45. German.

255. Mayer LE, Walsh BT. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in eating disorders. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 15:28-34.

256. Krüger S, Kennedy SH. Psychopharmacotherapy of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder. J Psychiatry Neurosci. 2000 Nov;25(5):497-508.

257. Gómez Puente JM, Martínez-Marcos M. Overweight and obesity: effectiveness of interventions in adults. Enferm Clin. 2018 Jan-Feb;28(1):65-74. English, Spanish.

258. LeBlanc EL, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018 Sep 18;320(11):1172-91.

259. The Lancet. 2019: the year for nutrition. Lancet. 2019 Jan 19;393(10168):200.

260. Medical Devices: Experience of implementation of this topic for students of the pharmaceutical direction / Yu. O. Bezpala, I. I. Baranova, S. M. Kovalenko, M. V. Khalavka // Sustainability, quality and innovation: a global view of commodity sciences : XXI IGWT symposium 2018, Rome – Gaeta, september 20–26, 2018. – Rome, 2018. – P. 86.

261. ГОСТ 20790-93. Приборы, аппараты и оборудование медицинское. Общие технические условия. Межгосударственный стандарт. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://vsegost.com/Catalog/38/38218.shtml (дата обращения: 23.10.2020). – Название с экрана.

262. Державний реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: portal.diklz.gov.ua / PublicSite /PUB/VMList.aspx (дата звернення: 17.11.2020). – Назва з екрана.

263. ДСТУ EN 980:2007. Символи графічні для маркування медичних виробів. – [Чинний від 2008-02-01]. – Київ : Держспоживстандарт України, 2007. – 24 с.

264. ДСТУ ISO 13485:2005. Вироби медичні. Системи управління якістю. Вимоги щодо регулювання [Електронний ресурс]. – Режим доступу:

http://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=78893 (дата звернення: 23.03.2021). – Назва з екрана.

265. Завдання та основні етапи розвитку фармацевтичного товарознавства / І. І. Баранова, С. М. Коваленко, С. В. Бреусова, Ю. О. Безпала, М. В. Нікітіна // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2019. – Т.5. – № 3. – С. 31-37.

266. Земляной, Т. Р. Іригатор для порожнини рота: функціональні особливості та правила вибору гарного приладу [Електронний ресурс] / Т. Р. Земляной. – Режим доступу: http://medical-wiki.in.ua/pravylnyj-doglyad/irygator-dlya-porozhnyny-rota-funktsionalni-osoblyvosti-ta-pravyla-vyboru-horoshogo-pryladu.html (дата звернення: 27.03.2021). – Назва з екрана.

267. Коваленко, С. М. Іригатори сучасні прилади для професійного догляду за порожниною рота // Матеріали V науково-практичної конференції з міжнар. участю «Товарознавчий аналіз товарів аптечного асортименту», м. Харків, 22 березня 2019. – Х. : НФаУ, 2019. – С. 28-29.

268. Кузнецов, О. Г. Іригатор порожнини рота: відгуки, як вибрати, рейтинг 2014, ціна [Електронний ресурс] / О. Г. Кузнецов. – Режим доступу: http://budz.com.ua/irigator-porozhnini-rota-vidguki-yak-vibrati-rejting-2014-tsina.html (дата звернення: 2.02.2021). – Назва з екрана.

269. Про загальну безпечність нехарчової продукції [Електронний ресурс] : закон України від 02.12.2010 р. № 2736-VI. – Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/T102736.html (дата звернення: 19.02.2021). – Назва з екрана.

270. Про затвердження Державних норм і правил «Санітарно-протиепідемічні вимоги до закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну (медико-санітарну) допомогу [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України від 02.04.2013 р. № 259. – Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0570-13/stru (дата звернення: 12.04.2021). – Назва з екрана.

271. Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів [Електронний ресурс] : постанова КМУ від 02 жовтня 2013 року № 753 – Режим доступу: https://www.apteka.ua/article/512029 (дата звернення: 29.04.2021). – Назва з екрана.

272. Про захист прав споживачів [Електронний ресурс] : закон України від 12.04.1991 р. № 1023-XII. – Режим доступу: http://search.ligazakon.ua /l_doc2.nsf/link1/T102300.html (дата звернення: 19.05.2021). – Назва з екрана.

273. Як правильно користуватися іригатором [Електронний ресурс], – Режим доступу: https://zub.dental/gigiena/irrigator-pravila (дата звернення: 17.05.2021). – Назва з екрана.

274. Гордеева, О. И. Системный анализ и принятие решений: учебное пособие / О. И. Гордеева, О. В. Родионов ; О. И. Гордеева, О. В. Родионов ; ГОУВПО

"Воронежский гос. технический ун-т". – Воронеж: Воронежский гос. технический ун-т, 2006. – 21 с.

275. Гордеева, О. И. Обзор инструментов анализа систем и процессов в рамках деятельности по улучшению качества медицинской помощи / О. И. Гордеева, О. В. Родионов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 557-559.

276. Лицман, Н. И. Разработка моделей здоровья на основе системного подхода для оценки и анализа состояния здоровья студентов / Н. И. Лицман, О. И. Гордеева, О. В. Родионов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4. – № 3. – С. 320-322.

277. Sudakov, O. V. Analysis of the results of insurance supervisory over the quality of medical care in the Voronezh region / O. V. Sudakov, E. V. Bogacheva, O. I. Muratova // Trends in the development of modern scientific thought : Abstracts of X International Scientific and Practical Conference, Vancouver, Canada, 23–26 ноября 2020 года. – Vancouver, Canada: International Science Group, 2020. – P. 328-332.

278. Муратова, О. И. Анализ качества оказываемой медицинской помощи на основе страхового надзора / О. И. Муратова, Н. А. Матвеева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 160-170.

279. Муратова, О. И. Моделирование влияния факторов на качество процесса мониторинга состояния здоровья студентов / О. И. Муратова, Н. И. Лицман, О. В. Родионов // Прикладные задачи моделирования и оптимизации : Межвузовский сборник научных трудов – Воронеж : Воронежский государственный технический университет, 2005. – С. 72-75.

280. Муратова, О. И. Моделирование деятельности медицинского пункта университета с помощью методологии структурно-функционального анализа / О. И. Муратова, Н. И. Лицман, О. В. Родионов // Прикладные задачи моделирования и оптимизации: Межвузовский сборник научных трудов /: Воронежский государственный технический университет, 2005. – С. 138-141.

281. Родионов, О. В. Разработка рациональной интегрированной системы мониторинга, прогнозирования, анализа и контроля состояния здоровья студентов / О. В. Родионов, О. И. Гордеева, Н. И. Лицман // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4. – № 3. – С. 323-325.

282. Гордеева, О. И. Анализ затрат на обеспечение качества медицинских услуг в лечебно-профилактических учреждениях / О. И. Гордеева, О. В. Родионов, С. И. Зюзина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6. – № 1. – С. 232-235.

283. Гордеева, О. И. Анализ видов медицинских стандартов, используемых в системе здравоохранения для обеспечения качества медицинской помощи / О. И. Гордеева // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2006. – Т. 2. – № 7. – С. 77-78.

284. Муратова, О. И. Создание автоматизированной информационной подсистемы контроля и нормализации веса / О. И. Муратова, Л. Д. Шевякова // Современные методы прикладной математики, теории управления и компьютерных технологий (ПМТУКТ-2016): Сборник трудов IX международной конференции, Воронеж, 20–26 сентября 2016 года. – Воронеж: ООО "Издательство "Научная книга", 2016. – С. 246-248.

285. К вопросу мониторинга состояния здоровья студентов медицинского вуза/ О. В. Судаков, О. И. Муратова, Е. В. Богачева // Здоровьесбережение студенческой молодёжи: Материалы межвузовской научно-практической on-line конференции. – Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, 2021. – С. 45-48.

286. Белов А.Б., Огарков П.И. Анализ эпидемиологической обстановки по гриппу A(H1N1) и эпидемиологический прогноз. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010; 1 (50): 45 51.

287. Белов А.Б. Об атипичности «атипичной пневмонии». Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 2: 57 61.

288. Брико Н.И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 6883.

289. Гендон Ю.З. Свиной грипп H1N1 / Калифорния – страсти и факты. Журнал микробиологии. 2010; 4: 105–114.

290. Гендон Ю.З. Возможность предсказаний пандемии гриппа. Журнал микробиологии. 2016; 3: 113–120.

291. Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 1991.

292. Benedictow OJ. The black death: the greatest catastrophe ever. Hist Today. 2005; 55(3): 42–9.

293. Bennett JM, Hollister CW. Medieval Europe: A short history. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 326.

294. Byrne JP. Daily life during the black death. Greenwood Publishing Group; 2006. p. 168–70. ISBN 0-313-33297-5.

295. DeWitte SN. Mortality risk and survival in the aftermath of the medieval black death. PLoS One. 2014; 9(5): 96513.

296. The Editors of Encyclopaedia Britannica. Black death, Encyclopædia Britannica; 2018 Sept 4.

297. Eisen RJ, Gage KL. Adaptive strategies of Yersinia pestis to persist during inter-epizootic and epizootic periods. Vet Res. 2008; 40(2): 1.

298. Evagrius Scholasticus, Ecclesiastical history (AD431–594), trans. Walford E; 1846. Book 4. Chapter 29.

299. Fraser C, Riley S, Anderson RM, et al. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 6146–51.

300. Giubilini A, Douglas T, Maslen H, Savulescu J. Quarantine, isolation and the duty of easy rescue in public. Developing World Bioeth. 2017; 00: 1–8.

301. Hajar R. The air of history (part II) medicine in the middle ages. Heart Views. 2012; 13(4): 158–62.

302. Halliday S. Death and miasma in Victorian London: an obstinate belief. BMJ. 2001; 323: 1469.

303. Horrox R. Black death. Manchester University Press; 1994. p. 159.

304. Hui Li, Bin Cao. Pandemic and avian influenza A viruses in humans. Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment strategy.//Clin. Chest. Med. 2017; 38:59–70.

305. Kilbourne E.D. Perspectives on pandemics: researchagends. J. infectious Diseases. 1997; Vol. 176, 1: 831.

306. Leung GM, Nicoll A. Reflections on pandemic (H1N1) 2009 and the international response. PLoS Med. 2010; 7(10): 1000346.

307. Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Hashim A, et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). Thorax. 2010; 65(7): 645–51.

308. Ofri D. The emotional epidemiology of H1N1 influenza vaccination. N Engl J Med. 2009; 361(27): 2594–5.

309. Sehdev PS. The origin of quarantine. Clin Infect Dis.2002; 35(9): 1071–2.

310. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. J Infect Dis. 1998; 178(1): 53–60.

311. WHO: R&D Blueprint, scientific advisory group members. https://www.who. int/ blueprint/about/sag-members/en/. Accessed Oct 2018.

312. World Health Organization (WHO). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003.

313. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control.
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publication/atlas_cvd/en/.Accessed August 12, 2011.

314. Жавріченко К.В. Фактори ризику гіпертонічної хвороби. Медсестринство. 2019. №2. С.67-70.

315. Mancia G., Fagard R., Nakriewicz K. 2013 ESH/ESC guideliens for the management of arterial hypertension: the Task Force the Management of Arterial Hypertension of the European Society of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart. J. 2013; 34:2159-2219.

316. Laves C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A. Internatinal Society of Hypertension. Global burden of blood-prescur-related discase, 2001. Lancet. 2008; 371(9623): 1513-1518.

317. Коваленко Є.Л. Модифікація факторів ризику артеріальної гіпертензії з використанням низькоінтенсивної внутрішньовенної лазерної терапії: автореф. дис. …д-ра філософії гал. Знань 22 «Охорона здоров'я» за спец. 222 «Медицина». Суми, 2020. 25 с.

318. Карпов Ю.А. Неконтролируемая артериальная гипертония – новые возможности в решении проблемы в повышении эффективности лечения. Кардиология. 2012. №2. С.29-35.

319. Калмикова Ю.А., Калмиков С.А., Садат К.Н. Застосування засобів фізичної терапії у відновному лікуванні гіпертонічної хвороби. Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології. 2017. №1. С.16-26.

320. Рацун М., Пєшкова О.В., Калмиков С.А. Комплексна фізична реабілітація при гіпертонічній хворобі І стадії на санаторному етапі реабілітації. Актуальні проблеми медико-біологічного забезпечення фізичної культури, спорту та фізичної реабілітації: матеріали І Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. , 23 квітня 2015 року, ХДАФК, Харків, 2015. С.127-130.

321. Грязев М.Д., Куротченко Л.В., Луценко Ю.А. Экспериментальная магнитобиология воздействия полей сложной структуры: Монография /Под ред. Субботиной Т.И. и Яшина А.А. Москва-Тверь-Тула: Изд-во ООО «Триада», 2007. 112 с.

322. Куликов А.Г., Долбилкин А.Ю. Общая магнитотерапия при артериальной гипертонии. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. №5. С.50-55.

323. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечении артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2013. №1. С.3-10.

324. Михалевич И.М., Юрьева Т.Н. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях: пособие для врачей. Иркутск, 2013. 44 с.

325. Resources for New WHOQOL Centres. Translation Methodology. Preparation and Administration of the Pilot WHOQOL. Scoring and Analisis. – Geneva WHO(MNH/PSF/95.2. Rev.1). 1995. – 22 p.

326. Приступа Є., Куриш Н. Якість життя людини: категорії, компоненти та їх вимірювання. Фізична активність, здоров'я і спорт. 2010. №2. С.54-63.

327. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistika. ГЭОТАР-Медиа. 2012. Т.500. С.384.

328. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 2 вересня 2015 р. № 909-р «Питання Міністерства охорони здоров'я України»

329. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 18 вересня 2015 року № 604 «Статут ДУ «Центр громадського здоров'я України» (Із змінами наказу МОЗ України 30 червня 2020 року № 1483)

330. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 року № 1002-р «Про схвалення Концепції розвитку системи громадського здоров'я»

331. Постанова Кабінету Міністрів України від 1 лютого 2017 року № 53 «Про внесення змін до постанови КМ України від 29 квітня 2015 року № 266 «Про затвердження переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти в галузі «22 Охорона здоров'я»

332. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 травня 2018 р. за № 983 «Про внесення змін до переліку закладів охорони здоров'я». Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 11 червня 2018 р. за № 691/32143

333. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 26 листопада 2018 р. № 530-р «Національний план заходів щодо неінфекційних захворювань»

334. Розпорядження Кабінету Міністрів України № 1402-р від 27 листопада 2019 р. «Стратегія розвитку імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на період до 2022 року»

335. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 12 грудня 2018 р. № 1383 «Про затвердження стандарту вищої освіти за спеціальністю 229 «Громадське здоров'я» для другого (магістерського) рівня вищої освіти

336. Постанова Кабінету міністрів України від 17 лютого 2021 р. № 106 «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 р. № 1121»

337. Слабкий Г. О., Дудник С. В., Тяпкін Г. М. Аналіз смертності дітей у віці до п'яти років від природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій в Україні. Intermedikal Jornal (Slovensa republika). 2017. £11 (10). С. 83-90.

338. Європейська модель компетенцій для працівників сфери громадського здоров'я. http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/public-health-services/policy/the-10-essential-public-health-operations/

339. Гульчій Олеся П., Хоменко Ірина М., Захарова Надія М., та ін. Методичні підходи до підвищення ефективності компетентнісної моделі підготовки спеціалістів з громадського здоровя в Україні // Wiadomosci Lekarskie. – Том LXXI, № 7, 2018. – С. 1336-134

340. Дегтяренко Н. В., Шинкаренко Л. М., Дуган О. М. Критерії відбору пробіотичних штамів мікроорганізмів. – Наукові записки. Т. 67. Біологія та екологія, 2007. – с. 30-36.

341. Янковский Д. С. Особенности отечественных мультипробиотиков / Д. С. Янковский, Р. А Моисеенко, Г. С. Дымент // Современная педиатрия. – 2009. – № 3(25). – С. 79 – 86.

342. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: http://www.drlz.kiev.ua/

343. Янковський Д. С., Дымент Г. С. Микрофлора и здоровье человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 22, 23, 25, 43 с.

344. Микробная экологическая система человека и использование отечественных мультипробиотиков для профилактики и устранения ее нарушений у детей / Е. М. Лукьянова, Ю. Г. Антипкин, Д. С. Янковский, Р. А. Моисеенко, Г. С. Дымент // Соврем. педиатрия. – 2009. – № 4 (26). – С.117 – 128.

345. Sara E. Jones, James Versalovic Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. – J.: BMC Microbiology, 2009.

346. L. T. Axelsson, T. C. Chung, W. J. Dobrogosz, S. E. Lindgren Production of a Board Spectrum Antimicrobial Substance by Lactobacillus reuteri. – J.: Microbial Ecology in Health and Disease, 1989. – pg. 131-136.

347. Martin H. Floch, Yehuda Ringel and W. Allan Walker The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology. – B.: Academic Press, 2017. – ch. 8, pg. 89-97

348. Gabriela Sinkiewicz, Lennart Ljunggren Occurrence of Lactobacillus reuteri in human breast milk. – J.: Microbial Ecology in Health and Disease, 2008. – pg. 122-126.

349. Qinghui Mu, Vincent J. Tavella, Xin M. Luo Role of Lactobacillus reuteri in Human Health and Diseases. –J.: Frontires in Microbiology, 2018 – Article 757.

350. Todd L. Talarico, Walter J. Dobrogosz Chemical Characterization of an Antimicrobial Substance produced by Lactobacillus reuteri. – J.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1989. – pg. 674-679.

351. Valerie Sung, Harriet Hiscock, Mimi L. K. Tang, Fiona K. Mensah, Monika L. Nation, Catherine Satzke, Ralf G. Heine, Amanda Stock, Ronald G. Barr, Melissa Wake Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomized trial. – J.: The BMG, 2014. – pg. 348-359.

352. Chengli Hou, Xiangfang Zeng, Fengjuan Yang, Hong Liu and Shiyan Study and use of the probiotic Lactobacillus reuteri in pigs: a review. – J.: Journal of Animal science and biotechnology, 2015 – pg. 6-14.

353. Мікробіологічні та фармакологічні основи раціонального застосування антибіотиків: Посібник для студентів, викладачів медичних вузів та лікарів / К.А. Посохова, С.І. Климнюк – Тернопіль, Укрмедкнига, 1998. – 131 с.

354. Chervetsova, V.H., Dmytriv, A.Z., Shved, O.V. (2021). Possibility of using Lactobacillus reuteri to obtain probiotic lactic acid drinks. Conference Proceedings of the 1st International Conference on Emerging Trends in Academic Research. Dublin, Ireland, 10-12 February 2021. (pp. 170-174).

https://ispic.ngo-seb.com/assets/files/1_conf_10_12.02.2021.pdf

355. ST2 Plasma Level in Patients with Acute Myocardial Infarction Without ST Elevation and Different Clinical Characteristics / I. Mezhiievska, V. Ivanov, V. Maslovskyi // EUREKA: Health Sciences. – 2020. – № 1 – P. 47-54.

356. Characteristics of anatomic injury of coronary arteries in patients with acute myocardial infarction without ST elevation depending on plasma level of gene 2 growth stimulating factor and risk of adverse events / Ivanov V.P., Mezhievska I.A., Maslovskyi V.Yu. // Acta Medica Leopoliensia. – 2020. – Vol. 26. No. 1. – P. 20-25.

357. NSTEMI course depending on GRACE scale risk and ST2 plasma level / I.A. Mezhiievska, V.I. Maslovskyi, V.P. Ivanov // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2020. – Volume 9 (S2). – P. 170 – 172.

358. Horowitz M.J. (1973). Phase-oriented treatment of stress response syndromes. American Journal of Psychotherapy, 27, 506-515

359. Figley C.R. (1988). Post- traumatic family therapy. In F. Ochberg (Ed.) Post-traumatic therapy and victims of violence. New York: Brunner/Mazel

360. Frederick C.J. (1985). Selected foci in the spectrum of post-traumatic stress disorders. In S. Murphy & J. Laube (Eds.) Cataclysm, crises and catastrophes: Psychology in action – Master Lecture Series. Washington D.C.: American Psychologycal Association.

361. Horowitz M.J. (1974). Stress response syndromes: Character style and dynamic psychotherapy. Archives of General Psychiatry, 31, 768-781.

362. Horowitz M.J. (1986). Stress response syndromes. (2nd ed.). New York: Jason Aronson.

363. Keane, T.M. & Fairbank, J.A. (1983). Survey analysis of combat related stress disorders in Vietnam veterans. American Journal of Psychiatry, 140 (3), 348-350.

364. Keane, T.M. & Kaloupek, D.G. (1982). Imaginal flooding in the treatment of a post-traumatic stress disorder. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 550 (1), 138-140.

365. Meichenbaum, D. & Cameron, R. (1983). Stress Inoculation training: Toward a general paradigm for training in coping skills in D. Meichenbaum & M. Jaremko (Eds.), Stress Reduction and Prevention. New York: Plenum.

366. Veronen, L.J. & Kilpatrick, D.G. (1983). Stress management for rape victims. In D. Meichenbaum & M. Jaremko (Eds.), Stress Reduction and Prevention. New York: Plenum.

367. Л. М. Унгурян, Г. В. Чернецька, І. А. Науменко Дистанційне навчання студентів-заочників фармацевтичного факультету в медичному ВНЗ. Вдосконалення вищої медичної освіти. 2013. Вип. 3. С. 95-97.

368. Науменко О. М. Інтернет-ресурси для підвищення якості шкільної хімічної освіти. Інформаційні технології і засоби навчання. 2013. Т. 34. Вип. 2. С. 56-63.

369. Тукало М. Д. Електронні освітні ресурси для інтернет-підтримки сучасного уроку хімії в профільній школі. Інформаційні технології і засоби навчання. 2013. Т. 36. Вип. 4. С. 57-65.

370. Момот Ю. Методичні аспекти викладання хімічних дисциплін з використанням ресурсів дистанційного навчання. Імідж сучасного педагога. 2014. Вип. 1. С. 55-57.

371. Антипенко О. М., Ставицький В. В., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І. Викладання дисциплін біоорганічна і органічна хімія в умовах дистанційного навчання: досвід та перспективи. Актуальні питання вищої медичної (фармацевтичної) освіти: виклики сьогодення та перспективи їх вирішення : матеріали XVIII Всеукр. наук.-практ. конф. в онлайн-режимі за допомогою системи microsoft teams (Тернопіль, 20–21 трав. 2021 р.) / Терноп. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль : ТНМУ, 2021. 592 с. С. 27-29.

372.Назарко І. С. Вивчення хімії на базі дистанційних технологій як засіб оптимізації навчання студентів технічних спеціальностей. Вісник національної академії Державної прикордонної служби України. 2012. Вип. 5. С. 112.

373. Л. М. Унгурян, Г. В. Чернецька, І. А. Науменко Дистанційне навчання студентів-заочників фармацевтичного факультету в медичному ВНЗ. Вдосконалення вищої медичної освіти. 2013. Вип. 3. С. 95-97.

374. Нагорна Н., Гуща П. Академічна доброчесність, як основа розвитку сучасної науки. Актуальні питання гуманітарних наук. Вип. 23. Т. 3. 2019. С. 81-85.

375. Burns: key facts. World Health Organization. 6 March 2018. Accessed 29 December 2020. https://www.who.int/...om/fact-sheets/detail/burns

376. Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: distribution and risk factors. Burns. 2011;37(7):1087-1100. doi:10.1016/j.burns.2011.06.005

377. Hayashida K, Akita S. Surgical treatment algorithms for post-burn contractures. Burns Trauma. 2017;5:9. doi:10.1186/s41038-017-0074-z

378. McKee DM. Acute Management of Burn Injuries to the Hand and Upper Extremity. The Journal of Hand Surgery. 2010;35(9):1542–1544. doi:10.1016/j.jhsa.2010.03.019

379. Ramirez MA, Means KR. Digital soft tissue trauma: a concise primer of soft tissue reconstruction of traumatic hand injuries. Iowa Orthop J. 2011;31:110–120.

380. Rehim SA, Chung KC. Local Flaps of The Hand. Hand Clin. 2014;30(2):137–151. doi: 10.1016/j.hcl.2013.12.004

381. Tan O, Atik B, Ergen D. A new method in the treatment of postburn scar contractures: Double opposing V–Y–Z plasty. Burns. 2006;32(4)499–503. doi:10.1016/j.burns.2005.11.016

382. Cohen BE, Cronin ED. An innervated cross-finger flap for fingertip reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1983;72(5):688-97. doi: 10.1097/00006534-198311000-00020.

383. Adani R, Busa R, Scagni R, Mingione A. The heterodigital reversed flow neurovascular island flap for fingertip injuries. J Hand Surg Br. 1999;24(4):431-6. doi: 10.1054/jhsb.1999.0164.

384. Wang H, Yang X, Chen C, et al, Modified Heterodigital Neurovascular Island Flap for Sensory Reconstruction of Pulp or Volar Soft Tissue Defect of Digits J Hand Surg Am. 2020;45(1):67.e1-67.e8. doi: 10.1016/j.jhsa.2019.04.014

385. Earley MJ, Milner RH. Dorsal metacarpal flaps. Br J Plast Surg. 1987;40(4):333-41. doi: 10.1016/0007-1226(87)90035-x.

386. Earley MJ. The First Web Hand Flap. Journal of Hand Surgery, 1989;14(1):65-69. https://doi.org/10.1016/0266-7681(89)90018-1

387. Karacalar A, Akin S, Ozcan M. The second dorsal metacarpal artery flap with double pivot points. Br J Plast Surg. 1996;49(2):97-102. doi: 10.1016/s0007-1226(96)90081-8.

388. Shen H, Shen Z, Wang Y, et al. Extended reverse dorsal metacarpal artery flap for coverage of finger defects distal to the proximal interphalangeal joint. Ann Plast Surg. 2014;72(5):529-36. doi: 10.1097/SAP.0b013e318269e510.

389. Nakajima H, Fujino T, Adachi S. A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. Ann Plast Surg. 1986;16:1–19

390. Blondeel PN, Van Landuyt KH, Monstrey SJ, et al. The “Gent” consensus on perforator flap terminology: preliminary definitions. Plast Reconstr Surg. 2003;112:1378–1383; quiz 1383, 1516; discussion 1384–1387.

391. Taylor GI. The angiosomes of the body and their supply to perforator flaps. In: Wei F-C, editor. Clinics in Plastic Surgery, Vol. 30. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003.

392.Lu KH, Zhong DC, Chen B, Luo JW (1982) The clinical application of the reversed forearm island flap. Chin J Surg 20:695–697

393. Weinzweig N, Chen L, Chen ZW. The distally based radial forearm fasciosubcutaneous flap with preservation of the radial artery: an anatomic and clinical

approach. Plast Reconstr Surg. 1994;94(5):675-84. doi: 10.1097/00006534-199410000-00016.

394. Hansen AJ, Duncan SFM, Smith AA, et al. Reverse radial forearm fascial flap with radial artery preservation. Hand (N Y), 2007;2(3):159-63. doi: 10.1007/s11552-007-9041-7.

395. Saint-Cyr M, Mujadzic M, Wong C, et al. The Radial Artery Pedicle Perforator Flap: Vascular Analysis and Clinical Implica:ons. Plast Reconstr Surg. 2010;125(5):1469-78.

396. Prantl L, Schreml S, Schwarze H, et al. A safe and simple technique using the distal pedicled reversed upper arm flap to cover large elbow defects. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008;61(5):546-51. doi: 10.1016/j.bjps.2007.05.015

397. Sham E, Masia JA, Reddy TJ. Vascular analysis of radial artery perforator flaps. Ann Maxillofac Surg 2018;8:66-72. https://www.amsjournal.com/text.asp?2018/8/1/66/234268

398. Hussein Mahmoud W. Radial forearm flap versus radial adipofascial perforator based flap for reconstruction of hand soft tissue defects. Donnish J Med Med Sci 2015;2:19-25.

399. Lin JY, Cheng MH, Wei FC, et al. Proximal forearm flap based on a septocutaneous vessel from the radial artery. Plast Reconstr Surg. 2006;117(3):955-60. doi: 10.1097/01.prs.0000200625.24989.aa.

400. Becker C, Gilbert A. The ulnar flap — Description and applications. European J of Plastic Surg, 1988;11:79–82.

401. Mathy JA, Moaveni Z, Tan ST. Vascular anatomy of the ulnar artery perforator flap. Plast Reconstr Surg. 2013 Jan;131(1):115e-116e. doi: 10.1097/PRS.0b013e318272a0df.

402. Yu P, Chang EI, Selber JC, Hanasono MM. Perforator patterns of the ulnar artery perforator flap. Plast Reconstr Surg. 2012 Jan;129(1):213-220. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182362a9c.

403. Zancolli E.A., Angrigiani C. Posterior interosseous island forearm flap. J Hand Surg Br. 1988;13(2):130-5. DOI: 10.1016/0266-7681(88)90121-0.

404. Pan ZH, Jiang PP, Wang JL. Posterior interosseous free flap for finger re-surfacing. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010;63:832–837

405. Eo SR, Hwang SH, Hong KY, et al. Revisiting the Posterior Interosseous Artery Flap. Archives of Hand and Microsurgery, 2018;23(3), 195-205. doi:10.12790/ahm.2018.23.3.195

406. Fujiwara M, Matsushita Y, Maeba Y, et al. Free Posterior Interosseous Artery Flap for Treatment of First Web Space Contracture: Methods of Venous Anastomosis.

Arch Hand Microsurg. 2019;24(4):408-415. https://doi.org/10.12790/ahm.2019.24.4.408

407. Acharya AM, Bhat AK, Bhaskaranand K. The Reverse Posterior Interosseous Artery Flap: Technical Considerations in Raising an Easier and More Reliable Flap. J Hand Surg, 2012;37(3):575–582. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2011.12.031

408. Kuek LB, Chuan TL. The extended lateral arm flap: a new modification. J Reconstr Microsurg. 1991;7(3):167-73. doi: 10.1055/s-2007-1006775.

409. Chertif C, Georgescu AV. Cutaneous vascular territories of the forearm and hand. Tisoara Med. J. 2009;59(3-4):241-246. http://www.tmj.ro/pdf/2009_number_3_4_885935615127393.pdf.

410. 36. Zhernov OA, Zhernov AO, Kitri M. Expanded extended lateral arm and forearm flap with the based of perforator vessels in the, (Ukrainian) reconstruction of postburn deformities of the elbow. Surgery of Ukraine 2016;4:31-37.

411. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. British Journal of Plastic Surgery, 1972;25:3–16. doi:10.1016/s0007-1226(72)80003-1

412. Bajantri B, Latheef L, Sabapathy SR. Tips to orient pedicled groin flap for hand defects. Tech Hand Up Extrem Surg. 2013;17(2):68–71.

413. Amouzou KS, Berny N, El Harti A, Diouri M, Chlihi A, Ezzoubi M. The pedicled groin flap in resurfacing hand burn scar release and other injuries: a five-case series report and review of the literature. Ann Burns Fire Disasters. 2017;30(1):57-61.

414. Minami A, Ogino T, Itoga H. Vascularized iliac osteocutaneous flap based on the deep circumflex iliac vessels: experience in 13 cases. Microsurgery, 1989;10(2):99-102. doi: 10.1002/micr.1920100204.

415. Kimata Y, Uchiyama K, Sakurab M, et al. Deep circumflex iliac perforator flap with iliac crest for mandibular reconstruction. British J Plastic Surg, 2001;54:487-490. doi: 10,1054/bjps.2001.3633

416. Lei, P., Du, W., Liu, H., et al. Free vascularized iliac bone flap based on deep circumflex iliac vessels graft for the treatment of osteonecrosis of femoral head. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2019;14(1). doi:10.1186/s13018-019-1440-2

417. Hong JP, Sun SH, Ben-Nakhi M. Modified superficial circumflex iliac artery perforator flap and supermicrosurgery technique for lower extremity reconstruction: a new approach for moderate-sized defects. Ann Plast Surg. 2013;71(4):380-3. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182503ac5.

418. Zheng L, Lv X. Zhang J, et al. Deep circumflex iliac artery perforator flap with iliac crest for oromandibular reconstruction. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery,

2018; 46(8), 1263–1267. doi:10.1016/j.jcms.2018.04.021

419. Sabapathy SR, Venkatramani H, Martin Playa P. The use of pedicled abdominal flaps for coverage of acute bilateral circumferential degloving injuries of the hand. Trauma Case Reports, 2015;1(3-4):25–31. doi:10.1016/j.tcr.2015.08.001

420. Al-Qattan MM.; Alammar AK.; Alfaqeeh FA, et al. Pedicled Abdominal Flaps for Hand Reconstruction in Adults: Physiotherapy of the Attached Hand. Plast Rec Surg - Global Open, 2021;9(3):e3474. doi: 10.1097/GOX.0000000000003474

421. Huger WE Jr: The anatomic rationale for abdominal lipectomy. The American Surgeon, 1979;45(9):612-617

422. Kelleher J.C. Abdominal Pedicle Flaps To The Hand And Forearm. Interplast, 2004; P.67

423. Lewis VL. Thoraco-epigastric skin flap to the arm. In: Strauch B, editor. Grabb's encyclopedia of flaps. 1. Boston: Little, Brown; 1990. pp. 1149–1153.

424. Farber G.L., Taylor K.F., Smith A.C. Pedicled Thoracoabdominal Flap Coverage About the Elbow in Traumatic War Injuries. Hand (N Y). 2010; 5(1): 43–48. doi: 10.1007/s11552-009-9213-8

425. Kerrigan CL, Daniel RK. The intercostal flap: Ananatomical and hemodynamic approach. Ann Plast Surg. 1979;2:411– 421

426. Oki K, Murakami M, Tanuma K, et al. Anatomical study of pectoral intercostal perforators and clinical study of the pectoral intercostal perforator flap for hand reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2009;123:1789– 1800.

427. Saint-Cyr M, Schaverien M, Arbique G, et al. Three- and four-dimensional computed tomographic angiography and venography for the investigation of the vascular anatomy and perfusion of perforator flaps. Plast Reconstr Surg. 2008;121:772–780.

428. Carrasco-López C, Ibañez JFJ, Vilà J. Anterior intercostal artery perforator flap in immediate breast reconstruction: Anatomical study and clinical application Microsurgery 2017;37(6):603-610. https://doi.org/10.1002/micr.30171.

429. Tzeng YSh, Yu ChCh, Dai NT et al. The Abdominohypogastric Flap as a Salvage Flap for Composite Wound Coverage of the Forearm and Elbow. J Med Sci 2007;27(4):185-188 http://jms.ndmctsgh.edu.tw/2704185.pdf

430. Combelles R, Chavoin JP, Becue J, et al. [Vascular regions of the skin of the trunk: the axillary flap]. [Article in French] Bull Assoc Anat (Nancy). 1975;59(167):829-35.

431. Saijo M. The vascular territories of the dorsal trunk: a reappraisal for potential

flap donor sites. Br J Plast Surg. 1978;31(3):200-4. PMID: 354722

432. Gilbert AM, Teot L. The Free Scapular Flap. Plastic and Reconstructive Surgery. 1982;69(4):601-604

433. Quillen CG, Shearin JC Jr, Georgiade NG. Use of the latissimus dorsi myocutaneous island flap for reconstruction in the head and neck area: Case report. Plast Reconstr Surg 1978;62:113-7

434. Angrigiani C, Grilli D, Siebert J. Latissimus dorsi musculocutaneous flap without muscle. Plast Reconstr Surg. 1995;96:1608–1614.

435. Herndon D. Total burn care. in: 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia2002: 16-29 (109–119)

436. Wei FCh, Mardini S. Flaps and Reconstructive Surgery, 2nd Edition. Elsevier Title 2017: P.872. ISBN: 978-0-323-24322-3

437. Penfold CN, Davies HT, Cole RP, Evans BT, Hobby JA. Combined latissimus dorsi-serratus anterior/rib composite free flap in mandibular reconstruction. Int J Oral Maxillofac Surg. 1992 Apr;21(2):92-6

438. Prasad NN, Lakshmi P, Satyanarayana SS, et al. Role of Lateral Thoracic Flap for Reconstruction of Defects of Upper Limb (Peri Elbow Region). Sch. J. App. Med. Sci., 2017; 5(3E):1085-1093. DOI: 10.21276/sjams.2017.5.3.70

439. Jordan RB, Daher J, Wasil K. Splints and scar management for acute and reconstructive burn care. Clin Plast Surg. 2000;27:71–85.

440. Zhernov AO, Kovalenko OM, Zhernov OA Application of vascularized perforant flaps in the hand restoration in electro-thermic affections Klinichna khirurhiia, (Ukrainian) 2020;87(11-12):71-75. DOI: https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.11-12.71

441. Wainwright DJ. Burn Reconstruction: the Problems, the Techniques, and the Applications Clin Plastic Surg 2009;36:687–700. doi:10.1016/j.cps.2009.05.009

442. Kim JT, Kim SW. Perforator flap versus conventional flap. J. Korean Med. Sci. 2015;30 (5):514 — 522. doi:10.3346/jkms.2015.30.5.514.

443. Kidd M, Hultman CS, MD, Aalst JV, et al. The Contemporary Management of Electrical Injuries Resuscitation, Reconstruction, Rehabilitation. Ann Plast Surg 2007;58:273–278.

444. Merilyn L, Moore PT, William S, et al. Rehabilitation of the Burned Hand. Hand Clin. 2009;25:529–541. doi:10.1016/j.hcl.2009.06.005

445. Kumar R, Bai M, Posterior Interosseous Artery Flap in Acute Electrical Burns

of The Hand IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2016;15(5):05-08 DOI: 10.9790/0853-1505050508

446. Giri1 SK, Sahoo S, Haldar A, Sahoo S. Reconstruction of post electric burn defects of upper limb with different modification of flaps. Int J of Med Health Res. 2018;4(7):36-39