



TRENDS AND PROSPECTS OF SCIENTIFIC THOUGHT IN MEDICINE

Collective monograph

ISBN 978-1-68564-513-7

DOI 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1

BOSTON(USA)-2022

ISBN – 978-1-68564-513-7

DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1

*Trends and prospects of scientific
thought in medicine*

Collective monograph

Boston 2022

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN – 978-1-68564-513-7

DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1

Authors – Rusnak I., Lysytsya A., Головенко М., Ларіонов В., Шаяхметова Г., Блажчук І., Коваленко В., Шейко В.І., Куш Ю.І., Львов О.С., Кучменко О.Б., Khrebtii H., Kulachek V., Kulachek Y., Fedoriak I., Малик О.Р., Сюсюка В., Кирилюк О., Шевченко А., Сергієнко М., Колокот Н., Лахтадир Т.В., Дзевульська І.В., Камінський Р.Ф., Турбал Л.В., Дуда О.В., Butko A., Konechna R., Krychkovska A., Lopatynska O., Monka N., Khomenko O., Lutska A., Ostashchenko T., Yerkhova A., Katynska M., Венгрин Н., Кричковська А., Сліпченко Г.Д., Рубан О.А., Banzazhevsky Y., Dubovaya N., Banzazhevskaya G., Gryshchenko V., Калініченко С., Мелентьева Х., Торяник І., Моїсеєнко Т., Оветчин П., Кеч Н.Р., Сергета І.В., Стоян Н.В., Браткова О.Ю., Краснова Л.І., Лукіна Н.Ю., Tashchuk V., Ivanchuk P., Amelina T., Al Salama M.V.O., Malinevska-Biliyuchuk O., Ісаєнко О., Мінухін В., Бабич Є., Рижкова Т., Білозерський В.

REVIEWER

Vydyborets Stanislav – Head of the Department of Hematology and Transfusiology of the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.

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

Published by Primedia eLaunch

<https://primediaelaunch.com/>

Text Copyright © 2022 by the International Science Group(isg-konf.com) and authors.

Illustrations © 2022 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:

Trends and prospects of scientific thought in medicine: collective monograph Lysytsya A., – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2022. 383 p. Available at : DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1

TABLE OF CONTENTS

1.		BIOLOGY
1.1	Lysytsya A. ¹ STUDY OF CARDIOLIPIN OXIDATION BY MASS SPECTROMETRY ¹ Department of Ecology, Geography and Tourism, Rivne State University of Humanities	9
1.2	Головенко М. ¹ , Ларіонов В. ¹ , Шаяхметова Г. ² , Блажчук І. ² , Коваленко В. ² АНАЛІЗ МОЖЛИВОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРОПОКСАЗЕПАМУ НА САМИЦЯХ БЛИХ ЩУРІВ: ВПЛИВ НА ПОТОМСТВО ¹ Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України ² ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"	18
1.3	Шейко В.І. ¹ , Куц Ю.І. ¹ ПОКАЗНИКИ НЕЙРОДИНАМІЧНИХ ФУНКЦІЙ В УМОВАХ ЗМІНЕНОЇ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ НА ТЛІ КОРОТКОЗОРОСТІ НАБУТОЇ ФОРМИ ¹ Кафедра біології людини, хімії та методики навчання хімії, Сумського державного педагогічного університету імені А.С. Макаренка	27
1.4	Шейко В.І. ¹ , Львов О.С. ² , Кучменко О.Б. ³ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ОРГАНІЗМУ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ ГРУПИ РІЗНИХ ТИПІВ СТАТУРИ ¹ Кафедра біології людини, хімії та методики навчання хімії, Сумського державного педагогічного університету імені А.С. Макаренка, ² Кафедра анатомії і фізіології людини та тварин Луганський національний університет імені Тараса Шевченка (м. Полтава) ³ Кафедра біології Ніженського державного університету імені Миколи Гоголя	47
2.		CLINICAL MEDICINE
2.1	Khrebtii H. ¹ ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INSULIN RESISTANCE ¹ Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University	68

2.2	Rusnak I. ¹ , Kulachek V. ² , Kulachek Y. ³ , Fedoriak I. ⁴ THE ROLE OF WATER IN DISEASE PREVENTION AND TREATMENT ¹ Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovynian State Medical University ² Department of Internal Medicine, Bukovynian State Medical University ³ Department of Surgery №2, Bukovynian State Medical University ⁴ Bukovynian State Medical University	76
2.3	Малик О.Р. ¹ КЛІНІЧНІ, СУДОВО-МЕДИЧНІ ТА ЮРИДИЧНІ ОСНОВИ РІЗНОВИДУ МЕХАНІЧНОЇ АСФІКСІЇ: АСФІКСІОФІЛІЯ ¹ Кафедра патологічної анатомії та судової медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького	82
2.4	Сюсюка В. ^{1,2} , Кирилюк О. ^{1,2} , Шевченко А. ^{1,2} , Сергієнко М. ¹ , Колокот Н. ¹ ПОРУШЕННЯ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ЯК ЧИННИК ВПЛИВУ НА АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ ¹ Запорізький державний медичний університет ² «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради	91
3.	MEDICAL PSYCHOLOGY	
3.1	Лахтадир Т.В. ¹ , Дзевульська І.В. ¹ , Камінський Р.Ф. ¹ , Турбал Л.В. ¹ , Дуда О.В. ¹ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІ, ЯКІ ОПИНИЛИСЯ В ГРУПІ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СИНДРОМУ ТА ПСИХОЛОГІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОКРАЩЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ¹ кафедра описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця	97
4.	PHARMACY	
4.1	Butko A. ¹ PHARMACEUTICAL ASPECTS OF WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH ¹ Department of pharmacognosy and botany, Bogomolets National Medical University	103

4.2	<p>Konechna R.¹</p> <p>TOTAL PHENOLIC AND FLAVONOID CONTENTS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF CALLUS CULTURES DELPHINIUM ELATUM L.</p> <p>¹ Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy, and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University</p>	123
4.3	<p>Krychkovska A.¹, Lopatynska O.^{1, 2}, Konechna R.¹, Monka N.¹, Khomenko O.³</p> <p>ANALYSIS OF GAPS IN EDUCATIONAL ACTIVITY OF PHYSICIANS AND PHARMACISTS ON THE VACCINATION OF POPULATION</p> <p>¹ Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University</p> <p>² Department of Healthcare Management, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University</p> <p>³ Department of Physical and Chemical Disciplines, Faculty of Pharmacy, Lviv Medical University</p>	131
4.4	<p>Lutska A.¹</p> <p>SUBSTANTIATION OF GENERAL METHODOLOGY OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF LOCAL MEDICINE FOR TREATMENT OF WOUNDS</p> <p>¹ Pharmaceutical Technology and Biopharmacy department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine</p>	146
4.5	<p>Ostashchenko T.¹</p> <p>THEORETICAL ASPECTS OF CREATION OF SOFT MEDICINES FOR TREATMENT OF WOUNDS</p> <p>¹ Pharmaceutical Technology and Biopharmacy department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine</p>	162
4.6	<p>Yerkhova A.¹, Katynska M.¹</p> <p>POTENTIAL USE OF ENDOPHYTES IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY</p> <p>¹ Institute of Biomedical Technologies “Open International University for Human Development “Ukraine” Kyiv, Ukraine</p>	180

4.7	Венгрин Н. ¹ , Кричковська А. ¹ ДОСЛІДЖЕННЯ УКРАЇНСЬКОГО РИНКУ ВАКЦИН: АНАЛІЗ ДЕРЖАВНОГО РЕЄСТРУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ІМПОРТОЗАМІЩЕННЯ ¹ Кафедра Технології біологічно активних речовин, біотехнології та фармації, Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів	188
4.8	Сліпченко Г.Д. ¹ , Рубан О.А. ¹ ТЕХНОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ ¹ Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy	196
4.8.1	СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ФІТОПРЕПАРАТІВ	196
4.8.1.1	ДОБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ	203
4.8.2	ГРАНУЛЯЦІЯ ТА ЇЇ ПЕРЕВАГИ	210
4.8.2.1	ВИЗНАЧЕННЯ КІНЦЕВОЇ ТОЧКИ ПРИ ВОЛОГІЙ ГРАНУЛЯЦІЇ	220
4.8.3	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ	223
4.8.4	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ СУШКИ	232
4.8.5	ПРОЦЕС ПРЕСУВАННЯ ТАБЛЕТОК ТА ЙОГО ОСОБЛИВОСТІ. ЧИННИКИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ЯКІСТЬ ТАБЛЕТОК	236
4.8.5.1	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПИТОМОГО ТИСКУ ПРЕСУВАННЯ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК	242
5.	PREVENTIVE MEDICINE	
5.1	Bandazhevsky Y. ¹ , Dubovaya N. ² , Bandazhevskaya G. ¹ ¹³⁷ CS RADIONUCLIDES AND THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CHILDREN 30 YEARS AFTER THE CHERNOBYL NUCLEAR POWER PLANT ACCIDENT ¹ Ecology and Health Coordination and Analytical Centre, Ivankov ² Public Health Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv	247

5.2	<p>Bandazhevsky Y.I.¹, Dubovaya N.F.²</p> <p>HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND THE STATE OF THE GENETIC SYSTEM OF THE FOLATE CYCLE IN UKRAINIAN CHILDREN 35 YEARS AFTER THE ACCIDENT AT THE CHERNOBYL NUCLEAR POWER PLANT</p> <p>¹ Ecology and Health Coordination and Analytical Centre, Ivankov ² Public Health Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv</p>	258
5.3	<p>Gryshchenko V.¹</p> <p>CORRECTING EFFICIENCY OF MILK PHOSPHOLIPIDES UNDER CONDITIONS OF ANIMAL POISONING BY CADMIUM</p> <p>¹ Department of of Veterinary Medicine, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine</p>	267
5.4	<p>Калініченко С.¹, Мелентьєва Х.¹, Торяник І.¹, Моїсеєнко Т.¹, Оветчин П.¹</p> <p>БІОГЕНЕТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ ЦИРКУЛЯЦІЇ ЕНДЕМІЧНИХ ШТАМІВ ВІРУСУ КОРУ</p> <p>¹ Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім.І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», м. Харків</p>	278
5.5	<p>Кеч Н.Р.¹</p> <p>ПАТОГЕНЕЗ І ПРОФІЛАКТИКА ЕКОЗУМОВЛЕНОЇ ОСТЕОПЕНІЇ У ДІТЕЙ</p> <p>¹ кафедра педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького</p>	287
5.6	<p>Сергета І.В.¹, Стоян Н.В.¹, Браткова О.Ю.¹, Краснова Л.І.¹, Лукіна Н.Ю.¹</p> <p>ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПРОЦЕСІВ ФОРМУВАННЯ ТА РОЗВИТКУ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ ЯК ДЕТЕРМІНАНТА РОЗРОБЛЕННЯ ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧИХ ТЕХНОЛОГІЙ</p> <p>¹ кафедра загальної гігієни та екології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова</p>	295

6.	TECHNOLOGIES OF MEDICAL DIAGNOSTICS AND TREATMENT	
6.1	Tashchuk V. ¹ , Ivanchuk P. ¹ , Amelina T. ¹ , Al Salama M.V.O. ¹ , Malinevska-Biliychuk O. ¹ CARDIOVASCULAR ASPECTS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PROSPECTS OF ECG DIGITALIZATION IN THE COVID-19 ERA ¹ Bukovinian state medical university, department of internal medicine, physical rehabilitation and sports medicine, Ukraine, Chernivtsi	304
6.2	Ісаєнко О. ¹ , Мінухін В. ¹ , Бабич Є. ¹ , Рижкова Т. ² , Білозерський В. ¹ ВМІСТ ОРГАНІЧНИХ ТА МІНЕРАЛЬНИХ РЕЧОВИН В ФІЛЬТРАТАХ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ДЕЗІНТЕГРАТІВ І МЕТАБОЛІТНИХ КОМПЛЕКСАХ ЛАКТОБАКТЕРІЙ І САХАРОМІЦЕТІВ ¹ Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», Харків, Україна ² Харківська державна зооветеринарна академія	311
6.3	Кеч Н.Р. ¹ ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ЕКОЗУМОВЛЕНОЇ ОСТЕОПЕНІЇ У ДІТЕЙ ¹ кафедра педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького	319
	REFERENCES	326

SECTION 1. BIOLOGY

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1.1.1

1.1 Study of cardiolipin oxidation by mass spectrometry

Apoptosis is recognized as important for normal cellular homeostasis in multicellular organisms. Apoptosis – ingeniously orchestrated cell death – involves a genetically predetermined chain of events that leads to disassembly of intracellular structures and macromolecules and culminates in selective clearance of unwanted or irreparably damaged cells by phagocytes. Mitochondria are key regulators in both intrinsic (initiated by endogenous death signals) and extrinsic (triggered by toxic damaging signals) pathways of apoptosis. Cytochrome *c* (cyt *c*), a relatively simple component of the mitochondrial electron transport system, turns into a dreadful soloist when it finds itself in the new cytosolic environment, where it performs a well characterized initiation of apoptosome formation and activation of caspase-dependent apoptotic processes [1,2].

Perhaps the most complex glycerophospholipid present in eukaryotic cells is cardiolipin (1,3-*bis*-(1',2'-diacyl-3'-phosphoryl-*sn*-glycerol)-*sn*-glycerol). The trivial name “cardiolipin” (CL) was derived because this phospholipid was first found in animal hearts, where it is especially abundant. However, CL is found in the mitochondria of animal species, yeasts, and bacteria. That phospholipid is found almost exclusively on the inner membrane of the mitochondria within cells. It is unusually lipophilic because it contains four fatty-acyl substitutions. The exact role of CL in cellular biochemistry is complex; but, it is clear that CL is necessary for cyt *c* insertion into the mitochondrial membrane, and that it is involved in mitochondrial stability and function [3].

Recently, two other essential functions of cyt *c* in apoptosis, ones that may rely heavily on its redox activity, have been suggested. Both functions are directed towards oxidation of two negatively charged phospholipids – CL in the mitochondria [4] and phosphatidylserine (PS) in the plasma membrane [5]. In both cases, oxidized phospholipids seem to be essential for the transduction of two distinctive apoptotic

signals: one is participation of oxidized CL in the formation of the mitochondrial permeability transition pore (MPTP) that facilitates release of cyt *c* (along with several other pro-apoptotic factors) into the cytosol [6]; the other is the contribution of oxidized PS to the externalization and recognition of PS (and possibly oxidized PS) on the cell surface by specialized receptors of phagocytes [7]. Although association between cyt *c* and these essential apoptotic pathways of phospholipids have been established, specific mechanisms of cyt *c*'s catalysis of their oxidation remain unknown.

CL oxidation is two-fold: first, oxidized CL, in contrast to non-oxidized CL, does not tightly bind cyt *c*; hence, it cannot retain cyt *c* in the inner membrane. Rather the oxidized CL releases the cyt *c* into intermembrane space. Second, CL oxidation is important for the formation of MPTP [6].

In complexes of cyt *c* with unsaturated molecular species of CL function as a peroxidase, this activity should be detectable *in vitro*. We utilized Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESI-MS) analysis to determine whether peroxidase activity of cyt *c*/CL complexes catalyzes oxygenation of CL [8,9].

The majority of mitochondrial CL (70-90%) is represented by only one molecular species – tetra-linoleoyl-cardiolipin (TLCL) containing four, hydrophobic, doubly unsaturated C_{18:2} linoleic acid (LA) residues (Fig. 1). Therefore, as a reactions substrate, we used unsaturated molecular species of CL – TLCL, the most abundant CL molecular species of mitochondria.

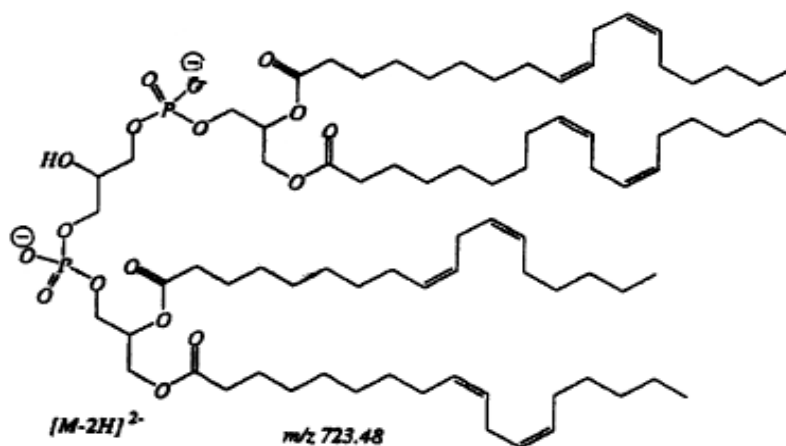


Fig. 1. Scheme of the tetra-linoleoyl-cardiolipin (TLCL). Cardiolipin has two ionizable phosphodiester groups in its structure, therefore, electrospray ionization generates abundant negative ions, including the doubly charged $[M-2H]^{2-}$.

The radical adducts of lipids are usually examined by electron spin resonance (ESR) spectroscopy; however, the ESR spectra give little structural information. More recently, mass spectrometry has been used for the identification adducts of oxidation products of radical-derived reactions, and in particular was applied to the characterization of the adducts of CL [10]. In this study we will present and discuss the results obtained from oxidation of TLCL by cyt *c* and H₂O₂ monitored by ESI-MS. TLCL and phosphatidylcholine (PC) were purchased from Avanti Lipids (USA); cyt *c* (bovine heart), H₂O₂ and all other reagents were of the highest grade available and were purchased from Sigma, Fisher, or VWR Scientific (San Francisco, CA, USA). The recent introduction of "soft" ionization methods has opened completely new vistas in this field. In particular, ESI-MS has been shown to be a very promising technique [11,12,13,14]. However, there are still many issues to be resolved before ESI-MS can become a routine tool for quantitative determination of lipids and lipid compositions.

ESI/MS analyses were performed utilizing a quadrupole mass spectrometer Finnigan TSQ-700 (ThermoFinnigan, Inc., San Jose, CA, USA) equipped with an electrospray ion source, as described previously [15]. The TSQ-700 gave optimal signal in Q3 low mass mode. Typically, a 5-min period of signal averaging in the profile mode was employed for each spectrum of a lipid. All samples of lipids were diluted in chloroform/methanol (1:1, v/v) prior to direct infusion into the ESI chamber using a syringe pump at a flow rate of 2-5 μ L/min in this study. Sheath and auxiliary gases (nitrogen) were set to 30 psi and 5 mL/min, respectively. The capillary voltage was 3,5-5,5 kV, the source temperature was set at 70 °C, and the optimal cone-voltage energy was 30 V. Mass spectra were obtained by scanning the range of 250-1600 m/z every 2 s and summing individual spectra. Anionic phospholipid TLCL (C_{18:2})₄ in the diluted chloroform/methanol samples were analyzed by ESI/MS in the negative-ion mode without an internal standard. TLCL was measured by single-ion monitoring of their one- and double-charged ions. PC can be directly defined only in the positive-ion mode [15] and it doesn't hinder analyses of TLCL.

In order to prepare micelles (liposomes) of TLCL (120 μ L of 16,7 mM solution) we added PC (80 μ L of 25 mM solution) in 1,8 mL of HEPES buffer solution (pH 7,4).

Each reaction mixture was vortexed for 1 min and processed by ultrasound before starting the reaction by adding cyt *c* (200 μ L of 400 μ M solution) and H₂O₂ (100 μ L of 10 mM solution). The reaction mixture was incubated for 60 min at 37°C without shaking. The H₂O₂-cyt *c* system produced hydroxyl radicals (\bullet OH) that converted TLCL into oxidized species of TLCL (TLCLox) [16]. The control was prepared by the TLCL, PC, cyt *c* and H₂O₂ in HEPES buffer without incubation. After the incubation the phospholipid oxidation products were extracted with chloroform/methanol (2:1, v/v), HEPES buffer / chloroform-methanol (1:4, v/v). The organic phase of samples was separated and evaporated under a stream of nitrogen gas. The samples were dissolved hereinafter in 2 mL of chloroform/methanol (1:1, v/v). We used in ESI-MS analysis concentrations 40 pmol/ μ L of TLCL and TLCLox.

When cyt *c*/TLCL complex was incubated with H₂O₂ for 1 h, several oxygenated species of TLCL were detected. TLCL has two ionizable phosphodiester groups in its structure, therefore, electrospray ionization generates abundant negative ions. The results obtained by the use of ESI-MS for the identification of radical-derived products of phospholipid oxidized show the presence of several products formed. Among the products thus formed, adducts of oxidized TLCL and free fatty acid (linoleic acid oxidized) were identified. The TLCL and LA oxidation products identified, observed as singly [M-H]⁻ and doubly charged [M-2H]²⁻ ions, were characterized as adducts of mono-, di- and tri- hydroxy, hydroperoxides and epoxy-derivatives. Mass weight of TLCL is 1450 Da, mass weight of free LA is 280 Da.

The negative-ion ESI mass spectra of TLCL (control), the range of 250-1600 m/z: the peak of m/z 1448.9 is singly charged TLCL [TLCL – H]⁻, m/z 723.8 is doubly charged TLCL [TLCL – 2H]²⁻ (Fig. 2).

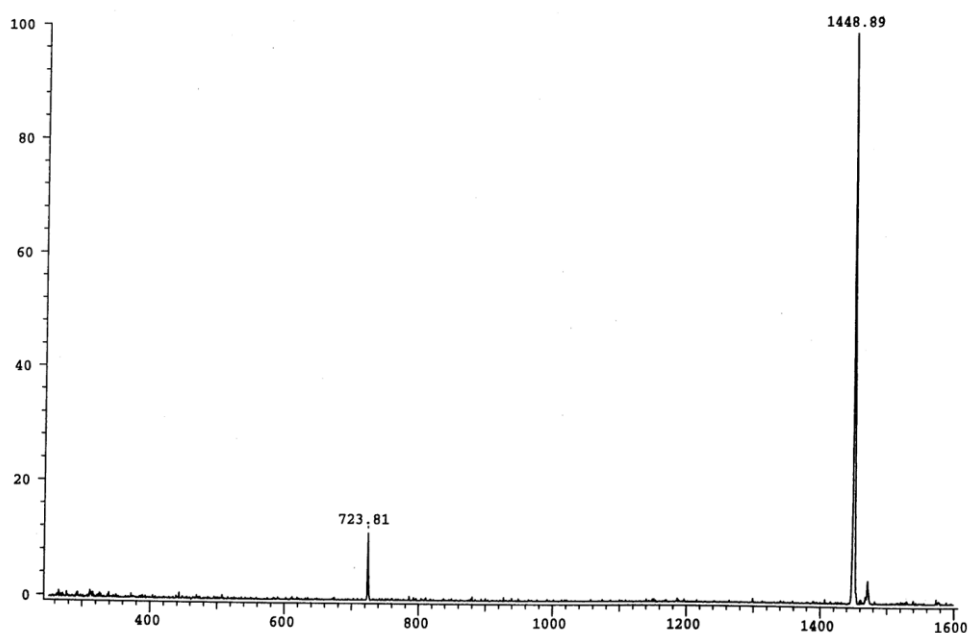


Fig. 2. Negative-ion ESI mass spectra of TLCL (control), the range of 250-1600 m/z.

The negative-ion ESI mass spectra of TLCLox, the range of 250-1600 m/z: the peak of m/z 1448.9 is singly charged TLCL [TLCL – H]⁻, m/z 723.8 is doubly charged TLCL [TLCL – 2H]²⁻, m/z 311.4 is hydroperoxide of linoleic acid oxidized [LA – H + 2O]⁻, m/z 325.3 is epoxy-derivative and hydroperoxide of LA [LA – 3H + 3O]⁻, m/z 339.4 is di-epoxy-derivative and hydroperoxide of LA [LA – 5H + 4O]⁻ (Fig. 3).

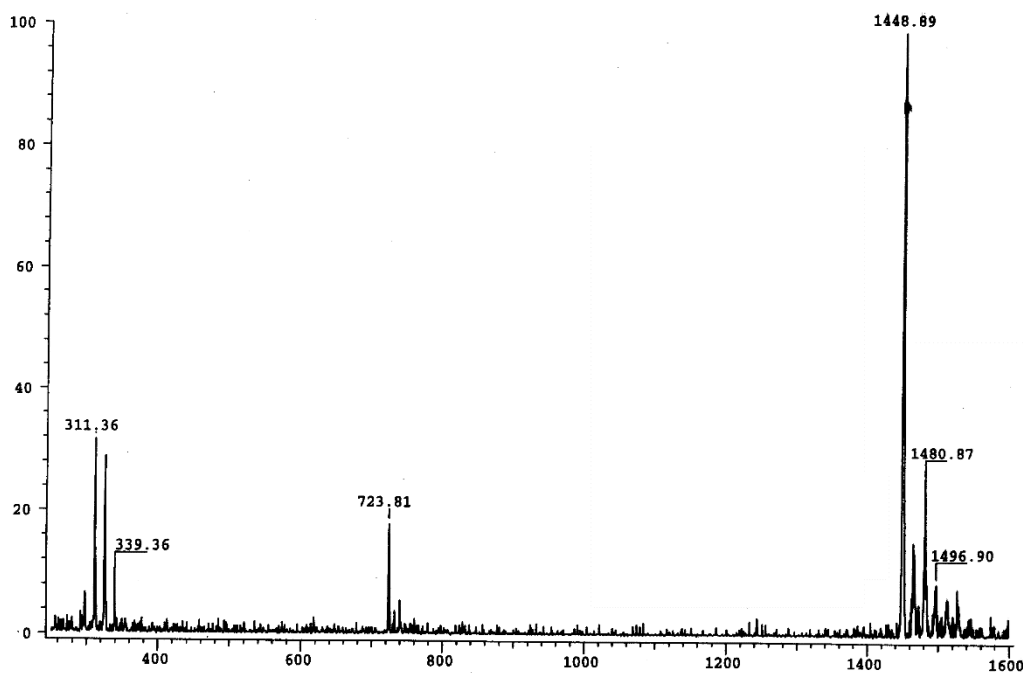


Fig. 3. Negative-ion ESI mass spectra of TLCLox, the range of 250-1600 m/z.

The negative-ion ESI mass spectra of TLCL (control), the range of 1400-1580 m/z: the peak of m/z 1448.9 is singly charged TLCL $[\text{TLCL} - \text{H}]^-$ (Fig. 4).

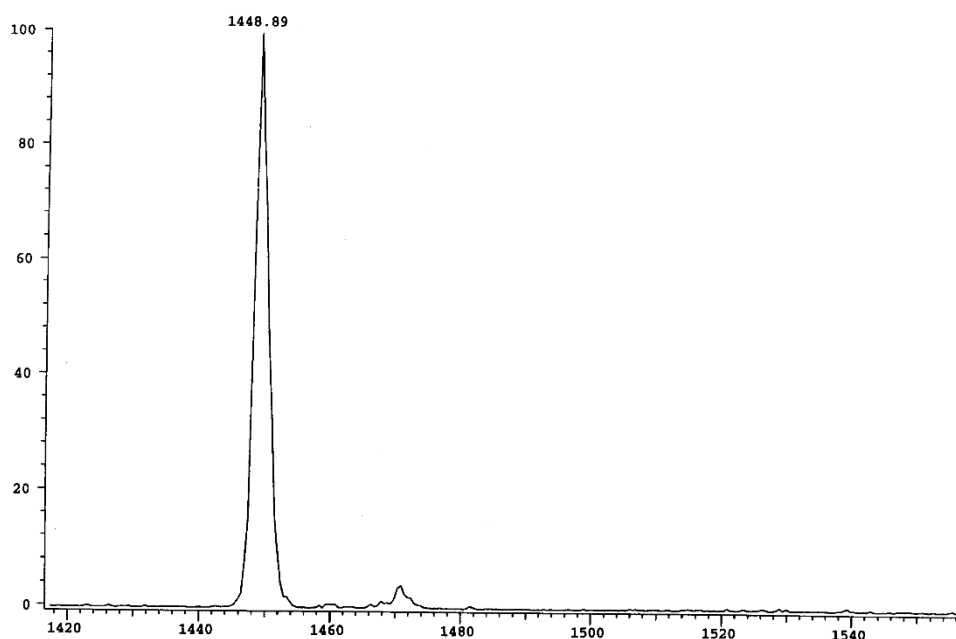


Fig. 4. Negative-ion ESI mass spectra of TLCL (control), the range of 1400-1580 m/z.

The negative-ion ESI mass spectra of TLCLOx, the range of 1400-1580 m/z: the peak of m/z 1448.9 is singly charged TLCL $[\text{TLCL} - \text{H}]^-$, m/z 1463.8 most likely is oxide of singly charged TLCLOx $[\text{TLCL} - \text{H} + \text{O}^\bullet]^-$, m/z 1464.9 is hydroxide of singly charged TLCLOx $[\text{TLCL} - \text{H} + \text{O}]^-$, m/z 1480.9 is hydroperoxide of TLCLOx $[\text{TLCL} - \text{H} + 2\text{O}]^-$, m/z 1496.9 is hydroxide and hydroperoxide of singly charged TLCLOx $[\text{TLCL} - \text{H} + 3\text{O}]^-$, m/z 1512.9 is di-hydroperoxide of singly charged TLCLOx $[\text{TLCL} - \text{H} + 4\text{O}]^-$, m/z 1526.4 most likely is epoxy-derivative and di-hydroperoxide of singly charged TLCLOx $[\text{TLCL} - 3\text{H} + 5\text{O}]^-$ (Fig. 5).

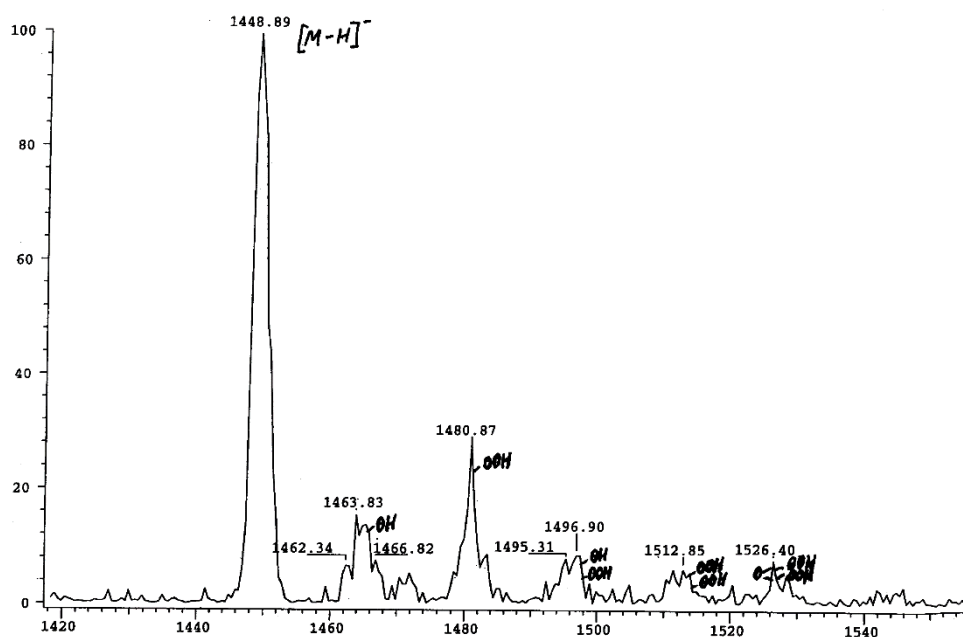


Fig. 5. Negative-ion ESI mass spectra of TLCLox, the range of 1400-1580 m/z.

But we can see better TLCLox in doubly charged ions. The negative-ion ESI mass spectra of TLCLox, the range of 650-800 m/z: the peak of m/z 723,8 is doubly charged TLCL $[\text{TLCL} - 2\text{H}]^{2-}$, m/z 731,8 is hydroxide of doubly charged TLCLox $[\text{TLCL} - 2\text{H} + \text{O}]^{2-}$, m/z 739,9 is hydroperoxide of TLCLox $[\text{TLCL} - 2\text{H} + 2\text{O}]^{2-}$, m/z 747,4 is hydroxide and hydroperoxide of TLCLox - $[\text{TLCL} - 2\text{H} + 3\text{O}]^{2-}$, m/z 755,9 is di-hydroperoxide of TLCLox - $[\text{TLCL} - 2\text{H} + 4\text{O}]^{2-}$, m/z 763,5 is hydroxide and di-hydroperoxide of TLCLox $[\text{TLCL} - 2\text{H} + 5\text{O}]^{2-}$, m/z 771,5 is tri-hydroperoxide of TLCLox $[\text{TLCL} - 2\text{H} + 6\text{O}]^{2-}$, m/z 779,5 is hydroxide and tri-hydroperoxide of TLCLox $[\text{TLCL} - 2\text{H} + 7\text{O}]^{2-}$, m/z 787,5 most likely is tetra- hydroperoxide of TLCLox $[\text{TLCL} - 2\text{H} + 8\text{O}]^{2-}$ (Fig. 6).

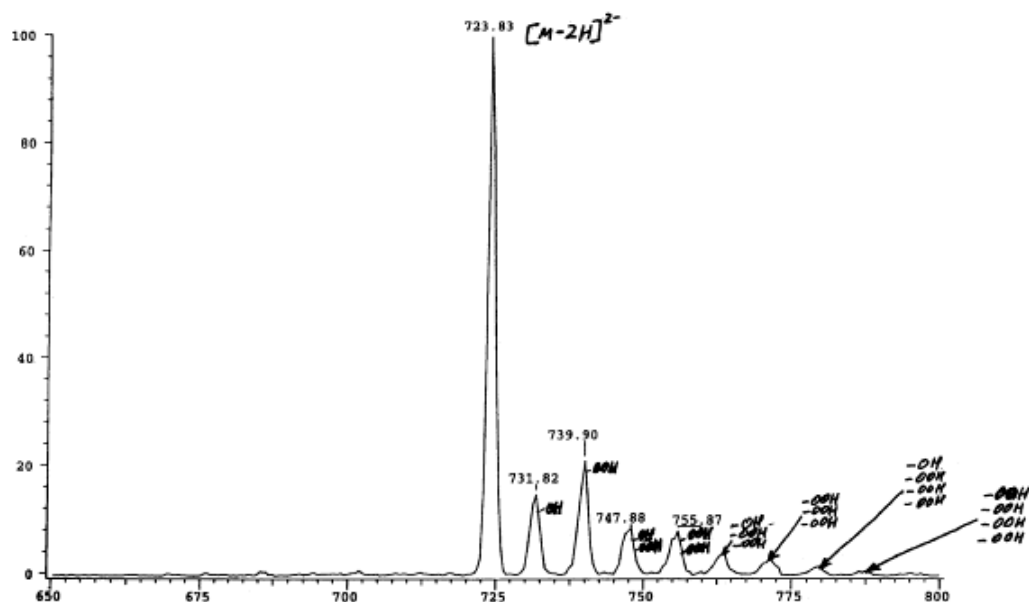


Fig. 6. Negative-ion ESI mass spectra of TLCLOx, the range of 650-800 m/z.

The negative-ion ESI mass spectra of TLCLOx, the range of fatty acid, 250-500 m/z: the peak of m/z 311.4 is singly charged hydroperoxide of linoleic acid oxidized $[LA - H + 2O]^-$, m/z 325.3 is epoxy-derivative and hydroperoxide of LAox $[LA - 3H + 3O]^-$, m/z 339.4 is di-epoxy-derivative and hydroperoxide of LAox $[LA - 5H + 4O]^-$ (Fig. 7).

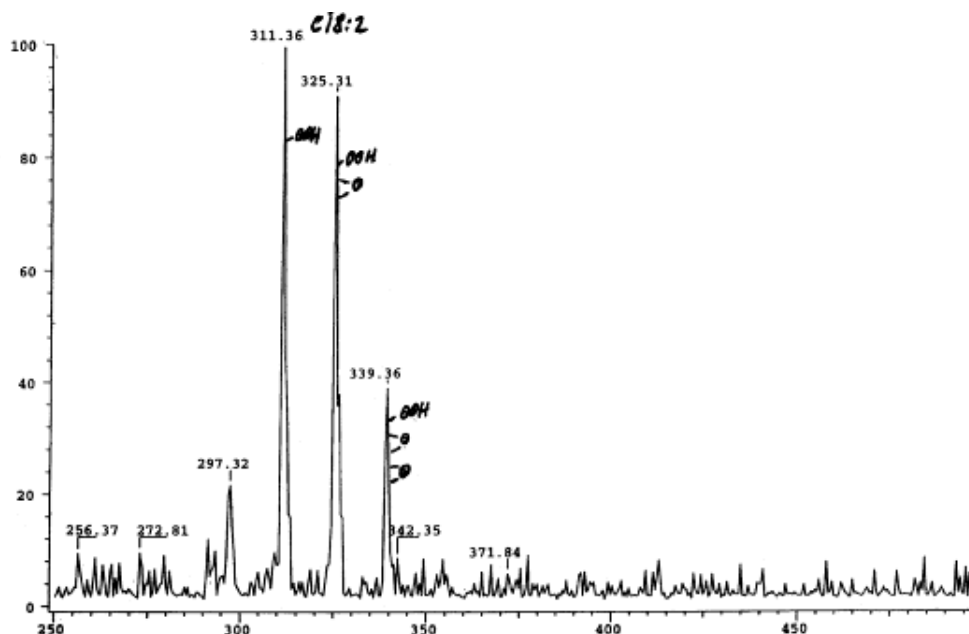


Fig. 7. Negative-ion ESI mass spectra of TLCLOx, free LAox, the range of fatty acid, 250-500 m/z.

The peak of m/z 279 (does not oxidized free linoleic acid) is missing. In the light of our results (Fig. 3,7), we concluded that *cyt c* in *cyt c/CL* system may works as phospholipase by oxidized unsaturated molecular species of fatty acids of CL.

We also confirmed that *cyt c* in the presence of CL (*cyt c/CL* system) and H_2O_2 could produce some radical species. The *cyt c/CL* system may play a role in lipid peroxidation.

Thus peroxidase activity of *cyt c/CL* complex acts as CL oxygenase and catalyzes peroxidation of CL during apoptosis. The *cyt c/CL* complexes are important in cardiolipin oxidation and release of pro-apoptotic factors from mitochondria. CL-bound *cyt c* acts as a mitochondrial “death receptor” giving pro-apoptotic signals into executing oxidative cascades that produce an overload of oxidized polyunsaturated CL species – which, in turn, are required for both detachment of *cyt c* from the membrane and for the formation of MPTP through which *cyt c* is released into the cytosol.

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1.1.2

1.2 Аналіз можливої репродуктивної токсичності пропоксазепаму на самицях білих щурів: вплив на потомство

Розробка лікарського засобу є поетапним процесом, що включає отримання даних щодо його безпеки та оцінку ефективності препарату на тваринах і людях. Завдання доклінічної оцінки безпеки зазвичай включають характеристику токсичного впливу на органи-мішені, дозозалежність, взаємозв'язок з експозицією, і, за необхідності, потенціал зворотності дії. Ці дані використовуються для встановлення безпечної стартової (початкової) дози, діапазону доз для клінічних випробувань, а також визначення параметрів клінічного моніторингу потенційних побічних ефектів.

Застосування лікарських засобів у період вагітності на сьогодні залишається одним із найменш вивчених, але дуже важливих питань клінічної фармакології. У свою чергу, антимікробні, психотропні та анальгетичні лікарські засоби займають особливе місце у клінічній практиці, оскільки призначаються дуже часто завдяки своєму безпосередньому впливу на відповідні біомішені. При цьому адекватна та своєчасна терапія відіграє ключову роль у збереженні життя та запобіганні негативним наслідкам як для матері, так і для дитини. Тому актуальною проблемою є визначення можливих основних показників поонатального розвитку потомства експериментальних тварин, які отримували різні дози відповідного препарату, що було предметом вивчення на прикладі інноваційної сполуки пропоксазепам, яка володіє анальгетичними та протизапальними властивостями [17].

Репродуктивна здатність щурів-самиць була вивчена у відповідності до Настанови ICH S5(R2) [18] та Настанови OECD Guidance Document on Mammalian Reproductive Toxicity Testing and Assessment ENV/JM/MONO(2008)16 [19], у обсязі вимог ДП "Державний експертний центр МОЗ України" (Наказ МОЗ №944 від 14.12.2009) [20] та з дотриманням правил Належної Лабораторної Практики. Умови дослідження дозволили отримати інформацію щодо впливу досліджуваного тест-зразка на репродуктивну функцію

білих щурів самиць та постнатальний розвиток потомства F0 за умов повторних внутрішньошлункових уведень.

Статевозрілі віргінні самиці, відібрані для експерименту, були поміщені до кліток відповідно до дозових груп по 4 особини у кожен на період введення тест-зразка. На період парування самиці були розсажені в індивідуальні клітки. Розподіл самиць та самців на групи був наступний: контроль (0,5% метилцелюлоза), пропоксазепам– 0,90; 4,50 та 9,00 мг/кг маси тіла. Усі помітні ознаки незадовільного стану здоров'я та відхилень у поведінці реєструвались щоденно у період досліджень між 10-00 год. та 12-00 год. та о 17-00. У вихідні дні спостереження за тваринами проводилось один раз на день між 10-00 та 12-00. Реєстрували початок, тривалість та ступінь виразності будь-яких відхилень від норми чи загибель тварини. Спостереження за тваринами тривали протягом усього періоду експозиції досліджуваного препарату, під час спаровування із інтактними самцями, протягом вагітності та постнатального розвитку потомства. Індивідуальна маса тіла самиць щурів до вагітності реєструвалась відразу після отримання та починаючи від першого дня введення препарату. Зміни маси тіла враховували при визначенні доз тест-зразка, а також для визначення відносної маси репродуктивних органів.

Через 16 днів від початку введення тест-зразку проводилось дослідження його впливу на естральний цикл самиць (протягом 2-3 естральних циклів). Після закінчення дослідження естрального циклу самиць на стадії проеструсу підсаджували до інтактних самців для спаровування. Для парування тварин розсаджували у клітки в співвідношенні 1 : 1. Першим днем вагітності вважали день виявлення сперматозоїдів у вагінальному мазку самиць. Через 19 днів від дня настання вагітності було проведено евтаназію 16 самиць з кожної групи (шляхом цервікальної дислокації) та лапаротомію. Безпосередньо перед евтаназією всі тварини були зважені.

У знеживлених самиць після лапаротомії були вилучені роги матки з яєчниками для дослідження. Був проведений підрахунок жовтих тіл та місць імплантації, вилучені і зважені плоди, визначена кількість живих та мертвих

плодів, їх стать, наявність аномалій розвитку. Решта піддослідних самиць, що були спаровані з інтактними самцями, була залишена до природних пологів за постійного спостереження за їх станом.

Дослідження впливу пропоксазепаму на розвиток потомства показало (табл. 1), що введення даної сполуки самицям щурів в усіх трьох дозах не викликає суттєвих негативних змін показників постнатального розвитку в перший день постнатального життя їх потомства.

Таблиця 1.

Вплив різних доз пропоксазепаму на показники потомства в перший день постнатального життя ($M \pm m$)

Група	Контроль	Доза пропоксазепаму, мг/кг		
		0,90	4,50	9,00
Загальна кількість новонароджених	43	41	43	42
Кількість новонароджених на один приплід	10,75±1,31	10,25±0,48	10,75±1,31	10,50±0,29
Загальна кількість живих щурят	42	41	42	41
Кількість живих щурят на один приплід	10,50±1,26	10,25±0,48	10,50±0,29	10,25±0,25
Загальна кількість мертвонароджених	1	0	1	1
Кількість мертвонароджених на один приплід	0,25±0,25	0	0,25±0,25	0,25±0,25
Загальна кількість самців/ самиць у приплоді	27/16	26/15	31/12	26/16
Кількість самців/ самиць у приплоді на один приплід	6,75±1,11/ 4,00±1,91	6.50±0.87/ 3.75±0.75	7,75±1,03*/ 3,00±1,08	6.50±0.29/ 4.00±0.09

Загальна кількість новонароджених, кількість новонароджених на один приплід, загальна кількість живих щурят, кількість живих щурят на один приплід, загальна кількість мертвонароджених, кількість мертвонароджених на один приплід, загальна кількість самців/ самиць у приплоді, кількість самців / самиць у приплоді на один приплід в усіх дослідних групах вірогідно не відрізнялась від відповідних показників контрольної групи і знаходились в межах фізіологічних показників для даного виду тварин [21]. Виняток склала лише кількість самиць у приплоді на один приплід у групі, що одержувала пропоксазепам у дозі 4,50 мг/кг.

Отже, пропоксазепам не спричиняє суттєвої негативної дії на фізичний розвиток потомства до кінця вагітності і не підвищує показники смертності новонароджених в перший день постнатального життя.

За результатами вивчення смертності в ранньому постнатальному періоді потомства самиць щурів, яким вводили пропоксазепам у трьох дозах (табл. 2) на 4-й день смертність потомства в усіх дослідних групах, крім тих тварин, що отримували максимальну дозу сполуки була відсутня, а при введенні у максимальній дозі (9,00 мг/кг) вона складала 9,76%.

У той же час, введення пропоксазепаму в усіх трьох дозах призводило до однакових рівнів смертність потомства на 7-й день (у порівнянні з контролем), що не перевищували 2,44%.

На 14-й день відзначалось зростання показників смертності у експериментальних групах. Якщо у потомства самиць щурів, яким вводили пропоксазепам у дозі 0,90 мг/кг, цей показник не перевищував рівень контрольної групи, то при введенні у дозах 4,50 та 9,00 мг/кг він зростав у 4,4 – 5,6 раз. На 21-й день смертність потомства в усіх дослідних групах не виходила за межі 2,44%. Рівень загальної смертність потомства самиць щурів, яким вводили пропоксазепам у дозі 0,90 мг/кг не перевищував рівня даного показника у контрольної групи, а при введенні у дозах 4,50 та 9,00 мг/кг він зростав у 5,13 – 6,00 раз.

Таблиця 2.

Вплив пропоксазепаму на смертність щурят протягом трьох тижнів
постнатального життя (Абс, %)

Група тварин	Кількість щурят в групі на 1-й день	Смертність щурят				
		на 4-й день	на 7-й день	на 14-й день	на 21-й день	загальна
Контроль	42	0	0	3 (7,14%)	0	3 (7,14%)
Пропоксазепам, 0,90 мг/кг	41	0	1 (2,44%)	1 (2,44%)	1 (2,44%)	3 (7,32%)
Пропоксазепам, 4,50 мг/кг	42	0	1 (2,38%)	16 (38,12%)	1 (2,38%)	18 (42,9%)
Пропоксазепам, 9,00 мг/кг	41	4 (9,76%)	1 (2,44%)	9 (32,00%)	1 (21,95%)	15 (36,60%)

Дані щодо впливу введення пропоксазепаму самицям на життєздатність їх потомства в ранньому постнатальному періоді (період вигодовування самицею) свідчать, що загибель щурят у вказані в таблиці терміни життя при впливі на самиць мінімальної дози даного препарату приблизно відповідає природним фізіологічним показникам відбору нежиттєздатного організму. Те ж можна відзначити і у випадку застосування проміжної дози пропоксазепаму стосовно смертності щурят на 4-й, 7-й та 21-й дні. При введенні його самицям у дозі 9,00 мг/кг вже на 4-й день смертність потомства складала 9,76 %. Крім того, на 14-й день постнатального розвитку максимальна та проміжна дози препарату підвищували показники смертності потомства в порівнянні з контролем у 4,4-5,6 раз.

Дані щодо впливу введення пропоксазепаму самицям на зростання маси тіла їх потомства в ранньому постнатальному періоді (період вигодовування самицею) (табл. 3) свідчать, що цей показник у приплодів у відповідні терміни життя при впливі на самиць мінімальної та середньої доз даної сполуки вірогідно не відрізнялись від відповідних показників контрольної групи. Введення

пропоксазепаму в дозі 9,00 мг/кг призводило до вірогідного зниження даного показника.

Таблиця 3.

Вплив пропоксазепаму на масу тіла приплоду протягом трьох тижнів постнатального життя (г, $M \pm m$)

	Маса тіла приплоду (г)			
	на 4-й день	на 7-й день	на 14-й день	на 21-й день
Контроль	94,05±11,66	114,52±12,21	170,83±11,00	233,95±11,72
Пропоксазепам, 0,90 мг/кг	89,83±4,62	117,00±5,80	191,12±9,56	255,32±14,41
Пропоксазепам, 4,50 мг/кг	83,12±5,76	108,80±8,55	149,80±11,06	232,53±4,04
Пропоксазепам, 9,00 мг/кг	74,8324±5,15*	88,48±4,43*	112,35±19,01*	199,03±18,60*

Результати вивчення впливу тривалого введення досліджуваного препарату самицям на терміни появи основних ознак фізичного розвитку у їх потомства наведені в таблиці 4.

Як випливає з наведених вище даних, введення самицям щурів пропоксазепам дозозалежно впливає на терміни появи ознак, що характеризують нормальний фізичний розвиток їх потомства інтактних самок: відлипання вушних раковин, прорізання різців, відкриття очей, опускання сім'яників. Однак відзначені вірогідні зміни від показників контрольної групи не виходять за межі фізіологічної норми для даного виду тварин [21].

Крім того, в результаті спостережень за станом і розвитком щурят всіх груп, не відзначено жодного випадку з патологією зору, слуху або інших помітних зовнішніх аномалій розвитку, що проявляються в постнатальному періоді життя тварин.

Результати дослідження деяких сенсорно-рухових рефлексів потомства (рефлекси згинання, хапання, перевертання, встановлення лапи на опору, рівноваги, рогівковий, здригання, розчепірювання пальців задніх кінцівок) не виявили жодних відмінностей між контрольною та усіма дослідними групами. За

дослідженими показниками, можна зробити висновок, що тривале введення досліджуваного препарату щурам самицям не спричинює негативного впливу на швидкість дозрівання сенсорно-рухових рефлексів у їх потомства.

Таблиця 4.

Показники фізичного розвитку щурят - потомства самиць, які отримували пропоксазепам у трьох дозах (дні, $M \pm m$)

Група	Контроль	Доза пропоксазепаму, мг/кг		
		0,90	4,50	9,00
Відлипання вушних раковин	2,62±0,10	2,43±0,10	2,50±0,09	2,27±0,07*
Поява первинного волосяного покриву	4,40±0,08	4,24±0,07	4,54±0,10	4,68±0,11*
Прорізання різців	7,05±0,13	6,88±0,14	6,90±0,14	8,06±0,24*
Відкриття очей	13,56±0,10	12,85±0,11*	13,21±0,24	13,59±0,14
Опускання сім'яників	27,00±0,16	25,61±0,26*	25,65±0,15*	24,93±0,21*
Відкриття піхви	33,62±0,62	29,36±0,13*	30,56±0,18*	30,64±0,15*

Дані спостережень психомоторної поведінки щурят, проведені методом «відкритого поля», представлені в таблиці 5. (результати у таблиці представлені у вигляді: Медіана (верхній квантиль; нижній квантиль). Згідно отриманих даних рухова активність, що характеризувалася тривалістю латентного періоду її початку та кількістю перетнутих твариною периферичних квадратів, під дією препарату у різних дозах зазнала змін. Так, з підвищенням дози латентний період локомоторної активності зменшувався, причому у випадку 10-ти кратної дози пропоксазепаму відмінності мали статистично достовірний характер. Кількість перетнутих квадратів «Відкритого поля» також збільшувалася за застосування препарату у терапевтичній дозі, проте за подальшого збільшення дози відмінності від контрольних значень зникали.

Таблиця 5.

Показники емоційно-рухової активності щурят – потомства самиць, які отримували пропоксазепам у трьох дозах (Me (Q1;Q3))

Показник	Контроль	Доза пропоксазепаму, мг/кг		
		0,90	4,50	9,00
Латентний період, сек	5,62(2,99;7,6)	3,43(2,75;4,99)*	3,33(2,88;3,81)*	2,75(2,44;3,62)*
Горизонтальна активність (кількість пересічених квадратів)				
Центральні	2(1;5)	6(3;7)*	3(2;5)	2,5(2;5)
Периферичні	47(30;61)	62(48;74)*	52(32;64)	56,5(41;88)
Кількість „стійок”	19(15;27)	26(19;35)*	13,5(11;18)*	13,5(10;20)*
Кількість „зазирань у нірки”	5(4;6)	4(3;6)	4(2;6)	6(4;9)
Грумінг (кількість умивань)	3(1;4)	3(1;4)	2(1;5)	2(1;4)
Тривалість грумінгу, сек	14,1(3,2;20,8)	11(8;18)	8(1;14)*	3,3(1;10,3)
Уринації (кількість сечовиділень)	0(0;2)	0(0;2)	0(0;2)	0(0;2)
Дефекації (кількість болюсів)	4(3;5)	3(0;5)	4(1;5)	2(0;3)*

Дослідницько-пошукову активність оцінювали за показниками кількості «стійок» (піднімань на задні лапи задля збільшення простору дослідження), зазирань у «нірки» (отвори у підлозі експериментальної установки «відкрите поле»), а також кількості перетнутих центральних квадратів «поля». Дані спостережень свідчать про те, що препарат модифікував рівень дослідницької активності у різних напрямках в залежності від дози пропоксазепаму: за дози 0,90 мг/кг маси тіла спостерігалось вірогідне підвищення кількості «стійок» у експериментальних щурят порівняно з контрольною групою, проте вже за дози 4,50 мг/кг маси тіла цей показник знижується, досягаючи значень, достовірно відмінних від контрольних. Подібна ситуація мала місце і за дози 9,00 мг/кг маси тіла. Кількість перетнутих центральних сегментів «відкритого поля» за дії препарату у терапевтичній дозі 0,90 мг/кг маси тіла збільшилась до статистично відмінного від контролю рівня. Подальше збільшення дози пропоксазепаму не мало такого ефекту, даний показник залишався на рівні контрольних значень. За показником зазирань у «нірки» щурята експериментальних груп не відрізнялися від контрольних.

Емоційний стан тварин оцінювався за характеристиками грумінгу (догляд за зовнішнім покривом тіла) а також кількістю актів дефекації та уринації. За більшістю цих показників щурята експериментальних груп достовірно не відрізнялися від контрольних, за виключенням статистично значущого зменшення тривалості грумінгу у групі тварин, що отримували пропоксазепам у дозі 4,50 мг/кг маси тіла. Разом з тим ми можемо констатувати зменшення тривалості грумінгу при незмінній кількості його актів у всіх експериментальних групах. Також варто зазначити достовірне зменшення рівня дефекацій у щурят, що отримували максимальну дозу препарату.

З огляду на вищезазначене, можна припустити, що експериментальний препарат здійснює статистично значущі впливи на психомоторну поведінку потомства самиць, що одержували препарат пропоксазепам у всіх трьох дозах. Отримані результати свідчать, що рівень локомоторної активності у щурят всіх трьох дослідних груп підвищувався відносно контрольного, причому, найяскравіше ці відмінності проявилися у групі тварин, що отримували терапевтичну дозу препарату. Разом з тим дані свідчать про дозозалежні зміни рівня дослідницько-пошукової активності, коли за терапевтичної дози спостерігається вірогідне збільшення її показників, а за подальшого збільшення дози пропоксазепаму ця активність вірогідно пригнічується порівняно з контролем. Всі ці зміни супроводжуються певним підвищення рівня емоційного напруження у тварин експериментальних груп.

Таким чином, результати дослідження постнатального розвитку потомства самиць, яким вводили пропоксазепам в трьох дозах, показали, що за деякими критеріями фізичного розвитку і даними емоційно-рухової поведінки у тварин всіх дослідних груп відзначені вірогідні зміни у порівнянні із відповідними показниками норми для цього виду тварин. При цьому у досліджених тварин не спостерігалось видимих зовнішніх вад розвитку, які могли б проявитися в постнатальному періоді життя та жодних відмінностей між контрольною та усіма дослідними групами щодо сенсорно-рухових рефлексів потомства.

1.3 Показники нейродинамічних функцій в умовах зміненої імунореактивності організму людини на тлі короткозорості набутої форми

В сучасній патофізіології значна увага приділяється вивченню механізмів взаємодії нервової, імунної та ендокринної систем з концептуальних позицій системного підходу на рівні цілісного організму, зокрема, за умов розвитку патологічних процесів [25, 29, 30, 33, 33]. Інтенсивний розвиток нейрофізіології та нейроімунопатології обумовив практичну значущість зазначених наукових напрямів щодо подальшої розробки актуальних проблем патофізіології.

Дані останніх років переконливо доводять існування взаємозв'язків між імунною і нейроендокринною системами. Гормони та нейромедіатори регулюють численні показники імунної відповіді й функціональну активність лімфоцитів. У свою чергу лімфокіни та монокіни модулюють активність нейроендокринної системи. Молекулярну основу для взаємодії систем забезпечують однакові рецепторні апарати. Відкрито феномен, який має назву «умовно-рефлекторної імуносупресії», який був одержаний при численних експериментах [23, 29, 33, 34, 35].

За сучасними уявленнями, імунний захист реалізується злагодженою та спільною роботою органів імунної системи – кісткового мозку, тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, різноманітних пулів, які розташовані в них, та циркулюючих Т- і В-клітин, макрофагів та їх кооперації. Відомо, що інтенсивність імунної відповіді залежить від ступеня збудженості центральної нервової системи (ЦНС), що тим самим підтверджує вплив нервової системи на імунну [29, 35, 37].

Функціональні перебудови в діяльності нервових структур відпо-відають активним процесам в периферичних органах імунітету та імуно-компетентних клітинах (ІКК), а інтенсивність імунної відповіді знайшла своє віддзеркалення в зміні функціональної активності мозкових структур [29]. Разом з тим, кореляція зрушень, що відбуваються в нервовій та імунній системах, свідчить про

існування динамічної взаємодії між цими системами в ході формування імунної відповіді [23, 26, 29, 33, 36, 37, 38].

Враховуючи наявність ретино-епіфізарно-гіпоталамічних і прямих ретино-гіпофізарних взаємозв'язків, обширність зв'язків неокортексу з нейроструктурами зорової сенсорної системи (ЗСС), а також спряжене функціонування спеціалізованих елементів нервової та імунної систем на всіх ієрархічних рівнях регуляції організму, перспективними для сучасної патофізіології та фізіології слід вважати дослідження, які спрямовані на патогенетичне обґрунтування методів корекції дизрегуляторних станів, імунодефіцитних станів та розробку фізіологічних адекватних впливів на імунну систему з метою адаптивної біологічної стимуляції.

Проте до теперішнього часу залишаються недостатньо дослідженими фізіологічні зв'язки між нервовою системою та системним імунітетом, а також не подано патогенетичного обґрунтування щодо застосування різних імуностимуляторів з метою корекції функцій імунної системи та вищої нервової діяльності (ВНД). Комплексні дослідження проведено у пацієнтів, саме у хворих на короткозорість середнього ступеня набутої форми, що обумовлено, по-перше, зростаючою поширеністю цього захворювання, по-друге, доведеним провідним значенням вегетативних та імунних дисфункцій в патогенезі цього захворювання [22, 23, 26, 29, 33, 36, 37, 38].

Викладене вище свідчить про актуальність проведення наукових досліджень в такому напрямі патофізіології, як патогенетичні взаємозв'язки функцій системи імунітету і центральних відділів нервової системи у короткозорих осіб з застосуванням імуностимуляторів різного генезу та впливу на клітинну, гуморальну ланки системного імунітету та неспецифічний антиінфекційний захист організму в умовах набутої короткозорості середнього ступеня, від -3 діоптрії.

Тому дослідження цієї складної, далекої від свого завершення наукової проблеми потребує подальшої розробки.

Мета дослідження. Вивчення зв'язків системного імунітету та діяльності вищих відділів ЦНС за умов імуностимуляції клітинної та гуморальної ланок системного імунітету та неспецифічного антиінфекційного захисту організму у осіб з набутою короткозорістю середнього ступеня.

В нашому дослідженні було використано імунологічні методи дослідження з визначенням загальної кількості лейкоцитів у периферійній крові, лейкоцитарної формули, загальної та відносної кількості моноцитів, нейтрофілів, нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнту, індексу неспецифічної резистентності, загальної та відносної кількості Т-лімфоцитів (мембранний рецептор CD3+) всіх їх субпопуляцій, Т-хелперів/індукторів (мембранний рецептор CD4+), цитотоксичних Т-супресорів (мембранний рецептор CD8+) у периферійній крові, імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+), лейко-Т-клітинного індексу, В-лімфоцитів (мембранний рецептор CD19+), лейко-В-клітинного індексу, імуноглобулінпродукуючої (Ig-продукуюча) активності В-лімфоцитів, природних кілерів (мембранний рецептор CD16+), гуморальної ланки за концентрацією імуноглобулінів класів Ig M, Ig G, Ig A у сироватці крові, індексу імунної резистентності [27, 28]; методи вивчення стану вищих відділів ЦНС, за якими визначали латентні періоди сенсомоторних реакцій різної складності, функціональну рухливість нервових процесів, що характеризували функціональний стан кори великих півкуль головного мозку [31]; методи математичної статистики.

Враховуючи, що основні закони розвитку, становлення та інволюції властивостей ФРНП сформувалися ще в філогенезі, тобто є генетично детермінованими і, таким чином, мають фундаментальний характер, то вони повинні бути центральним ланцюгом всієї методології досліджень стану кори великих півкуль головного мозку. Імунологічні реакції також мають генетичну детермінованість, але на функціональний стан імунної системи можна впливати імуностимуляторами різного походження, які активізувати складові ланки системного імунітету та неспецифічної резистентності на короткий або

достатньо довгий час в залежності від тривалості застосування імуностимулятора та фонового стану імунної системи організму.

Всі волонтери були розподілені на групи контроль, плацебо, особи з набутою короткозорістю середнього ступеня, вид імуностимулятора (вілозен, тимоген, регіональна імуностимуляція за допомогою поліхроматичного видимого та інфрачервоного світла) [36]. Групи контролю – це особи з набутою короткозорістю середнього ступеня та практично здорові особи, що не приймали ізотонічний розчин натрію хлорид і не отримували опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом.

У групах плацебо були особи з короткозорістю до -3 діоптрій набутої форми та практично здорові люди. Їм замість імуностимулятора застосовували ізотонічний розчин натрію хлориду та «несправжні» фізіотерапевтичні процедури опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом на ділянку груднини. За таких умов показники клітинної та гуморальної ланок системного імунітету та неспецифічного антиінфекційного захисту організму, а також показники латентних періодів сенсомоторних реакцій різної складності та показники функціональної рухливості не змінювались.

Отримані результати, що характеризують імунну систему та стан кори великих півкуль, підтверджують відсутність ефекту плацебо, тобто самонавіювання як у короткозорих, так і у практично здорових людей.

Нами проведені визначення провідних показників клітинної ланки системного імунітету в осіб з короткозорістю. У людей з набутою короткозорістю середнього ступеня встановлений глибокий дефіцит не тільки CD3+-лімфоцитів, а також всіх їх субпопуляцій – Т-хелперів/індукторів і цитотоксичних Т-супресорів. При цьому абсолютна кількість загального типу CD3+-лімфоцитів знизилась на 82 %, а відносна – на 64,54 %. Більш суттєве зниження абсолютної кількості встановлено у CD4+-клітин (у 2,15 раза), а відносної кількості – на 18,78 %. Деяко менший дефект в осіб з набутою короткозорістю відмічений у CD8+-лімфоцитів. Абсолютна кількість CD8+-клітин знизилась на 39,13 %, а відносна кількість цих клітин зросла на 30,09 %.

Набутий імунодефіцитний стан в осіб з набутою короткозорістю характеризується суттєвими порушеннями процесів розпізнання та пригнічення формування гуморальної імунної відповіді, що підтверджується суттєвим (II ступінь імунних порушень) зниженням імунорегуляторного індексу. Такі особи (з набутою короткозорістю) мають пониженою резистентність до інфекційних та неінфекційних захворювань, а саме до вірусних інфекцій та пухлин.

Перераховане вище свідчить про глибокі порушення клітинної ланки системного імунітету в осіб з набутою короткозорістю, що потребує проведення імунореабілітаційних заходів у цієї категорії людей. Найменш вразливою виявилась гуморальна ланка системного адаптивного імунітету. Імунодефіцитний стан гуморальної ланки системного імунітету знаходиться у межах I ступеня імунних порушень. Одержані результати потребують не тільки постійного моніторингу, але й проведення імунореабілітаційних заходів з використанням відповідних імунотропних препаратів.

Аналізуючи показники сенсомоторних реакцій різної складності, ми встановили, що короткозорість набутої форми середнього ступеня не викликає ніяких змін в латентних періодах ПЗМР (проста зоровомоторна реакція) та ЛПРВ2-3 (латентний період реакції вибору 1 із 3 подразників), а ЛПРВ1-3 (латентний період реакції вибору 2 подразника із 3 подразників) стає коротшим ($P < 0,05$).

При порівнянні показників швидкісної переробки розумового навантаження було виявлено достовірні відмінності їх у короткозорих людей в порівнянні з практично здоровими людьми. Абсолютні значення величин латентних періодів сенсомоторних реакцій та показники рівня ФРНП (функціональна рухливість нервових процесів), отримані нами у практично здорових людей, співпадають з даними, отриманими раніше в роботах інших дослідників [31].

Узагальнюючи отримані результати, можна відмітити, що в умовах короткозорості набутої форми середнього ступеня швидкісні характеристики сенсомоторних реакцій різної складності в умовах короткозорості, їх величини

не зазнали змін, винятком була РВ1-3, яка зменшилась на 8 % ($p < 0,05$). Необхідно звернути увагу на характер змін в показниках функціонального стану кори головного мозку в умовах імунодефіцитного стану клітинної ланки імунітету. Показник максимальної швидкості переробки інформації у короткозорих покращився на 9,2 % ($p < 0,05$) в порівнянні з практично здоровими людьми.

Отримані результати слід вважати доказом наявності зв'язку між станом імунної системи та вищими відділами ЦНС. Причому ВНД у більшій мірі залежить від показників факторів та механізмів неспецифічного антиінфекційного захисту, гуморальної ланки системного імунітету, а головне, ця діяльність у осіб з короткозорістю середнього ступеня залежить від показників клітинної ланки системного імунітету. Тому, проводячи імунореабілітацію засобами, що стимулюють клітинну ланку системного імунітету (препаратами центральної дії), можливо проводити корекцію змінених показників ВНД.

Наступним етапом було вивчення впливу вілозену, тимогену, (препаратів центральної дії) на показники системного імунітету та ВНД організму осіб з короткозорістю середнього ступеня набутої форми.

У короткозорих осіб (від -3 діоптрій) у залежності від змін показників неспецифічного антиінфекційного захисту (природного імунітету), гуморальної та клітинної ланки системного імунітету змінюються показники ВНД. Тому ми вважаємо, що покращення ВНД можливо досягти через нормалізацію функцій факторів і механізмів природженого та адаптивного імунітету, порушення останніх виявлені в осіб з набутою короткозорістю середнього ступеня. При цьому в осіб з короткозорістю суттєві зміни виявлені у клітинній ланці системного імунітету – сформований імунодефіцитний стан за клітинним типом II і III ступенів імунних порушень. Значно менші порушення (в межах I і II імунних порушень) встановлені у неспецифічному антиінфекційному захисті (природному імунітеті). Перший ступінь імунних порушень встановлено в осіб з короткозорістю у гуморальній ланці системного імунітету. Тому першочерговим

завданням, на нашу думку, було використовувати в імунореабілітаційних заходах імунотропні препарати центральної дії для стимуляції ІКК, що беруть участь у формуванні клітинної імунної відповіді.

Встановлено, що використання вілозену в імунореабілітації осіб з короткозорістю набутої форми середнього ступеня призводить до зростання абсолютної та, що важливо, відносної кількості CD3⁺-лімфоцитів, а також зростання абсолютної кількості CD4⁺- та CD8⁺-клітин. Разом з тим, зменшується відносна кількість CD4⁺-лімфоцитів, що свідчить про недостатню ефективність використання вілозену в імунореабілітації осіб з короткозорістю. При цьому потрібно збільшити дозу та термін використання препарату. Разом з тим, основні показники клітинної ланки системного імунітету під впливом вілозену покращуються.

Нами встановлено, що використання вілозену в осіб з набутою короткозорістю призводить до підвищення функції гуморальної ланки системного імунітету за рахунок підвищення абсолютної кількості CD19⁺-лімфоцитів, зростання концентрації Ig G, зниження лейко-В-клітинного індексу. Показано, що використання вілозену протягом 14 діб супроводжувалось збільшенням відносної кількості нейтрофілів та моноцитів. Разом з тим, зберігається тенденція до збільшення абсолютної кількості лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів. Використання вілозену призводить до зниження відносної кількості природних кілерів, нейтрофільно-лейкоцитарного коефіцієнта та індексу неспецифічної резистентності організму у осіб з короткозорістю.

Показано, що використання протягом 14 днів вілозену у практично здорових осіб (волонтерів) призводить до суттєвого зростання відносної кількості лімфоцитів, CD8⁺-лімфоцитів, лейко-Т-клітинного індексу. Разом з тим, вілозен у практично здорових осіб призводить до нормалізації абсолютної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, CD3⁺-лімфоцитів, а також сприяє покращенню відносної кількості CD3⁺-клітин та їх імунорегуляторних субпопуляцій. Вілозен у практично здорових осіб призводить до невірогідного зростання абсолютної кількості В-лімфоцитів, нормалізації лейко-В-клітинного

індексу та концентрації Ig. Разом з тим, Ig-продукуюча активність В-лімфоцитів під впливом вілозену знижується ($p < 0,001$).

З нашої точки зору, доцільним є вивчення впливу вілозену на показники ВІД. Введення імуностимулятора вілозену волонтерам дослідної групи супроводжувалось тенденцією до збільшення тривалості ЛП ПЗМР, а також ЛПРВ1-3 до показників практично здорових осіб. У той же час в осіб з набутою короткозорістю середнього ступеня після активації клітинної ланки системного імунітету вілозеном виявлено достовірну позитивну зміну в показниках стану ФРНП.

Після введення імуностимулятора вілозену у практично здорових людей виявлено статистично достовірні відмінності показників ФРНП, в порівнянні з вихідними даними.

Дисбаланс I-III ступеня імунних порушень у клітинній ланці системного імунітету в осіб з короткозорістю середнього ступеня набутої форми, а також зареєстрований позитивний вплив вілозену тільки на загальну популяцію Т-лімфоцитів і CD8+-клітин, став підставою для пошуків нових засобів імунореабілітації у людей з набутою короткозорістю середнього ступеня.

Наступним етапом було вивчення тридобового використання тимогену для імунореабілітації клітинної, гуморальної ланки системного імунітету та неспецифічного антиінфекційного захисту організму осіб з короткозорістю середнього ступеня.

Тимоген, використаний протягом 3 діб, призводить до більш ефективного впливу на Т-систему імунітету. При цьому тимоген сприяє під-вищенню загальної кількості Т-лімфоцитів за рахунок збільшення абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів, при цьому кількість CD8+-лімфоцитів має тенденцію до зменшення. Зростання імунорегуляторного індексу засвідчує, що в осіб з короткозорістю середнього ступеню набутої форми покращується автономна саморегулююча функція системи імунітету. При цьому також зростає кількість лейкоцитів і формується тенденція до збільшення абсолютної кількості

лімфоцитів. Все це призводить до покращення клітинної імунної відповіді в осіб з набутою короткозорістю.

Тимоген незначно впливає на показники гуморальної ланки системного імунітету організму осіб з короткозорістю. При цьому має місце тенденція до зростання абсолютної кількості CD3+лімфоцитів, а також абсолютної кількості В-лімфоцитів. Зменшується лейко-В-клітинний індекс, зростає сумарна концентрація Ig M, Ig G та Ig A. Разом з тим Ig-продукуюча функція В-лімфоцитів понижена, особливо щодо продукції Ig M та Ig A. Одержані зміни окремих гуморальних показників не вплинули на зниження імунорезистентності, а призвели до її зростання на 5 %.

Показано позитивний вплив застосування тимогену на показники природженого імунітету в осіб з набутою короткозорістю: суттєво збільшується абсолютна кількість лейкоцитів та відносна кількість нейтрофілів. Під впливом тимогену формується тенденція до зростання абсолютної кількості нейтрофілів та моноцитів. Разом з цим, формується тенденція до зменшення абсолютної кількості природних кілерів та відносної кількості цих клітин і моноцитів.

Встановлено, що тимоген у практично здорових людей сприяє зростанню абсолютної кількості лейкоцитів та лейко-Т-клітинного індексу, а також відносної кількості CD8+-лімфоцитів. Інші показники клітинної ланки системного імунітету знижуються або мають тенденцію до зниження. Перераховане вище свідчить про те, що тимоген у практично здорових осіб має більш негативну дію, ніж позитивну.

Негативний до певної міри вплив тимогену на клітинну ланку системного імунітету організму практично здорових людей став підставою вивчення впливу тимогену на гуморальну ланку системного імунітету, оскільки остання бере участь в реакції та активації гуморальної імунної відповіді.

Застосування тимогену практично здоровими людьми протягом 3 діб сприяє зростанню абсолютної кількості CD19+-лімфоцитів, концентрації Ig основних класів (Ig M, Ig G) та зниженню Ig A. Крім того, застосування тимогену у практично здорових осіб знижує лейко-В-клітинний індекс, а також понижує

Ig-продукуючу функцію відносно Ig основних класів, концентрацію Ig M, Ig G та Ig A, що в кінцевому результаті призводить до зниження імунної резистентності на 22,22%.

Перераховане вище ставить під сумнів питання про недоцільність використання тимогену для стимуляції гуморальної ланки системного імунітету організму практично здорових людей.

Показано, що тимоген, сприяючи зростанню абсолютної кількості лейкоцитів на 11,44 %, призводить до зростання абсолютної кількості нейтрофілів на 24,39 %, відносної кількості цієї популяції лейкоцитів на 9,5 %, а також формує тенденцію до зростання абсолютної кількості моноцитів на 11,11% та відносної кількості цих клітин на 1,31% у практично здорових людей. При цьому зростає нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт. Крім цього, тимоген призводить до зниження абсолютної та відносної кількості природних кілерів, що призводить до зменшення не-специфічної резистентності організму практично здорових людей на 36,92%.

Таким чином, тимоген, використаний з ефектом до нормалізації функції імунної системи в осіб з короткозорістю середнього ступеня набутої форми, у практично здорових осіб негативно впливає на природні кілери – основні клітини протипухлинного захисту організму практично здорових людей.

Виходячи з цього, використання тимогену в імуноскомпроментованих осіб з короткозорістю призводить в більшій мірі до позитивних ефектів, а у практично здорових осіб імунотропна дія – незначна. Тому тимоген слід рекомендувати для імунореабілітації осіб з імунодефіцит-ним станом і обережно використовувати у практично здорових осіб.

Виявлені зміни у системному імунітеті та неспецифічному антиінфекційному захисті в осіб з короткозорістю під впливом тимогену є підставою для вивчення впливу цих змін на ВНД при використанні згаданого вище імунотропного препарату. Використання тимогену не викликало змін показників ПЗМР, ЛПРВ1-3, ЛПРВ2-3, їх величини залишились на рівні вихідних даних та знаходились в межах встановлених коридорів показників [31].

Показники ФРНП після використання тимогену зазнали позитивних змін в порівнянні з вихідними показниками, що вказує на підвищену функціональну готовність кори великих півкуль головного мозку до роботи. В основі даного явища, ми вважаємо, лежать функціональні перебудови ЦНС та зміна біоелектричної активності нейронів головного мозку в бік її підвищення. Позитивні зміни показників функціональної рухливості основних нервових процесів на тлі активації неспецифічної ланки імунної системи у осіб з набутою короткозорістю середнього ступеня вказують на підвищення функціональної активності кори великих півкуль головного мозку.

Останнім часом в лікарнях Європи та України широко використовується швейцарський фототерапевтичний прилад «Біоптрон», який випромінює поліхроматичне видиме та інфрачервоне світло, схоже за спектральним діапазоном до природного, але зі збереженням поляризованості лазерного випромінення [24, 36].

Оскільки зміни ВНД в осіб з короткозорістю середнього ступеня пов'язані з імунодефіцитним станом (в основному клітинного типу), то першим етапом було встановлення впливу опромінення за допомогою приладу «Біоптрон-2» на показники клітинної ланки системного імунітету даних пацієнтів.

Поліхроматичне видиме та інфрачервоне світло, використане протягом 10 днів в осіб з набутою короткозорістю, призводить до зростання відносної кількості CD3⁺-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів/індукторів. Суттєве зростання кількості Т-хелперів/індукторів при незмінній абсолютній кількості CD8⁺-лімфоцитів призвело до вірогідного зростання значення імунорегуляторного індексу, що засвідчує суттєве покращення автономної саморегуляції імунної відповіді.

Результати вивчення впливу поліхроматичного видимого та інфрачервоного світла вказують на зростання абсолютної кількості В-лімфоцитів, концентрації Ig основних класів за рахунок збільшення концентрації Ig M та Ig G ($p < 0,05$) в осіб з набутою короткозорістю. Разом з тим, вірогідно знижується Ig-продукуюча активність CD19⁺-лімфоцитів.

З нашої точки зору, підвищення імунореактивності, при опроміненні поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом, позитивно стимулює Т-систему імунітету осіб з короткозорістю середнього ступеня.

Одержані результати засвідчують про те, що опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом призводить до суттєво-го зменшення абсолютної та відносної кількості нейтрофілів, а також до зменшення абсолютної та відносної кількості моноцитів. При цьому суттєво зменшується відносна та абсолютна кількість природних кілерів. Також знижується на 11,18 % нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт. Незважаючи на це, неспецифічна резистентність організму осіб з короткозорістю середнього ступеня підвищується на 11,19 %, що засвідчує комплексну дію специфічних та неспецифічних факторів організму.

Враховуючи те, що поліхроматичне видиме та інфрачервоне світло найбільш позитивно впливає на клітинну ланку системного імунітету та неспецифічного антиінфекційного захисту організму осіб з набутою короткозорістю, ми вивчили вплив опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом на показники клітинної ланки системного імунітету практично здорових людей. Одержані результати засвідчують, що це опромінення у практично здорових людей призводить до зниження абсолютної та відносної кількості лейкоцитів на 1,5 %, абсолютної та відносної кількості лімфоцитів на 4,76% та 3,11% відповідно.

Зниження абсолютної та відносної кількості лімфоцитів пов'язане із зменшенням абсолютної та відносної кількості CD3⁺-лімфоцитів за рахунок зниження всіх регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом викликало зменшення імунорегуляторного індексу на 27,49 %.

Перераховане вище свідчить про недоцільність використання опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом у практично здорових людей, оскільки зміни є більш негативними (на клітинну ланку системного імунітету), ніж корисними.

У практично здорових осіб, що отримували опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом, зростають абсолютна кількість В-лімфоцитів, концентрації Ig M, Ig G, загальна концентрація Ig, разом з тим, концентрація Ig A знижується. Перераховані зміни не носять суттєвого характеру. З цієї точки зору можна використовувати опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом у практично здорових осіб без певних негативних наслідків для гуморальної ланки системного імунітету.

Поліхроматичне видиме та інфрачервоне світло у практично здорових людей викликає зростання відносної та абсолютної кількості нейтрофілів. Суттєво знижується абсолютна та відносна кількість моноцитів та природних кілерів, зростає значення нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнта.

Оскільки в основі неспецифічного антиінфекційного захисту лежить фагоцитарна функція нейтрофілів і моноцитів, то індекс неспецифічної резистентності у практично здорових людей після опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом зростає на 77,75%.

Таким чином, враховуючи те, що поліхроматичне видиме та інфрачервоне світло позитивно впливає на нейтрофіли та нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, що призводить до підвищення неспецифічної резистентності організму практично здорових людей, допускається його використання у цієї категорії людей, але в осіб старшого віку, в яких можливий розвиток проліферативного процесу, недоцільно використовувати цей засіб.

Опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом у осіб з набутою короткозорістю середнього ступеня та практично здорових осіб не викликало будь-яких змін в показниках латентних періодів сенсомоторних реакцій різної складності. Абсолютні значення показників максимальної швидкості переробки інформації з диференціювання позитивних та гальмівних сигналів у короткозорих осіб після опромінення зазнали позитивних змін.

Слід вказати, що імуностимуляція в осіб з набутою короткозорістю середнього ступеня мала корекційний характер і позитивно впливала як на показники імунної системи, так і на стан кіркової активності головного мозку.

Максимальні зміни імунних показників були виявлені в умовах активації клітинної ланки системного імунітету, менш виражені зміни спостерігали при використанні тимогену та регіональній імуностимуляції поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом на фоні короткозорості.

Імуностимуляція клітинної та гуморальної ланок системного імунітету та неспецифічного антиінфекційного захисту організму в осіб з ко-роткозорістю набутої форми середнього ступеня викликала однобічні позитивні зміни показників ВНД, які характеризують функціональний стан кори великих півкуль головного мозку. Відносно латентних періодів сенсомоторних реакцій різної складності при вживанні імуностимуляторів центральної дії (вілозен та тимоген), опроміненні поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом в осіб з набутою короткозорістю, то їх незначні зміни не виходять за межі статистично середніх величин, установлених іншими авторами [31, 36, 39]. Слід звернути увагу на ступінь змін в показниках ФРНП в залежності від виду імуностимулятора: вілозен, тимоген, поліхроматичне видиме та інфрачервоне світло. Максимальні зміни в показниках ФРНП у короткозорих осіб були виявлені при вживанні вілозену, мінімальні зміни ФРНП – при опроміненні поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом.

Скоріше за все, максимальні зміни в показниках стану ФРНП в умовах активації клітинної ланки імунної системи обумовлені збільшенням впливу цитотоксичних Т-супресорів та моноцитів за рахунок синтезу відповідних цитокінів, які, можливо, і впливають на стан нервової системи в цілому, в тому числі і на функціональні можливості кори великих півкуль головного мозку [28, 29, 30].

Мінімальні зміни в показниках ФРНП в умовах активації гуморальної ланки імунної системи обумовлені впливом антитіл на рецепторний апарат нейронів, але при цьому відомо, що жоден із класів антитіл не здатний впливати безпосередньо на головний мозок [28, 29, 33, 34, 35] завдяки гемоенцефалічному бар'єру, в той час як цитокіни здатні подолати зазначений бар'єр або синтезуватися місцевими компонентами системи імунітету [28, 32, 40]. З іншого

боку, зміни в показниках ЦНС, можливо, обумовлені подвійною активацією: перша активація – це імуностимуляція вілозеном, тимогеном, поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом; друга – це компенсаторна активація місцевого імунітету, який в нервовій системі представлений астроцитами.

Наше дослідження виявило загальну тенденцію в бік покращення стану показників ФРНП у короткозорих людей, які характеризують загальний стан кори великих півкуль в умовах активації складових ланок імунної системи організму.

Одним з важливіших результатів, які були отримані в роботі, слід вважати те, що активація складових ланок імунної системи у практично здорових людей та у людей, які страждали на набуту короткозорість (адаптація до інформаційно-функціонального навантаження зорового аналізатору), викликала зменшення часу обробки розумового навантаження, за допомогою якого визначали ФРНП і який служив індикатором оцінки кіркової активності великих півкуль головного мозку. Тобто імуностимуляція впливає на швидкість переробки інформації, яка здійснюється в умовах гострого дефіциту часу.

Важливим результатом дослідження було виявлення зв'язків між показниками максимальної швидкості переробки інформації та кількісними характеристиками ІКК в периферійній крові. Кореляційний аналіз також підтвердив наявність залежності між кількісними показниками моноцитів, Т-супресорів, Іg М та часовими характеристиками функціональної рухливості. Таким чином, аналіз отриманих експериментальних даних дає підставу думати, що показник функціональної рухливості отриманий в даних умовах, характеризує функціональний стан кори великих півкуль та зв'язаний з рівнем функціональної активності імунної системи.

Наведені дані власних досліджень свідчать про складний характер зв'язків між вищими відділами ЦНС та станом імунної системи людини. Тому дуже важливо розглянути питання впливу складових ланок імунної системи на рівень показників ФРНП з урахуванням активації клітинної, гуморальної та неспецифічної ланок імунітету.

Велика увага в нашій роботі приділена дослідженню стану показників функціональної рухливості, що характеризують загальний стан ЦНС в умовах дисфункції імунної системи, а саме вторинного імунодефіцитного стану клітинної ланки, який сформувався внаслідок адаптаційних реакцій до інформаційно-емоційного стресу в сучасному інформаційно-кібернетичному суспільстві. Дослідження стану вищої нервової діяльності в умовах активації складових імунної системи на фоні імунодефіцитного стану клітинної ланки системного імунітету, які впливають на будь-яку діяльність людини, складає особливу наукову проблему [22, 23, 26, 29, 32, 34, 40].

Результатами даного дослідження показано, що стан нейродинамічних функцій знаходиться в залежності від стану клітинного, гуморального та неспецифічного імунітету, тобто від його складових. Це підтверджується результатами нашого дослідження. Так, в умовах імунодефіцитного стану показники функціональної рухливості основних нервових процесів кращі, ніж в умовах норми, і мають позитивні зміни в умовах імуностимуляції (імунокорекції клітинного імунодефіциту), тобто покращуються.

Мінімальні зміни абсолютних показників швидкості виконання розумового навантаження спостерігались при активації неспецифічної ланки імунної системи у практично здорових осіб, а у короткозорих людей – при активації гуморальної ланки.

Слід звернути увагу також на ступінь кореляційних зв'язків між показниками швидкості виконання розумового навантаження та імунними показниками. Максимальні коефіцієнти кореляції виявлені у людей, які страждають на короткозорість, а також в умовах імуностимуляції на фоні короткозорості. Саме в таких умовах і були виявлені максимальні зміни кіркової активності головного мозку при вживанні вілозену, тимогену та опроміненні поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом.

Таким чином, з отриманих результатів можна зробити загальний висновок, що функціональний стан кори великих півкуль має функціональний зв'язок з показниками імунного статусу організму. Це дає вагому підставу вважати, що

ЦНС функціонально споріднена зі складовими імунної системи та, що функціональний стан імунної системи впливає на стан кіркової активності головного мозку. Тому для прогнозування будь-якої діяльності людини необхідно орієнтуватися не тільки на показники вищих відділів ЦНС, а й на функціональний стан клітинної, гуморальної та неспецифічної ланок імунної системи.

Спираючись на отримані нами дані у змінах стану показників нейродинамічних функцій в умовах різної функціональної активності ланок імунітету, можна сформувати наступні принципи: адекватність впливу на ЦНС імуностимуляції, детермінанти, а також зробити практичні рекомендації щодо їх реалізації.

Принцип адекватності впливу на організм людини визначає необхідність такої організації медико-профілактичної та соціальної діяльності, щоб враховувати готовність його систем до сприйняття інформаційного потоку. При цьому акценти будь-якої діяльності людини повинні співпадати з окремими елементами фізіологічних функцій організму та механізмами їх взаємодії і регуляції.

Принцип детермінованості створює необхідність враховувати в процесі суспільно-соціальної діяльності людини консервативні та лабільні компоненти нейродинамічних функцій та імунного статусу. Консервативні ознаки це такі, які обумовлені генетичною детермінантою і представлені показниками максимальної швидкості переробки інформації, які є індикатором ФРНП і які повинні бути головним об'єктом нашої уваги при розробці різноманітних програм розумового та фізичного розвитку людей.

Фактичний матеріал і теоретичні напрацювання та узагальнення дисертації дозволять стверджувати, що функціональний стан вищих відділів ЦНС має функціональний зв'язок із станом імунної системи і може змінюватися в межах фізіологічних показників. Активна зміна функціонального стану ланок імунної системи призводить до покращення функціональних характеристик діяльності кори великих півкуль, на що вказували позитивні зміни в показниках рухливості

основних нервових процесів, тобто сприйнятті, обробці та передачі інформації в системі регуляції діяльності організму та забезпеченні працездатності, стабільності внутрішнього середовища.

В основі функціональних взаємодій лежить теорія біохімічних універсальностей та спільності рецепторного апарату нервової та імунної систем. Вказані системи є джерелом біологічно активних речовин, що впливають на діяльність організму та його систем. Всі ці положення відображені в роботах Г.І. Чіпенса та О.А. Корневої [29, 33, 34].

Наші дослідження також доводять зв'язок стану імунної системи з діяльністю вищих відділів ЦНС на прикладі здатності переробки розумової інформації з диференціювання позитивних та гальмівних подразників. Значні коливання рівня життєдіяльної активності людини (спокій, напружена діяльність або сон) є однією з важливих проблем патофізіології. У той же час, ця проблема є міждисциплінарною.

У наших дослідженнях встановлено, що функціональний стан нервової системи, який характеризується змінами показників ФРНП в умовах імуностимуляції або імунокорекції, позитивно змінюється. Враховуючи, що імунні реакції є частиною вегетативних функцій організму, між нервовою та імунною системою є багато спільного в функціонуванні. Також встановлено, що ці системи мають спільні ліганди, які синтезуються як в ІКК, так і у нейронах. Наявність спільних лігандів та спільного рецепторного апарату вказує на генетичну спорідненість системи. Нами виявлений функціональний зв'язок між станом клітинної, гуморальної та неспецифічної ланок імунної системи та кірковою активністю головного мозку, що підтверджується наявністю високого кореляційно-го зв'язку, тобто чим кращі показники імунного статусу організму, тим кращі показники стану вищих відділів нервової системи. Можна вважати, що імуностимуляція клітинної, гуморальної або неспецифічної ланок імунної системи позитивно впливає не лише на вищі відділи ЦНС, але й на функціональний стан як в умовах оперативного спокою, так і в умовах динамічної різноспрямованості.

Таким чином, результати наших досліджень можуть поєднати в єдине ціле комплексний підхід, психофізіологічні та нейрохімічні процеси у визначенні функціонального стану ЦНС. Слід підкреслити системний підхід у наших дослідженнях, завдяки якому ми отримали достатньо вагомі результати про вплив ІКК на кіркову активність головного мозку.

Заключення. Нами отримані нові дані про особливості стану вищих відділів ЦНС в умовах імуностимуляції клітинної, гуморальної ланки системного імунітету та неспецифічного антиінфекційного захисту організму, як у осіб з набутою короткозорістю середнього ступеня так і в практично здорових людей, що мешкають в промисловому регіоні.

Встановлена закономірність, що прийом імуностимуляторів цент-ральної дії (вілозен і тимоген) та опромінення поліхроматичним видимим та інфрачервоним світлом в осіб з набутою короткозорістю від -3 діоптрій, як і в практично здорових людей, супроводжується покращенням стану вищих відділів ЦНС.

Показано, що максимальні зміни в функціональному стані вищих відділів ЦНС і в показниках імунного статусу були наявні в умовах імуностимуляції клітинної ланки системного імунітету.

Висувається положення, що функціональна рухливість основних нервових процесів є загальною характеристикою функціонального стану організму, яка обумовлена динамікою імунних показників або рівнем імунореактивності організму.

Робиться припущення про поліфункціональність та універсальність взаємного впливу вищої нервової та імунної систем одна на одну, а також вплив різного рівня імунореактивності ланок системного імунітету та неспецифічного антиінфекційного захисту організму на функціональний стан кори головного мозку.

Результати дослідження розширюють уявлення про взаємозв'язок нервової та імунної систем у людей з короткозорістю, вказують на функціональну спорідненість зазначених систем.

Порівняння показників імунного статусу на фоні імунокорекції вторинного імунодефіциту зі станом вищих відділів ЦНС можуть знайти застосування при розв'язанні ряду практичних питань у науковій організації праці, оптимізації навчання та подолання наслідків інформаційного навантаження, яке викликає патологічні зміни в зоровому аналізаторі та в імунній системі.

Знання про стан та зміни ВНД в умовах імунореабілітації в осіб з набутою короткозорістю середнього ступеня можуть принести користь у розв'язанні питань, щодо встановлення впливу на кору великих півкуль головного мозку різних імуностимулюючих факторів середовища. В цих випадках коливання показників функціональної рухливості основних нервових процесів можуть бути використані як чутливі індикатори оцінки функціонального стану організму.

1.4 Особливості впливу фізичних навантажень на основні показники організму студентів спеціальної медичної групи різних типів статури

Студентська молодь є найбільш соціально-активною та мобільною групою, яка значною мірою визначає стратегію і майбутнє держави. Вплив інноваційних освітніх навантажень з високим рівнем психоемоційного та інтелектуального напруження, інтенсифікація навчального процесу, підвищення вимог до обсягу і якості знань, а також порушення рухового режиму негативно впливають на функціональні можливості організму студентів. Це призводить до зниження адаптаційних резервів, виникненню ситуації неузгодженості механізмів регуляції вегетативних функцій, які проявляються у вигляді погіршення працездатності, підвищеної стомлюваності студентів [46, 47].

Нераціональна навчальна діяльність може чинити негативний вплив на нервові та ендокринні механізми регуляції фізіологічних функцій в організмі [41, 45, 46, 49] і, зокрема, статичні м'язові навантаження, які переважають в повсякденному житті навчаючихся. Своєрідність гемодинамічних зрушень, що відбуваються в організмі при локальному навчальному статичному навантаженні [52, 53], виражена активація симпатoadреналової системи і швидко наступаюче стомлення дозволяють розглядати її як стресовий фактор, що підвищує ризик розвитку вегетативних порушень і серцево-судинної патології [50, 51, 52].

За час навчання у вузі здоров'я студентів має тенденцію до погіршення [43, 44]. Так, до другого курсу захворюваність збільшується на 25 %, а до четвертого – на 45 %. Щорічно збільшується число студентів, які за станом здоров'я належать до спеціальної медичної групи (СМГ). У деяких вузах їх кількість досягає 60 % від загального числа, що навчаються [48].

Проблема оптимізації психофізичного стану засобами фізичного виховання не має однозначного рішення. Відсутність універсального рухового режиму, який веде до всебічної оптимізації педагогічного процесу, глибокі відмінності, обумовлені віковими, функціональними і типологічними особливостями особистості студентів припускають науковий пошук розв'язання

даної проблеми.

Необхідність створення оптимального взаємозв'язку процесу фізичного виховання з динамікою фізичного розвитку, встановлення більш чіткого лікарсько-педагогічного контролю за відновленням здоров'я студентської молоді, поставило нас перед необхідністю пошуку нового підходу в організації та проведенні занять з фізичної культури в СМГ. Весь період занять фізичною культурою був розподілений на три органічно взаємопов'язані етапи реабілітації: перший курс відповідає першому етапу, другий курс – другому етапу, третій курс – третьому етапу реабілітації. В залежності від етапу, нами визначалися основна мета та завдання, розроблялася практична програма, встановлювалися контрольні нормативи, тести й залікові вимоги.

Головною метою розробленої програми фізичного виховання стала оптимізація функціонування основних систем життєдіяльності ослабленого організму, необхідний для успішного засвоєння навчальної програми.

Відзначається багатьма авторами взаємозв'язок “статура-працездатність” та взаємозв'язок “тип статури – захворювання”, спираються на діалектичну закономірність про взаємозумовленість форми і змісту, структури і функції, висувають необхідність проаналізувати питання конституціональної схильності представників окремих соматотипів до різних навантажень. З метою розробки оптимального рухового режиму і уточнення дозування фізичних вправ нам бачиться необхідним визначити толерантність до фізичного навантаження, вивчити реакції нервово-м'язового апарату, кардіо-респіраторної системи, ЦНС на навантаження і уточнити, з чим пов'язано можливе обмеження рухової активності.

Програма оцінки ефективності різних рухових режимів включала вивчення фізичної підготовленості, м'язової працездатності, функціонального стану серцево-судинної, центральної нервової системи та захворюваності студентів.

Результати дослідження дозволили виявити ефективність впливу експериментальних рухових режимів на фізичний стан студентів СМГ, які мають

різні типи статури. Для цього на другому етапі реабілітації були розроблені та застосовані три режими рухової активності для студентів СМГ, спрямовані на: 1) переважно розвиток витривалості (В); 2) переважно розвиток швидкісно-силових якостей (СС); 3) рівномірно-пропорційний розвиток фізичних якостей (Р).

При впливі на організм студентів експериментальних даних рухових режимів використовувалося різне співвідношення обсягів фізичних навантажень, представлене в табл. 1.

Таблицю 1

Співвідношення обсягів фізичних навантажень різної спрямованості (%)

№	Якісна спрямованість навантаження	Групи студентів різних соматотипів		
		швидкісно-силова	витривалість	рівномірно-пропорційна
1	Витривалість	20	60	20
2	Швидкісно-силові	60	20	20
3	Ловкість, швидкість, гнучкість	20	20	60

Аналіз досліджень вчених [42] дозволяє стверджувати, що застосування будь-якого експериментального рухового режиму веде до істотного збільшення одних показників і при цьому мало сприяє розвитку інших.

Ґрунтуючись на літературних даних, найменш ефективним для юнаків 17 років є режим, спрямований на рівномірно-пропорційний розвиток рухових якостей. Основною з причин цього є те, що при різноманітності застосовуваних навантажень обсяг, спрямований на розвиток тієї чи іншої фізичної якості, виявляється нижче порога сталого адаптаційного зсуву [52]. Даних, що показують ефективність впливу навантажень різної спрямованості на організм юнаків СМГ 18–20 років у доступній літературі нами не знайдено. В таблицях 2–5 представлені результати дослідження, що відображають вплив різних режимів рухової активності на розвиток фізичних якостей. Аналіз отриманих результатів проводився за підсумками третього етапу реабілітації, в якому брали участь 19–20-річні юнаки.

Сприятливий вплив різних режимів обумовлено поліпшенням фізичного

розвитку, підвищенням неспецифічної стійкості організму і його захисних сил, вдосконаленням нейроендокринної регуляції, посиленням функціональних здібностей енергозабезпечуючих систем організму та економізації їх функціонування, розвитком життєво важливих умінь і фізичних якостей. Річні зміни (зрушення) по кожному показнику виражалися у відсотках по відношенню до рівня відповідного показника на початку курсу навчання. Відносна ефективність кожного з трьох експериментальних режимів рухової активності була виражена у вигляді рангу, який присвоюється кожному з оцінюваних режимів тренування: I ранг – при найбільшому рівні позитивних змін; II ранг – при середньому рівні; III ранг – при найменшому значенні приросту позитивних змін в умовах впливу експериментального рухового режиму.

У процесі експерименту спостерігалось високе значення рухових режимів, спрямованих на розвиток провідних фізичних якостей. Так, у представників м'язового типу переважає розвиток швидко-силових якостей, як правило, займає перше місце; режим на розвиток витривалості впливу на кожне з рухових якостей займає частіше всього останнє, третє рангове місце. Рівномірно-пропорційний режим займає середню позицію.

Поряд з цим, вплив на провідну фізичну якість у розглянутому віковому діапазоні не завжди є ефективним. Це стосується студентів астено-торакального ТС, коли переважає вплив на витривалість, яка є провідною для даного типу статури [52], що призвело до мінімальних значень рангових місць (15 місць). Подібна реакція організму студентів СМГ на пропоновані навантаження розглядається нами як вияв вікових особливостей і, можливо, як результат самостійних занять.

Дані, представлені в таблицях 2–5, дозволяють припустити, що в експериментальних групах студентів 19–20 років руховий режим, спрямований на розвиток швидко-силових можливостей є найбільш доцільним для представників не тільки м'язового, дигестивного але і для юнаків астено-торакального типів статури. Це пояснюється значними покращеннями якостей, які розглядаються. Руховий режим, що спрямований на розвиток витривалості,

займає значно більш низьке сумарне рангове місце у юнаків всіх типів статури; режим рівномірно-пропорційного впливу за сумою місць займає проміжне положення.

Таблиця 2

Динаміка приросту фізичних якостей в експериментальній групі студентів 19-20 років астено-торакального типу статури

№	Фізичні якості	Напрямок впливу					
		витривалість		швидкісно-силові		рівномірно-пропорційні	
		зміни в %	ранг	зміни в %	ранг	зміни в %	ранг
1	Витривалість	7,4*	1	2,9	3	6,8	2
2	Швидк.- силові	2,1	3	7,9*	1	5,3	2
3	Сила	3,2	3	8,3*	1	5,4	2
4	Координація	2,6	3	8,2*	1	6,2	2
5	Швидкість	5,7	2	7,9*	1	3,4	3
6	Сума рангових місць		15		9		12

Примітка. * - статистично достовірні різниці при $P < 0,05$

Таблиця 3

Динаміка приросту фізичних якостей в експериментальній групі студентів 19-20 років м'язового типу статури

№	Фізичні якості	Напрямок впливу					
		витривалість		швидкісно-силове		рівномірно-пропорційне	
		зміни в %	ранг	зміни в %	ранг	зміни в %	ранг
1	Витривалість	3,1	3	4,0	2	5,9	1
2	Швидк.- силові	4,7	2	7,1*	1	3,9	3
3	Сила	3,2	3	5,6	1	4,3	2
4	Координація	2,1	3	3,4	2	4,2	1
5	Швидкість	3,0	3	5,6	1	3,6	2
6	Сума рангових місць		14		7		9

Примітка. * - статистичні достовірні різниці при $P < 0,05$

Таблиця 4

Динаміка приросту фізичних якостей в експериментальній групі студентів СМГ 19-20 років дигестивного типу статури

№	Фізичні якості	Напряв впливу					
		витривалість		швидкісно-силове		рівномірно-пропорційне	
		зміни в %	ранг	зміни в %	ранг	зміни в %	ранг
1	Витривалість	5,4	2	3,8	3	7,6*	1
2	Швид.- силові	3,7	2	7,1*	1	2,9	3
3	Сила	5,8	2	9,3*	1	3,2	3
4	Координація	3,1	3	6,1	1	4,3	2
5	Швидкість	2,0	3	3,6	2	4,2	1
6	Сума рангових місць		12		8		10

Примітка. * - статистичні достовірні різниці при $P < 0,05$

При вивченні динаміки розвитку фізичних якостей у контрольній групі (табл. 5) виявлено, що м'язові навантаження, які розвивають фізичні якості, спрямовані на рівномірно-пропорційний розвиток (у рамках традиційного заняття) не дають істотного приросту результатів. Дослідження впливу різних рухових режимів на м'язову працездатність здійснювалося з використанням двох видів тестування: визначення фізичної працездатності за тестом PWC_{150} і оцінки реакції організму на фізичне навантаження методом інтенсивності накопичення пульсового боргу (ІНПБ). Результати функціональної проби PWC_{150} , згідно з літературними даними [52], характеризують загальну фізичну працездатність, засновану на аеробній продуктивності організму і відображають здатність організму виконувати навантаження аеробної потужності.

Таблиця 5

Динаміка приросту фізичних якостей у контрольній групі студентів 19-20 років

№	Фізичні	Напрямок впливу					
		витривалість		швидкісно-силове		рівномірно-пропорційне	
		зміни в %	ранг	зміни в %	ранг	зміни в %	Ранг
1	Витривалість	7,6	1	3,8	3	5,4	2
2	Швид.- силові	3,7	2	7,1*	1	2,9	3
3	Сила	5,8	2	9,3*	1	3,2	3
4	Координація	6,1	1	4,3	2	3,4	3
5	Швидкість	4,2	1	3,6	2	2,1	3
6	Сума рангових місць		7		9		14

Примітка. * - статистичні достовірні різниці при $P < 0,05$

Враховуючи контингент займаючихся, нами був використаний тест PWC_{150} . Метод ІНПБ у нашому випадку використовувався при виконанні навантажень, при яких пульс не перевищує 150 ударів у хвилину. Результати дослідження впливу різних режимів рухової активності на загальну фізичну працездатність представлені в таблиці 6 – 9. Як видно з таблиць, різні рухові режими мають неоднаковий вплив на аеробну продуктивність організму. Виявлено певні особливості цього впливу в залежності від типу статури.

Для розвитку фізичної працездатності у студентів м'язового і дигестивного ТС, найбільший вплив має руховий режим, спрямований на розвиток швидкісно-силових якостей; на другому місці знаходиться режим, який розвиває переважно аеробну витривалість; режим, спрямований на рівномірно-пропорційний розвиток фізичних якостей сприяє розвитку фізичної працездатності найменшого ступеня.

Таблиця 6

Динаміка показників фізичної працездатності студентів 19-20 років експериментальної групи астено-торакального типу статури

№	Показники фізичної	Напрямок впливу					
		витривалість		швидкісно-силове		рівномірно-пропорційне	
		зміни, %	ранг	зміни, %	ранг	зміни., %	ранг
1	PWC ₁₅₀ (аба), кгм/хв.	7,8*	1	6,4	2	3,7	3
2	PWC ₁₅₀ (отн.), кгм/хв./кг	4,2	1	3,7	2	1,8	3
3	ІНПБ у зоні великої міцності, ум.од.	-11,0	2	-14,2	1	-5,7	3
4	Кількість достовірних різниць	1		0		0	
5	Сума рангових місць	0	4		5		9
6	Загальна кількість достовірних різниць	4		2		0	

Примітка. * - статистичні достовірні різниці при P <0,05

Таблиця 7

Динаміка показників фізичної працездатності студентів 19-20 років експериментальної групи м'язового типу статури

№	Показники фізичної працездатності	Напрямок впливу					
		витривалість		швидкісно-силове		рівномірно-пропорц.	
		зміни, %	ранг	зміни, %	ранг	зміни, %	ранг
1	PWC ₁₅₀ (аба), кгм/хв.	8,6	2	11,1 *	1	3,7	3
2	PWC ₁₅₀ (отн.), кгм/хв./кг	5,3	2	6,4	1	3,0	3
3	ІНПБ у зоні великої міцності, сл.од.	-4,8	2	-9,4 *	1	-3,0	3
4	Кількість достовірних різниць	0		2		0	
5	Сума рангових місць		6		3		9
6	Загальна кількість достовірних різниць	1		5		0	

Примітка. * - статистичні достовірні різниці при P <0,05

У юнаків астено-торакального ТС на аеробну продуктивність організму найбільш позитивний вплив надає руховий режим, спрямований на переважний розвиток витривалості, найменший вплив – режим рівномірно-пропорційного розвитку рухових якостей.

Таблиця 8

Динаміка показників фізичної працездатності студентів 19-20 років експериментальної групи дигестивного типу статури

№	Показники фізичної працездатності	Напрямок впливу					
		витривалість		швидкісно-силове		рівномірно-пропорц.	
		зміни, %	ранг	зміни, %	ранг	зміни, %	ранг
1	PWC150 (абс), кгм/хв.	8,3	1	6,3	2	3,8	3
2	PWC150 (отн.), кгм/хв./кг	3,7	2	5,1	1	1,8	3
3	ІНПБ у зоні великої міцності, ум.од.	-6,4	2	-7,9 *	1	-5,3	3
4	Кількість достовірних різниць	0		1		0	
5	Сума рангових місць		5		4		9
6	Загальна кількість достовірних різниць	1		3		0	

Примітка. * - статистичні достовірні різниці при $P < 0,05$

Для розвитку фізичної працездатності у студентів м'язового і дигестивного ТС, найбільший вплив має руховий режим, спрямований на розвиток швидкісно-силових якостей; на другому місці знаходиться режим, який розвиває переважно аеробну витривалість; режим, спрямований на рівномірно-пропорційний розвиток фізичних якостей сприяє розвитку фізичної працездатності в найменшій мірі. У контрольній групі, що займається за традиційною програмою зміни показників фізичної працездатності незначні.

Таблиця 9

Динаміка показників фізичної працездатності студентів СМГ 19-20 років контрольної групи

№	Показники фізичної працездатності	Зміни, %
1	PWC150(абс), кгм/хв.	3,5
2	PWC150 (отн.), кгм/хв/кг	1,6
3	ІНПБ у зоні великої міцності, ум.од.	-5,0
4	Кількість достовірних різниць	0

Примітка. * - статистичні достовірні різниці при $P < 0,05$

Таким чином, наші дослідження показали, що для представників кожного типу статури різні рухові режими по-різному впливають на вдосконалення рухових якостей, а також існують певні особливості, пов'язані зі специфікою впливу дозованого м'язового навантаження на провідні або відстаючі рухові якості та

показники фізичної працездатності.

Наприкінці третього етапу реабілітації було відзначено зближення типів статури за рядом показників: стирання чіткої межі між юнаками дигестивного та м'язового типу – за рахунок зниження жирового компонента та розвитку більшості провідних фізичних якостей у студентів-юнаків дигестивного ТС; між торакальним і астеноїдним – за рахунок збільшення кількості й якості м'язової маси у юнаків астеноїдного ТС.

Результати, отримані нами в ході дослідження співпадають з літературними даними фахівців, що займаються проблемами фізичної підготовки студентської молоді [52].

Для оцінки станів психоемоційного напруження одним з інформативних методів є аналіз психофізіологічних характеристик координаторної функції нервово-м'язової регуляції організму. При цьому показники фізіологічного тремору є одними з найбільш чутливих до функціональних змін стану активізації функцій нервової системи і, насамперед, системи рефлексорної координації рухів. Нервово-м'язовий механізм регуляції фізіологічного тремору обумовлює його лабільність до різних фізіологічних і патологічних впливів, тому характер і величина цього показника відображають інтенсивність механізмів ЦНС в нормі й патології.

Дослідження динаміки зазначених психофізіологічних характеристик у студентів СМГ дозволив звернути увагу на особливу значущість тестування функціонального рівня систем сенсомоторної активності, мікрокоординації, функціональної рухливості зорового аналізатора для диференційованої характеристики станів психоемоційного напруження і вироблення діагностичних критеріїв для оцінки “лімітів” систем психофізіологічної адаптації. У нашому дослідженні зміни проявлялися у зниженні частотного компонента, особливо тісно пов'язаного (ще більше, ніж величини латентних періодів сенсомоторних реакцій) з механізмами емоційної реактивності обстежуваного. Значимість показника особливо зростає у зв'язку з тим, що динаміка характеристик лабільності зорового аналізатора може служити непрямим критерієм інертності психічних процесів і

пов'язана прямо пропорційною залежністю з силою нервової системи.

Проведене дослідження свідчить про можливість ефективного використання даних психофізіологічного обстеження з метою об'єктивного контролю психоемоційного стану студентів СМГ і впливу на організм диференційованого оздоровчого фізичного навантаження.

З таблиці 10 видно, що студенти різних соматотипів мають різні показники тремору як лівої, так і правої руки, а також зміни даного показника в кінці третього періоду реабілітації порівняно з вихідним рівнем.

Найбільш помітні зміни тремору (зменшення частотного компонента) у представників астено-торакального типу статури: права рука 12,5 %, ліва рука 11 % ($P < 0,05$). Найменше відбулися зміни аналізованого показника у представників м'язового ТС: 4,2 % (ліва рука). Незначне покращення (зниження тремору) в даному випадку можна пояснити порівняно низькою його значенням на початок третього етапу реабілітації і відповідно більш стійким психоемоційним станом. Подібну позитивну зміну ми пов'язуємо з процесом адаптації до навчального навантаження студентів експериментальної групи. У контрольній групі тремор змінився (зменшився) незначно ($P > 0,05$).

Таблиця 10

Зміна показників тремомерії студентів СМГ 19–20 років на третьому етапі реабілітації (кількість коливань за 30 с)

Групи	Права рука			Ліва рука		
	початок етапу	закінчення етапу	зміна, %	початок етапу	закінчення етапу	зміна, %
А-ТТТ	32±2	28±2	12,5*	36±5	32±4	11
МТТ	22±3	20±2	9	24±3	23±3	4,2
ДТТ	25±4	23±3	8	30±4	28±5	6,7
Контрольна	32±5	30±4	6,3	35±6	34±6	2,9

Примітка. * - статистичні достовірні різниці при $P < 0,05$

Час реакції на зоровий подразник також змінювався (табл.11). У результаті проведеного дослідження нами встановлено, що на початку третього етапу реабілітації час реакції на зоровий подразник значно більший, ніж в кінці цього періоду, після цілеспрямованого застосування занять оздоровчої спрямованості.

Таблиця 11

Оцінка часу реакції на зоровий подразник студентів 19–20 років на третьому етапі реабілітації

Група	Хв. час реакції, сек.		Макс, час реакції, сек.		Час обробки інформації, сек.	
	початок етапу	закінч. етапу	початок етапу	закінч. етапу	початок етапу	закінч. етапу
А-ТТТ	0,4 ±0,03	0,308±0,03	0,77±0,05	0,7 ±0,04	0,204 ±0,07	0,2 ±0,06
МТТ	0,354 ±0,04	0,3 ±0,05	0,68±0,04	0,61±0,03	0,2 ±0,08	0,19 ±0,05
ДТТ	0,33 ±0,05	0,31 ±0,04	0,71 ±0,06	0,65 ±0,07	0,141 ±0,07	0,14±0,05
Контрольна група	0,354 ±0,04	0,35 ±0,05	0,65 ±0,05	0,67 ±0,04	0,205 ±0,06	0,21 ±0,06

Це зазначено у обстежуваних студентів СМГ всіх типів статури. Так само нами відзначено поліпшення часу обробки інформації. У студентів контрольної групи прихований період моторної реакції трохи вище, а час обробки інформації більше ніж у студентів експериментальних груп.

Результати дослідження динаміки пропуску занять з причини тимчасової непрацездатності студентів з різними ТС на підставі довідок студентської поліклініки представлені в таблиці 12. Порівнюючи кількість випадків пропуску занять у різних групах, можна констатувати, що захворюваність значно знизилася ($P < 0,05$) у всіх експериментальних групах, які займаються за запропонованою схемою. Поліпшення аналізованого показника помітно на всіх етапах реабілітації, але найбільш суттєві зміни відзначені на третьому етапі ($P < 0,05$). У контрольній групі даний показник фактично не змінився ($P > 0,05$).

Таблиця 12

Динаміка пропуску занять по хворобі в групах студентів СМГ на різних етапах реабілітації (кількість випадків)

Група	1 етап реабіл.	2 етап реабіл.	3 етап реабіл.	Зміна 1–3 етап, %
АТ ТТ	50	45	32	36*
МТТ	15	14	10	33,3*
Д ТТ	35	38	22	37,1*
Контрольна	75	78	74	1,3

Примітка. * - статистичні значні різниці в порівнянні з вихідними даними при $P < 0,05$.

Оцінюючи ефективність роботи імунної системи (ІС) студентів СМГ з урахуванням приналежності до певного типу статури, можна відзначити наступне: поліпшення стану імунної системи спостерігається на всіх етапах реабілітації. Суб'єктивна оцінка роботи ІС у студентів СМГ експериментальних груп суттєво покращилася (табл. 13). Якщо на першому етапі гарний стан виявився у 10,2 % юнаків астено-торакального ТС, у 15,6 % юнаків м'язового ТС і у 12 % юнаків дигестивного ТС, то наприкінці третього етапу реабілітації гарний стан ІС склало відповідно 18,9 %, 21,4 %, 21 % студентів СМГ. У контрольній групі, що займалася за загальноприйнятою програмою, кількість студентів, які мають гарний стан ІС в процентному відношенні, дещо знизилася.

Таблиця 13

Ефективність стану імунної системи студентів на різних етапах реабілітації (за даними індивідуального опитувальника)

Етап реабілітації	Стан імунної системи	Експериментальна група			Контр. група
		А-Т ТТ, %	МТТ, %	ДТТ, %	
1	Гарний стан	10,2	15,6	12	13,3
	Ослаблений стан	35,7	42,8	47,5	35,3
	Межовий стан	44,3	38	35,1	42,7
	Поганий стан	9,8	3,6	5,4	8,7
2	Гарний стан	15,1	18,3	13,2	10,8
	Ослаблений стан	36,2	43,2	48,6	37,9
	Межовий стан	40,2	35,4	34	43,4
	Поганий стан	8,5	3,1	4,2	7,9
3	Гарний стан	18,9	21,4	21	9,8
	Ослаблений стан	36,4	46	47,9	35,8
	Межовий стан	38,4	30,5	28,1	45,7
	Поганий стан	6,3	2,1	3	8,7

Для фізіолого-педагогічного дослідження важливо провести більш диференційовану оцінку фізичного стану з урахуванням ступеня виразності нервово-психічної напруги (НПН). Це значною мірою підвищує інтерес студентів до комплексної оцінки показників свого здоров'я, що відзначається в особистих щоденниках самоконтролю, який в кінцевому підсумку сприяє

вдосконаленню навчального процесу. В результаті дослідження НПН нами було виявлено (табл. 14), що у студентів астено-торакального і м'язового ТС на третьому етапі реабілітації ступінь вираженості НПН значно нижче, ніж на другому та першому етапах ($P < 0,05$). У студентів дигестивного ТС нервово-психічне напруження також знизилося на третьому етапі реабілітації, але відмінності статистично не достовірні ($P > 0,05$).

Таблиця 14

Ступінь вираженості нервово-психічного напруження студентів на різних етапах реабілітації

Група	Етап реабілітації			Зміна 1-3 етап, %
	1	2	3	
А-ТТТ	71,1 ± 7,23	57,2 ± 6,6	49,5 ± 5,7	30,4*
МТТ	68,5 ± 5,3	47,6 ± 4,8	39,6 ± 3,9	42,2*
ДТТ	69,6 ± 6,9	59,4 ± 7,7	54,6 ± 4,8	21,5
Контрольна група	70,6 ± 7,7	71,8 ± 6,9	65,6 ± 6,5	7Д

Примітка. * - статистичні достовірні різниці при $P < 0,05$

У контрольній групі показник НПН істотно вище протягом усіх років занять фізичною культурою за загальноприйнятою методикою у порівнянні з експериментальними групами. На третьому етапі реабілітації, в результаті систематичних занять за розробленою нами методикою фізичної підготовки поліпшилося здоров'я і знизилася кількість звернення за лікарською допомогою студентів експериментальної групи (табл. 15). Так, якщо на першому курсі (відповідно перший етап реабілітації) кожен студент звертався за лікарською допомогою в середньому 3,8 разів, то на третьому курсі (третій етап реабілітації) кількість скарг стала значно менше. Протягом проведення основного експерименту нами відзначений фактор поліпшення фізичного розвитку та здоров'я студентів-юнаків. Він проявляється у вдосконаленні різних функцій і систем організму студентів, підвищення їх фізичної підготовленості та працездатності.

Таблиця 15

Динаміка звернення студентів за медичинською допомогою на першому і третьому етапах реабілітації (кількість разів)

Причина звернення	АТТ		ТТТ		МТТ		ДТТ	
	Етап реабіл.		Етап реабіл.		Етап реабіл.		Етап реабіл.	
	перший	третій	перший	третій	перший	третій	перший	третій
Основне захворювання	40	32	39	23	34	21	40	24
Головний біль	49	12	51	32	25	11	34	21
Загальна слабкість	65	22	54	18	43	12	64	32
Біль у серці	-	1	12	6	5	2	18	9
Застудні захворювання	56	23	39	21	23	15	43	22
Всього	210	90	195	100	130	61	199	108

Протягом трьох років, на підставі медичного висновку про стан здоров'я із спеціальної медичної групи 38 студентів були переведені в підготовчу та основну групи, тобто в категорію практично здорових людей (табл. 16). Це склало 31,7 % всіх студентів. Якщо даний показник порівнювати з контрольною групою, то кількість студентів, переведених до основної та підготовчої групи, виявилось в 2 рази менше, що склало 15 %. Найбільший відсоток студентів СМГ, які стали практично здоровими, відзначений на третьому етапі реабілітації: 23 людини або 19,2 %.

Важливе значення для успішної адаптації до навчальних навантажень на початку семестру набуває індивідуалізація фізичних навантажень з урахуванням специфіки захворювання, особливостей патогенезу.

Тому навчально-виховний процес в експериментальних групах ґрунтувався на індивідуально-орієнтованому підході та передбачає контроль і оцінку рухового режиму згідно з індивідуальними можливостями організму

Таблиця 16

Зміна кількості студентів у експериментальній та контрольній групах на різних етапах реабілітації

Етап реабілітації	Переведено до основної та підготовчої групи			
	з контрольної, чол.	%	з експерної, чол.	%
1	4	4	5	4,2
2	6	6	10	8,3
3	5	5	23	19,2
Всього	15	15	38	31,7

кожного конкретного студента. Оцінку адаптації організму студентів до СМГ фізичним навантаженням можна представити як суму розглянутих вище характеристик, які відображають рівень здоро'я. Всі отримані показники за сумою рангових місць були переведені у бали і знайшли вираз в ранговій оцінці адаптації (табл. 17).

Таблиця 17

Оцінка адаптації організму студентів СМГ до фізичних навантажень у кінці третього етапу реабілітації

Група	Імунітет	Захворю- ваємість	Тремо- метрія	Реакція на зоровий подразник	Нервово- психічне напруження	Сума рангових місць
АТТТ	3	2	1	1	2	9
МТТ	1	3	2	2	1	9
ДТТ	2	1	3	3	3	12
Контрольна	4	4	4	4	4	20

Аналіз даної таблиці дозволив нам стверджувати, що:

1) адаптація до навчального процесу з фізичної культури має свої закономірності; 2) з першого по третій етап реабілітації у студентів СМГ ознаки адаптації виявляються неоднозначно. Найбільш помітно вони виражені у представників м'язового і астено-торакального ТС (сума рангових місць 9), потім – дигестивного ТС (сума рангових місць 12); найменш адаптованими виявилися представники контрольної групи (сума рангових місць 20); 3) контроль індивідуальної адаптації студентів до навчальних навантажень допомагає викладачам коригувати оздоровчий процес з фізичної культури у вузі.

Виконані дослідження наочно демонструють, що один і той же руховий режим може мати істотно різну оздоровчу ефективність в залежності від типу статури студентів-юнаків. Це об'єктивно показує, що для кожного конкретного студента СМГ з його особливостями статури і структури моторики не всі варіанти фізичного тренування однаково корисні. Отримані результати підтверджують необхідність диференційованого підходу до організації оздоровчого рухового режиму, створення певної, фізіологічно доцільної програми фізичної підготовки, при якій будуть враховуватися індивідуально-типологічні особливості займаються.

Зміст курсу фізичного виховання регламентуються державною навчальною програмою для вищих навчальних закладів “Фізичне виховання”. Розробка принципової схеми фізичної підготовки студентів СМГ ґрунтувалася на загальних теоретичних положеннях вітчизняної теорії та методики фізичної культури, фізіології м'язової діяльності та на даних, отриманих в ході наукового дослідження.

Метою пропонованої програми є удосконалення процесу з фізичного виховання і сучасна організація навчальних занять студентів СМГ, досягнення найбільшого оздоровчого ефекту з урахуванням ТС, відхилень у стані здоров'я займаючихся. Фізіологія пристосувальних змін систем організму при заняттях різними за структурою вправами вимагає прояву компенсаторних реакцій, які дозволяють виявляти резервні можливості юнаків різних ТС в процесі занять з фізичної культури.

Розроблена програма складається з трьох основних розділів: першого етапу, другого етапу, третього етапу і певного алгоритму – системи дій за розробленими правилами, які після послідовного їх виконання призводять до розв'язання поставлених завдань. Перший розділ включає в себе постановку мети на кожному етапі. Так, на першому етапі необхідно забезпечити оптимальну адаптацію до нових умов навчальної діяльності.

Основна спрямованість першого етапу – фізіологічна. Пропонується використовувати індивідуальну форму організації занять (з урахуванням

морфофункціональних особливостей) із застосуванням загальнооздоровчих режимів фізичної підготовки. Застосовуються методи суворо регламентованої праці засобами лікувальної фізичної культури до 50 %, оздоровчі, загально-розвиваючі вправи, вправи для вдосконалення функціонування вестибулярного апарату в полегшених вихідних положеннях (сидячи, стоячи, у опори), вправи типу “маятник”, з обмеженням слухового, зорового аналізаторів у русі, зміною напрямку рухів (правим, лівим боком, спиною). Моторна щільність занять не перевищує 40 %, ЧСС – не вище 110–130 уд/хв.

Метою другого етапу є розширення діапазону функціональних можливостей основних фізіологічних систем організму, отримання необхідних теоретичних знань про фізичну культуру. Ставляться такі завдання: 1) збільшити діапазон застосовуваних фізичних навантажень і поліпшити адаптації до них з боку основних вегетативних систем організму; 2) удосконалювати загальнофізичну, технічну підготовленість, підвищити функціональний стан організму; 3) вдосконалювати методи контролю і самоконтролю за фізичним станом та наявністю відхилень у стані здоров'я студентів; 4) підвищити рівень теоретичних знань, практичних умінь і навичок з оволодіння засобами і методами самостійних занять фізичними вправами.

Основна спрямованість другого етапу – фізіолого-педагогічна, де застосовується індивідуально-типологічний підхід, методи стандартно-повторної вправи. Тут застосовуються в першу чергу ЛФК до 30 %, загально-розвиваючі вправи, силові та швидко-силові навантаження, поступово включаються вправи з обтяженнями, в статичному режимі, на координацію; оздоровчі методики та системи: парадоксальна дихальна гімнастика А. Н. Стрельникової, системи оздоровлення Р. С. Шаталової, В. П. Неумивакіна, гімнастика тибетських ченців П. Кэлдера тощо. Моторна щільність занять підвищується до 60 %, частота серцевих скорочень не повинна перевищувати 130–150 ударів в хвилину.

На третьому, заключному етапі, метою стає стан підвищення рівня здоров'я та фізичної підготовленості, виховання потреби в самостійних заняттях

оздоровчою фізичною культурою. Завдання враховують функціональні, вікові, психологічні та інші зміни організму студентів СМГ, які відбулися протягом попередніх етапів підготовки: 1) розширити діапазон впливу різних засобів фізичної культури, які сприяють виходу на індивідуальне допустиме для даних осіб фізичне навантаження з урахуванням типу статури та індивідуальних особливостей, а також відхилень в стані здоров'я; 2) активізувати діяльність студентів по вдосконаленню рівня знань і умінь в області фізичної культури, формуванню необхідних навичок з організації здорового способу життя; 3) оцінити досягнутий фізичний розвиток та фізичну підготовленість, стану здоров'я студентів СМГ в кінці етапу.

Організаційною формою занять є групова, яка диференціюється за типом статури. На заняттях застосовуються вправи варіативного (змінного) характеру, вправи в структурі т. з. “кругового тренування”. Засоби ЛФК знижуються до 10 %, широко використовуються спеціально-розвивальні вправи, дихальна гімнастика, вправи з корекції постави, самомасаж окремих частин тіла, елементи психорегулюючого тренування (ПРТ), традиційні методи оздоровлення, тренування захисних сил організму, загартовування і т. д. з урахуванням типів статури займаючихся; цілеспрямовано формується психоемоційний фактор, пропонуються методи релаксації тощо. Моторна щільність занять досягає 70 %, частота серцевих скорочень може зростати до 150–170 уд/хв. адекватно вибраним завданням диференційованих рухових режимів, корекції форм, методів, змісту фізичних навантажень.

Наприкінці третього етапу дається підсумкова оцінка фізичного розвитку, фізичної підготовленості та стану здоров'я студентів-юнаків. Одна з необхідних вимог роботи за запропонованою програмою – висновок про стан здоров'я студентів СМГ формується лікарем студентської поліклініки за участю викладача фізичного виховання, з урахуванням усіх отриманих даних. В основу змісту занять запропонованої нами програми фізичної підготовки покладені такі дидактичні принципи: 1) для підвищення фізичної підготовленості та оптимального розвитку фізичних якостей, найбільш ефективними є рухові

режими, переважно спрямовані на розвиток провідної рухової якості для певного ТС; 2) в окремих випадках рівномірно-пропорційний метод розвитку фізичних якостей може бути ефективним для розв'язання завдань, спрямованих на оптимізацію окремих компонентів фізичного стану.

Важливою особливістю практичного застосування розробленої програми фізичної підготовки є спрямування на здійснення збору, статистичну обробку отриманого матеріалу про фізичний стан і внесення коректив у нормативи, які разом з особливостями статури юнаків СМГ враховують особливості їх морфофункціонального розвитку, властиві певному регіону.

Дію програми узгоджено з певною комбінацією рухів, яка сама по собі повинна сприяти конкретним фізіологічним процесам у займаючихся, і пропонується у вигляді розроблених комплексів. У створених комплексах фізичних вправ враховані фізіолого-педагогічні компоненти, що розширюють резервні можливості організму, прояв адаптивних реакцій у діапазоні спадкової програми різної спрямованості. Варіативність застосовуваних засобів і методів фізичного виховання дозволили знайти певну специфічну структуру, методику проведення окремих вправ і в цілому організацію занять, які надали найбільший оздоровчий і відновлювальний ефект. Для практичної реалізації програми фізичної підготовки ми пропонуємо поетапні послідовні дії: 1) сформувати групи у відповідності з особливостями типів статури. Розподіл на навчальні групи можливо виробляти як на підставі класичної схеми В. Р. Штефко і А. Д. Островського (1929), так і за іншими схемами (Ст. Ст. Бунак, І. Б. Галант, В. Х. Шелдон), в залежності від контингенту, що займається (напр. юнаки чи дівчата); 2) для реалізації розробленої програми фізичної підготовки рекомендується застосовувати індивідуально-груповий спосіб організації занять. При цьому в кожній підгрупі займаються студенти-юнаки одного типу статури. Викладач контролює виконання завдань усіх (трьох-чотирьох) підгрупах, перебуваючи в тій, яка виконує найбільш складне завдання; 3) у процесі практичного застосування даної програми передбачається можливість внесення корективів щодо проведення занять. Протягом усієї роботи з фізичної підготовки студентів-

юнаків СМГ необхідно використовувати типологічні нормативи відповідних регіональних особливостей юнаків даного віку. Ці завдання ефективно вирішуються при використанні сучасних комп'ютерних технологій у фізичному вихованні.

Заключення. Виявлено особливості фізичного розвитку і функціональних властивостей основних систем організму студентів-юнаків спеціальної медичної групи різних типів статури: а) по фізичному розвитку і фізичній підготовленості перше місце займають особи м'язового типу статури на тлі кращого розвитку серцево-судинної та м'язової систем, імунітету, а також низького рівня нервово-психічної напруги; б) на другому місці особи астено-торакального типу статури з кращим розвитком центральної нервової системи; в) на третьому місці особи дигестивного типу статури з задовільним розвитком м'язової і серцево-судинної систем. Відзначено наявність у кожного соматотипу індивідуально прогнозованих сильних і слабких сторін моторики і гетерохронії, показників фізичного розвитку. Вікова динаміка морфофункціонального розвитку і психофізіологічних можливостей студентів спеціальної медичної групи різних типів статури має особливості: незначний приріст більшості досліджуваних показників у віці 17-18 років; найвищий приріст у віці 18-19 років; з 19 до 20 років відзначається уповільнення приросту фізичної працездатності, показників кардіореспіраторної системи, ЦНС, вегетативної регуляції. Визначені особливості впливу різних варіантів рухових режимів на вдосконалення регуляції вегетативних функцій, на зміни рівня розвитку фізичних якостей, фізичної працездатності і на стан здоров'я студентів СМГ: руховий режим, спрямований на розвиток швидкісно-силових можливостей, є найкращим для представників м'язового і дигестивного типів статури; для студентів астено-торакального типу статури найбільш ефективний режим на розвиток витривалості.

Застосування розробленої програми фізичної підготовки студентів СМГ з урахуванням типів статури, є більш ефективним методом в порівнянні з методами, коли індивідуально-типологічні особливості не враховуються.

SECTION 2. CLINICAL MEDICINE

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1.2.1

2.1 Endothelial dysfunction and insulin resistance

Cardiovascular diseases (CVD) - hold one of the leading places in the causes of death in Ukraine [54]. Decisive role in increasing of cardiovascular pathology is being played by the negative "acquisitions" of the modern society - sedentary lifestyle, chronic stress and increasing of caloric value of the food. Those modifying risk factors lead to incessant increasing to arterial hypertension (AH), dyslipidemia, adiposity and insulin resistance [55, 56].

Nowadays AH is considered as a endothelium dysfunction (ED) condition, that is accompanied by constriction of vascular smooth muscles, increasing of left ventricle emission resistance and predisposition to atherosclerosis [56, 57].

Endothelial dysfunction of the vessels is pathogenetically connected with insulin resistance (IR) development, that is observed in a significant number of patients with AH and lies in the basis of metabolic syndrom [58, 59]. The accumulated experimental and clinical material together with epidemiological researches, that showed increase of insulin level in patients with AH, certainly indicate that IR is an important pathogenetical link of AH [60].

IR-is an insufficient biological response of the cells to insulin action with its sufficient concentration in blood [61]. Causal connection of endothelial dysfunction (ED) and IR still are disputable. In numerous researches it has been demonstrated that ED is the consequence of those mechanisms, that lie in the basis of IR - hyperglycemia, arterial hypertension (AH) and dyslipidemia. With hyperglycemia a protein kinase-C enzyme is being activated in endothelial cells, that increases vascular cells permeability for proteins and breaches endothelium dependent vasodilatation (EDV) [62]. Besides this, hyperglycemia activates the processes of lipid peroxidation, which products inhibit vasodilatory function of endothelium. With AH, a defection of endothelial cells architectonics, increase production of vasoconstrictor endothelin-1, vascular remodelling with hardening of blood vessels takes place. Thus, the mechanisms

mentioned above reduce EDV while increasing the permeability of endothelium and adhesion molecules expression [63]. Other researchers consider that ED leads to IR development in the consequence of defection of transendothelial transportation of insulin [64].

With no doubt, IR and ED, including production of NO, are closely connected with each other and build a pathological "vicious circle", that leads to metabolic and cardiovascular diseases. Despite the fact that a lot of causal connections in pathogenesis of ED are still not found out, it is an unconditional fact, that ED is the first link in atherosclerosis development, that is connected with IR syndrom.

In this direction, in our opinion, it is perspective to study the influence of natural predecessor NO-L-arginine on the functional condition of vascular endothelium, and also on carbohydrate and lipid metabolism of the patients with hypertonic disease accompanied by insulin resistance.

L-arginine (α -amino- δ -huanido valerian acid) - conditionally essential acid, that is an active and versatile cell regulator of numerous vital body functions. L-arginine is a substarate for NO-synthase-enzyme, that catalyzes synthesis of NO in endothelials [65].

For the basis of this reserach, the examination results of 37 patients with AH II stage, chronic heart failure (CHF) 0-I stage, I-II functional classes (FC), aged from 60-88 years old (the average age was $(77,3 \pm 0,8)$ years) and concomitant insulin resistance were taken. All the patients were males.

Criteria for exclusion from the research: symptomatic arterial hypertensions, clinical and electrocardiographic symptoms of CHD, dysfunctions of sinoatrial and atrioventricular conductance of II-III stage, auricle fibrillation, frequent ventricular and supraventricular beats, AH of I and III stages, abdominal adiposity of II and III stages, CHF of II-III stages, III-IV FC, glucose level in blood plasma fasting $\geq 6,1$ mmol/l, diabetes, chronic obstructive lungs diseases, chronic diseases of alimentary canal and kidneys in the acute phase, endocrinological diseases.

To diagnose insulin resistance HOMA-index (Homeostasis model assessment) has been used, that has been calculated according to the formula:

HOMA = insulin level in blood fasting (mIU/ml) multiplied by glucose level in blood fasting (mmol/l) and divided by 22,5. A normal index has been considered HOMA-index not greater than 2,77 [66].

Endothelium dependent vasodilatation (EDV) has been determined with the help of D. Celemajer test. The evaluation of flow induced vasodilatation has been held by means of measuring artery diameter in the phase of reactive hyperemia (after vascular decompression). EDV was defined as a ratio of changes in the value of the diameter of brachial artery after tests held with reactive hyperemia to its value in the tranquility state. A normal reaction of brachial artery has been considered to be its dilatation on the background of test with reactive hyperemia more than 10% from its original value. Dilatation of less than 10% witnessed of violations of EDV. A test with peropherialvasodilator nitroglycerin was held after the patient had spend 15 minutes in the state of tranquility. Endothelium not dependant vasodilatation (ENDV) was calculated as a ratio of the artery diameter change after taking nitroglycerin to its original (initial) value. A normal reaction of brachial artery has been considered to be its dilatation to more than 20%. In all observation groups, we have also measured the speed of bloodflow in the brachial artery in the state of tranquility and on the background of test with hyperemia (V, m/s). The ratio of change of the blood flow speed in the brachial artery after the test with reactive hyperemia to its value in the state of tranquility was also determined.

According to the scheduled design of research, all the patients with AH of II stage received combined antihypertensive therapy with an inhibitor of angiotensin converting enzyme lisinopril in the dosage of 5-20 mg/day, hypolipidemic therapy with atorvastatin in the dosage of 10 mg per day. While examining prescribed doses of antihypertensive medication, that were used to reach the target levels of BP, in most cases the usage of lisinopril in the dosage of 10 mg per day and amlodipine in the dosage of 5 mg per day took place. The average dosage of lisinopril in the patients with AH of II stage was (12,3 + 0,8) mg, the average dose of amlodipine (6,1 + 0,3) mg.

Among the patients with AH, a group of patients (19 people) was separated, that besides the above mentioned treatment scheme, additionally received infusive and oral L-arginine forms. In the period of 12-14 days (the period of hospital stay), the patients were daily infused with 100 ml of Tivortin solution (4,2% solution of L-arginine chloride). After checking out of the hospital, the patients orally took 40 minutes before the meal 20 ml of Tivortin aspartat solution (4 gramms of L-arginine)(4 measuring spoons) twice a day. The treatment course of infusive and oral forms – 3 months (90 days). The evaluation of effectiveness was held after 3 months from the beginning of the prescribed treatment.

Static processing of the research results was conducted with the help of variation statistics methods, using the programme StatSoft "Statistica" v. 6.0. The majority of the indicators bore abnormal distribution (the distribution type was determined with the help of Shapiro-Wilks test), that's why we used the methods of non-parametric statistics. The research results were represented as median and interquartile swing (25-75 percentiles). The difference of $p < 0,05$ was considered to be statically probable.

The characteristics of endothelial functions of the vessels of the examined patients before and 3 months after the basic therapy (lisinopril+amlodipine+atorvastatin) and the therapy with additional inclusion of L-arginine (lisinopril+amlodipine+atorvastatin +L-arginine) are shown in the Table 1.

It's also necessary to mention, that the majority of examined patients had explicit endothelial dysfunction of the vessels as a considerable lowering of EDV with a formation of mainly vasoconstrictive reaction to the test with reactive hyperemia. The detected deflections don't contradict the majority of the reserches results [67, 68].

Table 1.

The dynamics of endothelial functions of the vessels of the patients with hypertonic disease with insulin resistance under the influence of different treatment schemes

Indicators	Basic therapy (n=18)	Basic therapy+L- arginine (n=19)	Result after 3 months
EDV, % Original value After 3 months Dynamics, % d-(o-3)	-3,5 (-7,4; 3,8) 3,7 (0; 9,9) 63,1 (-13,1; 108,0) <0,0001	-4,4 (-7,5; 4,8) 5,4 (4,4; 7,7) 97,9 (68,9; 202,8) <0,0001	0,036
ENDV, % Original value After 3 months Dynamics, % d-(o-3)	16,5 (15,7; 18,4) 17,5 (15,8; 18,3) 2,2 (-11,1; 14,1) 0,34	17,1 (16,2; 17,9) 17,5 (16,7; 17,9) 0 (-2,4; 12,0) 0,95	–
Dynamics V to RHT, % Original value After 3 months Dynamics, % d-(o-3)	40,2 (34,4; 50,3) 42,4 (38,4; 48,3) 6,2 (-13,4; 23,2) 0,042	42,4 (36,4; 57,1) 57,1 (41,7; 60,3) 17,1 (2,0; 30,5) <0,0001	0,026
The character of brachial artery reaction to the test with reactive hyperemia			
Normal Original value After 3 months Dynamics, % d-(o-3)	0 25,0 % 25,0 0,10	0 17,6 % 17,6 0,19	–
Reduced Original value After 3 months Dynamics, % d-(o-3)	37,5 % 43,8 % 6,3 0,93	35,3 % 82,4 % 47,1 0,020	0,006
Vasoconstriction Original value After 3 months Dynamics, % d-(o-3)	62,5 % 31,2 % -31,3 0,20	64,7 % 0 -64,7 0,0003	0,032

Notes:

1. EDV- endothelium dependent vasolidation, ENDV- endothelium not dependent vasolidation, V-the speed of blood flow in the brachial artery, RHT –reactive hyperemia test.
2. d(o-3) –certainty of the results comparing the original value of the indicators with the value of 3rd month, calculated according to the criterium of Wilkocson
3. d-certainty of difference of characteristics distribution frequency,calculated according to the criterium of χ^2 .

It can also be noted, that EDV was lowered in all the groups of the examined patients. It should be mentioned, that a dysfunction of normal vasodilating reaction to nitroglycerin of the patients with AH and IR, makes it possible that a defected reaction of smooth muscles cells of the vessels to nitrovasodilators possibly take part in endothelium dysfunction development. Some researches explain that by early “aging” of the vessels of the patients with IR with vascular cytoarchitectonics [69, 70].

In the patients with AH accompanied by IR, EDV significantly improved under the influence of different therapy schemes after 3 months of observation. In 3 months, EDV in the selected groups of the patients under the effect of basic therapy scheme increased by 63,1%, and with additional prescription of L-arginine to 97, 9%.

Increase, induced by the blood flow of EDV, while taking 6gr per day of L-arginine was confirmed by J.P. Lekakis et al. [71] in prospective randomized double blind study with the participation of 35 patients with AH. Taking L-arginine significantly increased dilatation of brachial artery, due to blood flow ($1,7 \pm 3,4\%$ compared to $35,9 \pm 5,4\%$; $d = 0,008$). In a research, held by A. Pallosi et al., oral intake of L-arginine 6gr per day by the patients with microvascular stenocardia and AH, significantly increased EDV and the level of cyclic GMP [72].

The changes in the basic parameters of carbohydrate metabolism under the influence of antihypertensive therapy with lisinopril and amlodipine and hypolipidemic therapy with atorvastatin and the scheme with additional prescription of L-arginine are shown in the Table 2.

The research results of the changes in carbohydrate metabolism under the influence of different schemes of combined antihypertensive and hypolipidemic therapy demonstrated significant lowering of *HOMA*-index after 3 months of treatment only in the patients with AH with insulin resistance, whose treatment scheme additionally included L-arginine ($d < 0,05$). The dynamics of changes in the level of glucose and insulin of the selected groups of patients with AH didn't change significantly and didn't lead to verified lowering of the above-mentioned parameters for 3 months of observation period.

Table 2.

Dynamics of carbohydrate metabolism parameters of the patients with hypertonic disease with insulin resistance under the influence of different treatment schemes

Biochemical parameters	Basic therapy (n=18)	Basic therapy+ L-arginine (n=19)	p
Glucose mmol/l Original value After 3 months Dynamics, %	4,95 (4,55; 5,75) 5,00 (4,60; 5,45) 2,0 (-5,6; 4,9)	5,10 (4,60; 5,40) 4,90 (4,60; 5,50) -2,1 (-5,2; 3,1)	After 3 months 0,87
Insulin mOД/ml, Original value After 3 months Dynamics, %	11,45 (10,75; 12,20) 11,20 (10,50; 11,70) -3,2 (-10,2; 1,2)	11,40 (10,60; 12,20) 11,00 (10,20; 11,90) -3,7 (-14,5; 2,5)	After 3 months 0,78
HOMA Original value After 3 months Dynamics, %	2,79 (2,77; 2,88) 2,71 (2,53; 2,82) -4,1 (-9,6; 2,4)	2,80 (2,78; 2,86) 2,63 (2,52; 2,77)* -6,1 (-13,8; -0,3)	After 3 months 0,26

Notes:

- 1.Symbol: *HOMA* (*Homeostasis model assessment*) – index, that is used for determination of insulin resistance.
2. * $<0,05$ - certainty of the results comparing the value of the parameters of the 3rd month to the original value, calculated according to the criterium of Wilkocson.
- 3.d-certainty of differences of parameters dynamics between the selected groups of patients for the 3rd month, evaluated according to the criterium of χ^2 .

It's also worth mentioning, that increasing tissue sensitivity to insulin under the effect of L-arginine is also noted in other researches. Thus, P. Lucotti et al. [73], in randomized blind study, with the participation of 64 patients with CVD without diabetes after aortic shunting with taking of L-arginine orally in the dose of 6,4 gr. per day during 3 months, found out that EDV ($d<0,01$) increased, insulin resistance lowered ($d<0,05$) and the level of Adiponectin increased ($d<0,01$). In a research held by Piatti P.M. et al., peroral intake of L-arginine 9gr. per day during 1 month by the patients with diabetes of 2nd type led to significant increase of blood flow in forearm (to 36%), normalization of initially reduced level of cyclic GMP, lowering of systolic BP by 14% and improvement of sensibility to insulin [74].

It should also be noted, that in the process of treatment of the patients with medications Tivortin and Tivortin aspartat only one (out of 19!) patients had the side effects, i.e. light dyspeptic disorders, which were really slight and didn't require cancellation of the medication, that indicates to good tolerability of these drugs.

Combination of antihypertensive and hypolipidemic therapy atorvastatin and gradual including of L-arginine by intravenously-oral way in the treatment of patients with hypertonic disease and accompanied insulin resistance, helped to improve the endothelial function of the vessels, namely statically significant improvement of endothelium dependent vasodilatation, compared to the group of patients, whose treatment scheme included only lisinopril, amplodipine ta atorvastatin. In the process of treatment with L-arginine medications, there was significant lowering of *HOMA*-index and the level of triglycerides, in comparison with the group of the patient, who only got basic treatment, which indicates to improvement of carbohydrate and lipid metabolism under the influence of L-arginine medications.

In a therapy with L-arginine medications, the side effects of one (out of 19) patients, point to the safety of its usage by the patients with AH and insulin resistance.

The results of the clinical research give us a possibility to recommend phased including of L-arginine by intravenously-oral way in a comprehensive treatment of the patient with hypertonic disease and insulin resistance.

2.2 The role of water in disease prevention and treatment

Sufficient water consumption helps maintain health and is necessary to prevent dehydration, which is associated with adverse health effects [87,88]. There is evidence that insufficient drinking may be associated with heart, lung (asthma), kidney disease, kidney stones, bladder and colon cancer, urinary tract infections, constipation, headache, cognitive disorders, dry mouth, allergies, high blood pressure, obesity, caries, decreased immune function and the development of cataracts. Low water consumption is associated with several unhealthy eating habits, such as low consumption of fruits and vegetables, more "fast food," and fewer market purchases [77]. Health risks (e.g., tooth decay, obesity) are associated with traditional high-calorie sweetened beverages (sodas, drinks, sports drinks). Drinking water before meals and replacing high-calorie sweetened beverages with water correlate with weight retention or weight loss [77, 83]. According to the 2010 Dietary Guidelines for Americans, adults should drink water to moisturize, and government medical organizations are encouraged to promote this message in society[87].

Drink two cups of water - and you will get a surge of adrenal hormone norepinephrine in the bloodstream as if you just smoked a few cigarettes or drank a few cups of coffee, which speeds up your metabolism by 30 percent in an hour... during testing in randomized controlled trials. Weight loss of 44 percent makes it the safest, easiest, and cheapest way to speed up your metabolism [78]. This may be explained by studies showing that overweight and obese people who were randomized to replace diet drinks with water lost significantly more weight. This was attributed to the fact that we got rid of all these artificial sweeteners, but perhaps instead, the diet drinks were too concentrated to offer the same stimulation of metabolism caused by water. Dietary carbonated water, like tea, has about ten times the concentration of solutes compared to tap water [86]. Therefore, plain water on an empty stomach may be best [89]. Moreover, neither warm nor cool water can speed up the metabolism as much as cold (refrigerator temperature). So, your body eventually burns more calories, at least indirectly when you drink cold water [78,83].

Although many do not believe in the safety of tap water, a study of 35 brands of bottled water has not found that it is necessarily safer, cleaner, or higher quality than water poured directly from the tap (we believe this fact of tap water quality cannot be applied equally to different countries... [85]). Tap water that passes through filters is best for drinking, But it is essential to replace them regularly. Because filters eventually lose some of their ability to remove, bacterial growth can accumulate inside them, leading to your so-called "filtered" water having more bacteria than water coming directly from the tap [79].

Investigation of the link between dehydration and the occurrence of diseases. Some studies link the disease to low water consumption. However, do people get sick because they drink less, or do they drink less because they get sick? Several extensive prospective studies have been conducted to measure fluid intake before disease progression. For example, a Harvard study of 48,000 people found that the risk of bladder cancer is reduced by 7% for every extra cup of fluid we drink each day. Therefore, high water consumption, such as 8 cups a day, can reduce the risk of bladder cancer by about 50%, potentially saving thousands of lives [77].

The accompanying edition notes that strategies for preventing the most common cancers in the West are, in principle, straightforward. To prevent lung cancer, quit smoking; prevent breast cancer, maintain the ideal body weight and exercise; and stay away from the sun to prevent skin cancer. Now there is this seemingly simple way to reduce the risk of bladder cancer: drink more fluids [77].

The best evidence of water restriction we have is from the Adventist Health Survey, which surveyed 20,000 men and women. About half were vegetarians, so they got extra water by eating more fruits and vegetables. Those who drank five or more glasses of water a day had about half the risk of dying from cardiovascular disease than those who drank two or fewer glasses a day. The Harvard study found this protection after monitoring other factors, such as diet and exercise. These data suggest that water reduced the risk, possibly by reducing blood viscosity (blood density) [77].

With age, the realization that the body needs water is insufficient [81,89]. According to a study of a nationally representative sample of 3,397 U.S. adults who participated in the National Cancer Institute's 2007 Food Preferences and Habits Survey, 7 percent of adults reported not drinking water daily, 36 percent reported drinking 1 to 3 cups, and 35 percent reported drinking 4 to 7 cups. Moreover, 22% said they drank eight glasses or more. Previous studies have shown that water consumption decreases with age: a study of 4,112 American adults by Kant and other authors found a decrease in plain water consumption among the elderly [80,82]. According to the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), simple water consumption by American adults (aged ≥ 20) was 4.4 cups for men and 4.3 cups for women. Chronic dehydration in the elderly can lead to heart and kidney disease [87,88]. For those who have heart or kidney problems and are undergoing treatment, water intake should be increased slowly and under the supervision of a doctor. Those who have heart and kidneys usually function should start with two glasses of water half an hour before each meal and a glass of water two and a half hours after eating. Note: You should never drink more than three cups per hour, as this begins to exceed the amount of fluid your kidneys can withstand [75,76].

Lack of water is a potential opportunity for the development of hypertension. If we do not drink enough water to meet all the body's needs, some cells become dehydrated and give water to the blood. Before dehydration, the body mobilizes reserves, using all water reserves. However, the forces are not equal. As a result, lack of water leads to stress, exacerbating dehydration. This is a vicious circle...

Moreover, if we drink tea and coffee instead of water, we complicate the situation. Caffeine, which they contain, stimulates the CNS and activates the kidneys. An increase in blood pressure adapts to a significant lack of water. The vessels narrow, and the pressure rises to compensate for water loss.

Individual capillary beds will have to close to compensate for losses. Underwater shortage and dehydration conditions, 66% of water are extracted from the volume of water contained inside the cells, 26% from the water surrounding the cells, and 8%

from the water contained in the blood. For blood vessels, there is no alternative but to close the capillaries to cope with the loss of blood volume. The process begins with the closure of some capillaries in less active areas. Insufficient fluid must be filled either from the outside or taken from another part of the body! The water we drink must get into the cells - it regulates the cell volume from the inside. Salt regulates the amount of water contained outside the cell - the "ocean" that surrounds the cell. The body's maintenance of blood composition due to fluctuations in water volume in some cells is a very subtle mechanism. In the case of lack of water, some cells have to do without the usual norm; others get precisely as much as needed to maintain function (as explained, the mechanism involves the passage of water through the cell membrane).

However, blood usually maintains homeostasis. All blood tests may be normal, but still, the small capillaries of the heart and brain will be closed, which will damage the cells of these organs (resulting in heart attacks and strokes) due to prolonged dehydration. If we lose thirst (or do not recognize other signs of dehydration) and drink less water than required by the daily norm, closing some vascular beds is the only alternative to keeping blood vessels full. A natural question arises: how long can it last? Answer: long enough to get seriously ill. As long as we do not recognize these problems associated with impaired water metabolism, chronic dehydration will cause both our body and society! [75,76]

Increasing the amount of water (and salt) at high pressure should be gradually and under medical supervision!

The essence of water consumption is simple: you need to drink 8-10 glasses of clean water a day. The drinking regime is as follows: in the morning, wake up, drink two glasses of water, 30 minutes before eating (each time) - a glass. And 2.5 hours after a meal - another glass of water. The daily dose is calculated based on 30 ml per 1 kg per day. Increased water intake causes increased urine production, leading to loss of salt, minerals, and water-soluble vitamins. Therefore, extra salt (preferably sea salt) (about half a teaspoon of salt per 2 liters of water you drink a day, or it can be added to food) and vitamins should be added to the daily diet. If cramps occur, it means that the amount of salt in the diet is not enough to meet all the body's needs. Therefore, the

amount of salt in the diet should be increased for the entire period of increased water consumption. Salt intake does not contradict the views of modern medicine. Every doctor knows what saline is, sodium chloride, which in severe conditions is injected into a vein through a drip and in which the drug is dissolved. It would seem that what is the use of a 0.9% solution of salt in distilled water (this is a saline solution)? However, even without medication, this saline solution can save a seriously ill life!

Now salt is called "white death" and others. Salt without water can harm the body. However, the doses of salt and water recommended by Professor F. Batmanghelidze are close to saline concentration. You should also avoid tea, coffee, and carbonated beverages. As for carbonated drinks, they do not quench thirst and lead to dehydration.

Moreover, 200 ml of tea will be excreted with 250 ml of water in the urine. "Water and liquid are not the same things," writes F. Batmanghelidze in one of his books. "Even milk is food, and it should be treated accordingly" [75,76].

The color of urine varies from dark yellow to orange. The more the body is saturated with water, the lighter the urine. If it becomes dark, it is a symptom of dehydration. The amount of urine should increase simultaneously with the amount of water taken. If urination does not increase within two days, consult a doctor. Batmanghelidze advises: that water should be drunk whenever you feel thirsty. It should be drunk before meals, especially for those who suffer from digestive tract diseases; it will prepare them for digestion. You need to drink before exercise to create a supply of free water to sweat. Water should be drunk by those who suffer from constipation and eat little fruit and vegetables. For example, if you have heartburn, try drinking a little salted water at 0.5 g of salt per 0.5 liters of water. The doctor studied his method of treatment for asthma, allergies, and lupus [75,76].

Water consumption is related to individual factors (for example, physical activity, which leads to increased sweating). Moreover, who drinks a lot of water? People who do many sports. Not surprisingly, they tend to have lower rates of disease! There is a well-known practice of encouraging program participants to quit smoking by increasing water consumption [77].

CONCLUSIONS

Due to the regular use of water in sufficient quantities, each person can help his body stay healthy for a long time. Thus, only awareness of the need to maintain health at the personal level, maintaining the health care system on a state and global scale can reduce morbidity and prevent complications of diseases.

And at the end of "Four simple steps to excellent health," dr. F. Batmanghelidjh: balance (based on: water - 3% of human weight; salt - 3-4 g per day). Perform physical exercises to improve brain function (the minimum that can be done is to walk in the fresh air). Balance the diet: 20% protein products, 80% vegetables, fruits, and greens, and a minimum of starch and sugar. Drink the least drinks that remove water from the body [75, 76].

2.3 Клінічні, судово-медичні та юридичні основи різновиду механічної асфіксії: асфіксіофілія

Згідно з міжнародною класифікацією хворіб 10 перегляду, яку застосовують в Україні в клінічній практиці, навмисні самоушкодження рубрикують X60 – X84. Це стосується також аутоеротичної смерті (в т.ч. асфіксіофілія), яка настала внаслідок самоіндукованого повішення, задушення зашморгом, хімічної асфіксії як з визначеними (X70), так і з невизначеними намірами (Y20). В атипових випадках смерть може бути спричинена як результат самокатування, каліцтва, введення сторонніх предметів у природні отвори чи використання струму, вогню, води, лікарських засобів.

Історія терміну «асфіксіофілія». Асфіксіофілія (синоніми гіпоксофілія, сексуальна асфіксія, аутоеротична асфіксія) – це синдром, який полягає в тому, що статеве задоволення досягається в процесі розвитку асфіксії при самоповіщенні чи поміщенні голови в повітронепроникні обмежені ємності з чи без використання хімічного реагента. При цьому внаслідок гострої кисневої недостатності відбувається порушення процесів збудження та гальмування в головному мозку, що зумовлює сім'явиділення й оргазм центрального походження. Вважають, що у людей, які практикують еротичну асфіксію без смертельного результату, формується психологічна залежність з непереборним бажанням повторювати епізоди церебральної гіпоксії для отримання психічної та фізіологічної розрядки.

Термін «асфіксіофілія» доволі давно відомий у судово-медичній практиці. Це засвідчено численними описами патології у спеціальній літературі з судової медицини, а найдетальнішими визнані роботи F.M.Walsh у співавторстві (1977) та R.Hazelwood у співавторстві (1983). Церебральна гіпоксія, яка супроводжується статевим збудженням, у певні періоди називалася як «сексуальна асфіксія» (R.Brittain, 1968), «аутоеротична асфіксія» (F.M.Walsh et al., 1971), «часто повторюване еротичне повішення» (H.L.P.Resnik, 1972),

гіпоксія і котцекоїзм (R.Hazelwood et al., 1983), «асфіксіофілія» (J.Money, 1984), не медична, але популярна назва, «скарфінг» [90]. З сучасного медичного погляду асфіксіофілія – це техніка статевого акту за участі двох чи більше осіб, а аутоеротична асфіксіофілія (синоніми: аутоасфіксіофілія, патологічний аутоеротизм) – отримання сексуального задоволення без участі іншої особи.

Методи самоушкоджень і досягнення сексуальної асфіксії. Не існує якогось конкретного аутоеротичного методу, який сам по собі сигналізує про аутоеротичну смерть. Найпоширеніші методи аутоеротичної смерті - це повне чи неповне повішення (70-80%) та асфіксія внаслідок одягання поліетиленового пакету на голову з чи без розбризкування під ним хімічних речовин (10-30%).

Неасфіктичну аутоеротичну смерть часто називають атиповою аутоеротичною смертю, тому що вона передбачає сексуальну самостимуляцію за допомогою інших засобів, таких як електрика (струм зазвичай проходить через соски грудей, калитку, статевий член) та введення сторонніх тіл. В останньому випадку летальний наслідок настає внаслідок обструкції дихальних шляхів чи повітряної емболії.

З судово-медичного погляду експерти виокремлюють чотири основних методи досягнення сексуальної асфіксії: странгуляційний (повішення, задушення петлею); компресійний (стиснення грудної клітки та/або живота різноманітними механізмами, лігатурами); закриття рота і носа різними м'якими предметами, руками або занурення голови у воду чи повітронепроникні обмежені ємності; використання токсичних речовин.

Стосовно кількості летальної асфіксіофілії в Україні статистичної інформації немає. Такі випадки з юридичного погляду облікуються як нещасні випадки чи самогубство, з медичної – як механічна асфіксія. Згідно різних джерел, у США щороку смерть внаслідок еротогенної стимуляції, поєднаної із сексуальною асфіксією, спостерігається у 200-500-1000 випадків, у Британії – 150-200 [91].

Особливості огляду місця події і травм на тілі трупа. Виокремлюють 15 загальних характеристик поведінки людини, які потрібно визначити на місці події стосовно аутоеротичного характеру смерті: оголеність, оголенні статеві органи, переодягання в одяг протилежної статі, докази мастурбації, введення сторонніх тіл, лубрикант, порнографія, дзеркала, відеозапис, прикривання обличчя (наприклад, маска або клейка стрічка), бондаж на статевих органах чи на декількох частинах тіла, інша мазохістська поведінка, захисна підвіска для підвішування та свідчення повторюваної поведінки [92]. Так як аутоеротична асфіксія - це прихований синдром, смерть при сексуальній активності наодинці настає випадково через погане функціонування пристроїв, тому на місці події нерідко слідчий та експерт знаходять ці сконструйовані асфіксіофілами пристрої для дозованого стиснення ший.

Типова аутоеротична смерть, зазвичай, передбачає тільки три характеристики місця подій. У 40% випадків спостерігатимуться чотири та більше підказки на місці подій, у 10% - один елемент. Найчастіше це оголені статеві органи (66%), дещо менше порнографія (42%), оголеність усього тіла (41%), переодягання в одяг протилежної статі (39%), використання бондажу (37%). Приблизно у 20% летальних випадків повішень у потерпілої особи під петлею є рушник, тканина чи інший матеріал, що захищає шию від утворення ссаден, синців чи дискомфорту під час повторюваних епізодів асфіксіофілії. Інші елементи місця подій не є загальними та спостерігаються рідше, у 2–13% випадків: свідчення про мастурбацію (13%), введення стороннього предмета в анальний отвір (12%), дзеркала (10%), прикривання обличчя (10%), відеозапис (2%) та інша мазохістська поведінка (12%) [92].

На місці події стосовно аутоасфіктичної смерті особливу увагу звертають на механізми можливого порятунку особою - це будь-яке положення, що дає можливість потерпілому добровільно припинити дію ризикованого елемента. Наприклад, ковзаючий вузол у лігатурі навколо ший; самовільне пробивання отвору в розташованому на голові поліетиленовому пакеті; близьке, в межах

досягання рукою, розташування ключа від замка, колодки або можливість просто встати і уникнути церебральної гіпоксії. Про те, що особа не мала суїцидальних намірів, свідчитимуть планування майбутніх подорожей, зустрічей з близькими та родичами, які записані в календарі телефона, комп'ютера; не було депресії в минулому; регулярно сплачені щомісячні рахунки; свідчення розмов з друзями про нещодавню конкретну подію. Доказами попередньої аутоеротичної активності потерпілої особи на місці події будуть постійно закріплені захисні накладки, гачки в стелі для полегшення підвішування, декілька паралельних відступів на брусах стелі, як наслідок повторюваних підвісів, порнографічна література за багато років, велика колекція еротики, складні лігатури високого ризику, складні механізми втечі, загоєні травми на тілі особи, домашні фотографії, іноді дзеркала та відеозаписи, свідчення очевидців [93].

Зазвичай, у таких летальних випадках відсутнє вільне висіння тіла в петлі, а навколо ший може знаходитись захисна м'яка підкладка, яка використовувалась неодноразово (саме вона захищає шию від помітних синців і ссаден, які може бути важко пояснити, якщо співпрацівники, друзі чи сусіди запитають, як їх отримали). Петля може проходити під пахвами або бути в єдиному комплексі із зв'язаними руками і ногами, замикаючись на ший. Це роблять для того, щоб мати можливість регулювати ступінь натягування петлі для посилення чи послаблення асфіксії за допомогою напруження чи розслаблення м'язів рук. Зовсім не обов'язкове охоплення петлею передньої поверхні ший, інколи петля охоплює тільки задню чи бокові поверхні, перетискаючи сонні артерії. Такий різновид асфіксії називається «скарфінг» і відчуття оргазму особа досягає завдяки дозованого тиску на артерії. Переодягання в одяг протилежної статі - це ще один поширений елемент асфіксіофілії, в якому чоловік носить нижню білизну, сукні, нейлонові панчохи, високі підбори, перуку та косметику. Іноді реквізити використовуються для створення грудей або для приховування чоловічих статевих органів. [93].

Катамнез суїцидальної поведінки. Незважаючи на головне значення розслідування місця смерті та огляду тіла, варто зазначити, що місце подій ніколи не можна оцінювати ізольовано від історії життя та здоров'я померлої особи. Сюди слід віднести огляд медичних документів: амбулаторні карти, історії хворіб, особливо стосовно психічного та статевого здоров'я. Часто інформативним є опитування теперішніх та минулих статевих партнерів щодо сексуальних звичок та фантазій померлої особи. Іноді сім'я та друзі можуть знати про незвичні сексуальні вподобання чи можуть повідомити про факт, коли вони випадково побачили такі сексуальні дії потерпілої особи наодинці. Важливими доказовими джерелами інформації про сексуальні фантазії досліджуваної особи є також матеріали історій пошуку в інтернеті на персональному комп'ютері та огляд матеріалів для читання на місці події.

Ознаки сексуальної асфіксії дещо відрізняються залежно від статі особи. У зареєстрованих випадках сексуальних смертей осіб чоловічої статі часто спостерігали достатньо складні засоби не тільки для стимулювання асфіксії, але й сильного болю чи його імітації. І навпаки, потерпілих осіб жіночої статі на місці події частіше знаходили оголеними з однією петлею, без будь-яких химерних пристроїв. Родичів асфіксіофілів, зазвичай, вражають обставини смерті, їм часто бувають невідомі факти таких сексуальних уподобань, патології психіки, тому вони можуть перешкоджати з'ясувати істину, вилучати з місця події предмети сексуального характеру (вібратори, презервативи та інший асортимент із секс-шопів, а також овочі, пляшки та інше, які використовувались для введення в піхву чи анальний отвір).

Свідченням того, що особа не мала жодних суїцидальних намірів, буде знаходження ознак про розміреність минулих, теперішніх подій життя чи планування майбутніх: нещодавно сплачені щомісячні рахунки чи розмови з друзями про конкретну подію, відсутність свідчень про депресію, планування зустрічей з близькими, друзями або поїздки в подорож найближчим часом. Якщо навіть на місці події є написаний приблизно в момент смерті лист від потерпілої

особи, це ще не є ознакою аутоеротичної летальної події на тлі вищезазначених обставин, а скоріш за все, частина мазохістської фантазії жертви [93].

Вікових рамок таке явище практично немає, але, зазвичай, жертвами аутоеротичної смерті є особи чоловічої статі європеїдної раси віком до тридцяти років. Загалом середній вік померлих унаслідок різного виду асфіксіофії становить 33 ± 15 років (Sauvageau and Racette, 2006; Sauvageau, 2012; Sauvageau and Geberth, 2013) [92]. Серед осіб молодого віку летальні наслідки констатовані у 5–16% людей молодших 19 років та лише в 1% - молодших 15 років (Sauvageau and Racette, 2006; Sauvageau and Geberth, 2013). Особи старшого віку (> 65 років) також становлять менше 1% від усіх летальних випадків аутоеротичної смерті (Sauvageau and Geberth, 2009, 2013). Проте є поодинокі повідомлення і про летальні випадки такого генезу в осіб іншого віку, наприклад, найстаршій жертві було 89 років (Müller, Ottens and Püschel, 2011); наймолодшій - 9 років [92].

Досліджуючи можливу аутоеротичну смерть, судово-медичному експерту та слідчому важливо пам'ятати про три аспекти кримінального розслідування: однакове значення ретельного обстеження місця події та детального дослідження організму померлої особи, аналізу історії хвороби чи інших задокументованих свідчень очевидців, родичів, статевих партнерів, співпрацівників. Перелік ознак, які обов'язково потрібно констатувати слідчому для визначення роду насильницької смерті (вбивство, самогубство, нещасний випадок), оскільки це компетенція судово-слідчих органів, та судово-медичному експертові для формулювання відповіді стосовно причини смерті померлої особи, заповнення «Медичного свідоцтва про смерть» (пункт 11) представлені у табл.1.

Таблиця 1.

Перелік особливих ознак, які необхідно визначити під час слідчих дій на місці події та судово-медичного експертного дослідження аутоеротичної смерті

Ознаки	Особливості
1	2
Вік	Особи 33 віку \pm 15 років
Стать	У переважній більшості особи чоловічої статі
Місце розташування трупа	Відокремлена конфіденційна територія: заблокована спальня, ванна кімната, підвал, мансарда, гараж, майстерня, кімната готелю або лісиста територія
Положення тіла як механізм самостійного порятунку	Під час повішання тіло жертви частково підтримується землею для того, щоб була можливість встати та уникнути асфіксії; положення, яке дозволяє добровільно зупинити дію елемента високого ризику: ковзаючий вузол у лігатурі навколо шиї жертви чи пробивання дірки в поліетиленовому пакеті, що наближається до обличчя жертви, чи поблизу розташовані ключі від замків
Захисні заходи та характерна сексуальна артибутика поруч з трупом	М'які підкладки під петлею; презерватив на статевому члені; матеріали порнографічного змісту (щоденники, фотографії, фільми, журнали); вібратори; дзеркала; предмети фетишу
Елементи підвищеного ризику	Засоби підсилення фізичного або психологічного задоволення: предмети для мастурбації поруч з трупом або в прямій кишці, піхві, уретрі, на статевому члені; затискачі, замки, колодки на різних частинах тіла чи поруч з трупом
Спеціальні матеріали чи пристрої, що фізично утримують потерпілу особу	Бондажі, обмежувачі, які могла накласти на себе потерпіла особа без сторонньої допомоги: шкіряні джгути, кайданки, замки, лігатури складної конфігурації

1	2
Характеристики петлі та інших технічних засобів, використаних для досягнення аутоасфіксії	Петля для стиснення шиї має можливість керування її за допомогою руки, ноги чи іншим способом; є можливість самостійно звільнитися від петлі; складний механізм та комплексне зв'язування, які стискають шию та/або інші частини тіла; голова та обличчя обгорнуті поліетиленом з/без токсичних речовин під ним; охоплення петлею інколи тільки бокових і задньої поверхонь шиї; відсутність вільного висіння тіла в петлі; приєднання статевих органів і/або ділянки анального отвору до дротів із струмом
Мазохістська поведінка перед смертю	Спричинені самоушкодження на статевих чи інших ділянках тіла незадовго до смерті, так і загоєні; засоби для фізичного болю та/або психологічного приниження: розподільна планка між стопами, обмежувачі для геніталій, застібки блискавки, затискачі для сосків, еластичні бинти для перев'язування частин тіла чи підвішування, неодноразово використані в минулому
Одяг	Одяг-фетиш; один чи декілька виробів жіночого одягу; без ознак фетишу чи переодягання; повністю одягнена особа, оголена, частково роздягнена
Докази попередньої аутоеротичної активності	Постійно закріплені захисні накладки; велика колекція еротичних засобів; порнографія за декілька років; різноманітні складні конфігурації лігатур; складні механізми втечі; загоєні травми; каталог домашніх відеозаписів аутоеротичних дій у минулому; свідчення свідків про неодноразову аутоеротичну поведінку постраждалої особи

Отже, сексуальна асфіксія потребує детальної різнопланової оцінки доказів смерті, особливо за незвичайних обставин місця події. Необхідно не тільки описати місце події, але іноді виконати його реконструкцію для всебічного розуміння механізму смерті внаслідок асфіксіофільії. Уважне вивчення обставин справи, медичної документації, застосування додаткових

лабораторних методів дослідження під час аутопсії дасть можливість віддиференціювати асфіксію, самогубство і вбивство. Випадки сексуальної асфіксії доцільно досліджувати комплексною судово-медичною та судово-медично-психологічною посмертною експертизою.

2.4 Порушення психоемоційного стану під час вагітності як чинник впливу на акушерські та перинатальні ускладнення

Вагітність має багатофакторний вплив на жіночий організм і особливо на психоемоційний стан жінки. Вона викликає зміни в організмі жінки, які пов'язані з фізіологічною, соціальною та психологічною сферою [94]. Вагітність для жінки – це дуже важливий, хвилюючий і неповторний період життя, період трансформації її особистісної, професійної, сексуальної, гендерної та тілесної ідентичності. Почуття і емоції вагітної жінки передаються і плоду, надаючи або позитивний, або негативний вплив на формування його психіки [95]. Вагітність провокує глибокі зміни самосвідомості, ставлення до інших людей і до світу в цілому, відбувається трансформація ціннісно-сміслових складових образу світу, власної ідентичності в нових умовах [94].

Психологія вагітності та материнства набуває особливої актуальності у сучасній науковій психології через її суб'єктивну важливість серед етапів у житті кожної жінки. Останніми роками у науковій літературі підкреслюється істотна роль психологічних чинників, які супроводжують період вагітності. Під час вагітності у жінки виникає особливий психологічний стан зосередженості на своєму внутрішньому світі та на майбутній дитині, що в значній мірі відбивається на її самопочутті та стані плода. Цей стан материнської зосередженості досягає свого піку під час пологів і потім триває протягом усього періоду годування груддю [96]. Під час вагітності спостерігається високий відсоток жінок з підвищеною тривожністю, емоційною нестабільністю, підозрілістю [97]. Тривожність, яку відмічають самі вагітні, є головним фактором, що відрізняє жінок з нормальною фізіологічною вагітністю та ускладненою [98]. Тривога, яка за інтенсивністю та тривалістю неадекватна ситуації, перешкоджає формуванню адаптаційної поведінки та призводить до порушення поведінкової інтеграції і загальної дезорганізації психіки людини. Таким чином, тривога лежить в основі будь-яких змін психічного стану та поведінки, що обумовлені стресом [99]. Вагітність є ідеальною моделлю для формування такої ситуації. Вона ставить перед жінкою важливе завдання: бути

готовою до довгого і тісного зв'язку з малюком, сприймати свою дитину до та після народження як особистість, з усією повагою, на яку вона заслуговує, чуйно і дбайливо ставитися до її потреб та бути готовою їх задовільнити. В такій ситуації страх перед новим та невідомим породжує відчуття беззахисності, тому під час вагітності у жінки зростає бажання відчутти взаємну ніжність, любов, і якщо це не вдається, то сумніви та суперечливі відчуття посилюються. Природно, що ця ситуація вимагає особливої адаптації у зв'язку з характерним для вагітних високим рівнем тривожності [100]. Тривожність під час вагітності розглядається і як фактор ризику післяродової депресії [101]. Підвищена тривожність, депресія є поширеними, але часто нерозпізнаними станами, які ведуть до негативних наслідків для здоров'я жінки та плода [102]. Прояви тривожних станів у вагітних жінок мають неоднорідну структуру, що дозволяє виявляти їх різні клінічні варіанти, серед яких переважають тривожні стани субклінічного (субсиндромального) рівня [103]. Тривожність є психічним виразом стресового стану і являє собою тимчасову негативну емоцію. Вона може бути неадекватною, коли в цілому обставини благополучні, але сприйняття їх спотворено власною оцінкою особистості – захисним процесом [104]. Наявність ситуативної тривожності (СТ) в діапазоні значень, які відносяться до помірного та високого рівня є свідченням, що жінки перебувають в ситуації, яку вони розглядають як стресову, їх стан характеризується певним дискомфортом, занепокоєнням, а також вегетативним збудженням. Після пологів зниження рівня СТ свідчить про вирішення стресової ситуації завдяки розродженню та прийняттю на себе нової ролі – роль матері [105]. СТ може бути обумовлена не тільки страхом майбутніх пологів, але й результатом втоми жінок від вагітності [106]. Підвищений рівень тривожності під час вагітності – причина ризику гестаційних ускладнень [107]. Гестаційні ускладнення частіше виникають і розвиваються на тлі негативних емоцій, тривоги та переживання і знаходяться у тісному зв'язку з порушеннями вегетативної регуляції [108]. Тривожність матері під час стресу викликає розлади у роботі її органів і систем, а також порушує біохімічний баланс плода, викликаючи значну активацію

симпатоадреналової системи. Оскільки мати та плід являють собою єдиний нейрогуморальний організм, то вони однаково відчують на собі будь-які (сприятливі та несприятливі) фактори, що відбивається в довгостроковій пам'яті та проявляється у подальшому житті індивідуума [109, 110].

Наявність системних порушень кровообігу, гормонального балансу, а також структурних основ їх підтримки у функціональній системі мати-плацента-плід при хронічному психоемоційному стресі, розглядають як основну причину порушень перебігу вагітності, пологів, а також ускладнень у плода та нащадків [111, 112]. Вагомим патогенетичним механізмом розвитку дисфункції плаценти є неповноцінність інвазії трофобласта, унаслідок чого розвиваються редукція матково-плацентарного кровообігу, гіпоплазія плаценти, локальні ішемічні зміни. Однак, значною також є і роль хронічного психоемоційного стресу у формуванні затримки росту плода (ЗРП), під впливом якого на тлі різного рівня стресостійкості з'являються прояви дистресу, як з боку вагітної, так і плода, що своєю чергою призводить до виникнення дезадаптації у системі мати-плацента-плід, найнесприятливішою ознакою чого є порушення росту плода [113]. Існує тісна взаємодія між матір'ю та ще ненародженою дитиною, психіка якої розвивається задовго до народження. Саме стреси вагітної жінки підвищують ймовірність розвитку стресу у дитини [114]. Стрес матері під час вагітності може спричинити несприятливе завершення вагітності і подальше програмування метаболічних, поведінкових і психічних розладів у дитини в майбутньому завдяки епігенетичним змінам. До короткотривалих і віддалених ефектів перенесеного стресу на внутрішньоутробний плід належать: зміна серцево-судинної реактивності, народження з низькою масою тіла внаслідок передчасних пологів, затримка росту плода тощо [115]. Дослідженнями встановлено зв'язок психоемоційних і індивідуально-характерологічних особливостей жінок із загрозою переривання та невиношування вагітності [116]. Загрозу переривання вагітності внаслідок незрозумілих причин багато авторів вбачають у дії стресових факторів різного походження. Практично всі вони приходять до висновку, що існують певні психологічні особливості, які є

передумовою переривання вагітності [117]. Останні дослідження свідчать, що психологічною складовою невиношування вагітності є високий рівень особистісної перцепції стресу, тривожності та астенії [118]. У кожній 2-ї вагітній із загрозою передчасних пологів встановлено високий рівень СТ, а також переважання тривожного компонента гестаційної домінанти [119]. У жінок, вагітність яких ускладнилася пізнім гестозом, відзначається більш високий психосоматичний індекс, а також зростання бального показника нервово-психічної напруги (середня ступінь нервово-психічної напруги). На чолі з високою тривожністю, стан таких жінок характеризується високим рівнем напруги у поєднанні з помірною активацією [120]. Надмірно підвищений рівень СТ може як провокувати, так і посилювати прояви гіпертензивних розладів під час вагітності [121]. Одним з факторів, який збільшує ризик розвитку преєклампсії є депресія [122, 123, 124].

Виникнення страхів та тривожних станів під дією особистісно значимих факторів спричиняють функціональні порушення в організмі жінки, що, в свою чергу, призводить до порушення фізіологічного та психічного розвитку плода [125]. Чітко виражена тривожність вагітної в очікуванні пологів, страхи невдалого їх завершення та інші ускладнення, детермінують виникнення аналогічних за своєю спрямованістю страхів у дитини [126]. Звісно, що після пологів починається процес адаптації дитини до нових умов. Якщо під час пологів дитина може отримати та, як правило, отримує гостру психічну травму, то при неправильному ставленні у постнатальному періоді немовля може потрапити у хронічну психотравматичну ситуацію. В результаті можливі порушення процесу адаптації, відхилення та затримка психомоторного розвитку. Цим обумовлений той особливий інтерес, який представляють для перинатальних психологів психоаналітичні трактування психології раннього постнатального періоду [127]. Фундаментальними дослідженнями розроблені основи психології раннього віку та формування психічних функцій в онтогенезі. Доведено, що поведження дорослої людини проектується з дитячого періоду та мало змінюється з віком. З роками відбувається лише ускладнення контролю

поведінки, внутрішня конструкція якого зберігається з першого року життя [128]. Порухення розвитку плода можуть бути змодельовані стресогенними агентами на всіх стадіях ембріогенезу та фетогенезу. Теорія внутрішньоутробного програмування ґрунтується на наявності так званих критичних періодів для розвитку і функціонування регуляторних механізмів на всіх рівнях [129]. Пренатальний стрес програмує функціональні порушення у сфері нейроендокринної регуляції систем репродукції, гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи та поведінки [130]. Так, збільшення концентрації кортизолу зі зростанням тривожності є проявом емоційної реакції на стресову ситуацію [131, 132]. Підвищення у крові матері концентрації основного гормону стресу призводить до того, що руйнуючий його фермент в плаценті вже не вправляється з навантаженням і материнський кортизол потрапляє в кров плода. Виникає штучно створений стан стресу [133, 134, 135, 136], що може програмувати у подальшому ефект стрес реактивності у дитини [137]. Зростання материнської тривоги, пов'язують зі збільшенням впливу на плід материнського кортизолу, підтверджуючи гіпотезу про те, що такі зміни можуть бути одним з механізмів, який лежить в основі програмування плода [138, 139, 140]. Стрес під час вагітності супроводжується активацією діяльності не тільки стрес-реалізуючих систем, але і стрес-лімітуючих, зокрема, його пролактинової ланки, що розглядають як захисний механізм, який підвищує стійкість організму до психоемоційного стресу при вагітності [131, 141]. Саме тому, паралельне збільшення прогестерону і пролактину відносно рівня кортизолу розглядають, як компенсаторні механізми при вагітності [131, 142]. Саме тому, стан вагітної жінки може істотно впливати на особливості психічних функцій пренейта, які формуються, а значить, і визначати багато в чому його життєвий сценарій [127]. Таким чином, материнський організм і буде тим фактором, який може вплинути на особливості розвитку у плода центральної нервової системи та її «взаємини» з його функціональними системами [133].

Психоемоційні порушення у жінок під час вагітності мають вплив на її перебіг та зростання частоти акушерської і перинатальної патології, а саме

невиношування, гіпертензивних розладів, затримки росту плода тощо. Наявність взаємодії між матір'ю та внутрішньоутробним плодом, в умовах пренатального стресу, може порушувати його розвиток, а також змінювати функціонування регуляторних систем, що має значення в потенційних механізмах програмування пізніх психічних розладів.

SECTION 3. MEDICAL PSYCHOLOGY

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1.3.1

3.1 Військовослужбовці, які опинилися в групі ризику виникнення посттравматичного синдрому та психологічні рекомендації щодо покращення психологічного здоров'я

Останнім часом стрес є актуальною проблемою таких наук, як: фізіологія, медицина, психологія і соціологія. Складність і різноманіття форм стресу і видів розладів визначає широту підходів до вивчення цього стану. Стрес – це складний процес пристосування психіки людини до надзвичайних, граничних обставин, які супроводжуються специфічними психофізіологічними змінами у організмі. Стрес може виступати універсальною формою активності людини в будь-яких ситуаціях, особливо травмуючих. Подолати стрес можна за сприяння особі змінити, зменшити дію або ліквідувати стресогенний чинник.

У філософському сенсі слово «феномен» часто застосовується для позначення явищ, які досягаються на чуттєвому рівні на противагу слову «ноумен», що означає явище, зрозуміле розумом. Незаперечним є означення феномену як незвичайного явища сучасного світу, події, особи, рідкісного факту. За визначенням Канта, феноменом є будь-яке явище, яке можливо пізнати, спостережуване явище чи подія [143]. З огляду на це, посттравматичний синдром є повсякчасним фактом, який здійснився в українському суспільстві. Феномен – це незвичайний, непізнаний, винятковий факт або явище, причина якого невідома. У деяких філософських системах феноменом називають зовнішню сторону явища, досягнути яку можливо тільки на чуттєвому рівні.

У медичній науці термін «стрес» вперше використав канадський вчений Г. Сельє, який вважав, що у відповідь на дію різних за якістю, але сильних і неадекватних подразників в організмі стандартно розвивається один і той же комплекс змін, які характеризують цю реакцію. Цей неспецифічний синдром складається з ряду функціональних і морфологічних змін, що розгортаються як єдиний процес. Психолог виділив три стадії цього процесу: стадію тривоги, стадію резистентності (адаптації) і стадію виснаження. Він також розрізняв

конструктивний і деструктивний стрес. Стрессова активація може бути позитивною мотивуючою силою (еустресс), а також ослаблює надмірність ситуації (дистрес). Так, стрессова реакція може відбуватися по наростаючій від позитивних впливів до негативних наслідків. Це залежить як від індивідуальних особливостей, так і від сили впливу стресорів [147].

Питання посттравматичному синдрому наразі в сучасному світі стають все більш актуальними. Більшість сучасних науковців розглядають його як психологічний стрес, наслідок взаємодії людини з оточуючим буттям [149]. Це ставить перед спеціалістами безліч задач психологічного, реабілітаційного та медичного характеру. Традиційно ці проблеми вивчались психологами-теоретиками та практиками щодо галузі психологічного стресу, який відбувається як транзактний процес, стресор критичних життєвих ситуацій.

У роботі з військовослужбовцями, які пройшли бойові дії, важлива не тільки діагностика посттравматичного стрессового розладу, але і його профілактика, лікування та запобігання можливих наслідків. Усвідомлення необхідності проведення спеціальних заходів і створення програм психологічної реабілітації осіб, які потрапили в групу ризику виникнення ПТСР, в даний час стає реальністю для широкого кола фахівців як медичної та психологічної сфери, так і різних громадських організацій [146]. Створення комплексної системи забезпечення охорони фізичного і психічного здоров'я військовослужбовців дозволить ефективно проводити профілактику посттравматичних розладів, сприяти реабілітації військовослужбовців з посттравматичним стрессовим розладом, підтримувати склад військ у виконанні завдань, як в умовах мирної служби, так і в умовах військових конфліктів.

Формування так званих «груп ризику» може стати першим в довгому списку профілактичних заходів в роботі з військовослужбовцями. Саме «група ризику» може допомогти психологам та іншим фахівцям ефективніше і швидше визначати наявність посттравматичного стрессового розладу і інших патопсихологічних станів [144].

Варто почати з визначення поняття «психологічна профілактика». Психологічна профілактика військовослужбовців – це діяльність, спрямована на попередження можливого неблагополуччя в психічному і особистісному розвитку військового та створення психологічних умов, максимально сприятливих для цього розвитку. Особливе місце серед психологічних профілактичних заходів займає профілактика посттравматичного стресового розладу. Даний вид профілактичної роботи досить складний, має ряд особливостей і різнобічність підходів. Найбільш ефективний шлях профілактики посттравматичного стресового розладу у військовослужбовців – це індивідуальна та групова підготовка військових до діяльності в екстремальних ситуаціях в поєднанні з можливістю терапії та відновлення осіб, травмованих умовами екстремальної ситуації військового конфлікту. До цього напрямку входить застосування арт-терапії [145].

Методи арт-терапії, засновані на грі і творчості, визнані в усьому світі одними з найефективніших і, при цьому, захоплюючих видів психологічної допомоги. Завдяки інтерактивним і «живим» заняттям, в короткі терміни вдається поліпшити настрій, загальний психоемоційний стан, зняти напругу і скутість, допомогти позбутися страхів, агресії, тривоги, депресії і апатії, підняти життєвий тонус і самооцінку.

Частка «арт» в слові «арт-терапія» перекладається як «мистецтво», що дослівно означає «лікування мистецтвом», тобто застосування терапевтичних методик за допомогою мистецтва або творчості. Даний вид терапії особливо актуальний для психологічної корекції психоемоційного стану людини. Головним завданням арт-терапії в психології вважається досягнення максимальної гармонії психічного стану особистості за допомогою самовираження або самопізнання. Мистецтво, в різних своїх варіаціях, дозволяє висловити і «розкласти по полицях» внутрішні почуття і емоції, переживання і тривоги [150].

Методика арт-терапії ґрунтується на твердженні, що внутрішній стан людини неусвідомлено відбивається в зорових образах, а значить і в її малюнках, скульптурах, виробих, інсталяціях, колажі та інших творчих процесах. Арттерапія не має протипоказань, підходить для будь-якого віку і категорій. Подібне лікування проводиться абсолютно добровільно, не викликаючи опору і негативного ставлення. У творчому процесі не важлива якість або художня цінність створюваного арт-об'єкта, головне – зосередитися на завданні і повністю зануритися в сам процес. Аналіз проведеної роботи повинен здійснювати, в першу чергу, автор, намагаючись самостійно розібратися і зрозуміти суть проблемної ситуації. Спеціаліст психолог або психотерапевт лише спрямовує і координує творчий процес.

Важливим моментом в профілактиці посттравматичного стресового розладу є принцип дотримання гігієнічних профілактичних процедур в поведінці військовослужбовця – правильне харчування, відмова від зловживання психоактивних речовин, режим сну і неспанья, фізичні навантаження тощо. Наступний пункт – необхідність інформованості військовослужбовця про можливі наслідки екстремальні ситуації, що дозволить уникнути бурхливої реакції на негативні прояви стресової ситуації. У багатьох випадках необхідна корекція помилкових уявлень щодо стресової реакції. Військовослужбовець повинен розуміти, що переживання екстраординарних, неспецифічних почуттів після психічної травматизації – це нормальна реакція на «ненормальні» обставини. Крім того, для профілактики хронічного перебігу посттравматичних розладів військовий повинен знати прояви стресової реакції і характерні симптоми посттравматичного синдрому для ідентифікації їх у самого себе [148].

Основоположним в підготовці військовослужбовців до умов бойових дій є формування навичок самопомоги, навчання методам релаксації та саморегуляції. Одним з таких методів роботи може виступати арт-терапія. Крім участі в профілактичній роботі самого військовослужбовця, його близьке оточення також має бути активно задіяні в даній діяльності [151].

Родинам і близьким людям, оточуючим військового, необхідно знати наступні стратегії поведінки: [143]. Уважно вислухайте розповіді військовослужбовця про те, що йому довелося пережити. Дуже важливо дати йому виговоритися в комфортній обстановці моральної підтримки близької і коханої людини. Військовослужбовець повинен знати, що його близькі готові допомогти йому психологічно повернутися до нормального, звичного життя. [144]. Проявіть терпіння до скарг, тривог і проблем військовослужбовця, які неминуче виникають після бойового стресу. Зверніть увагу на психологічний стан військовослужбовця: чи присутній у нього дискомфорт, підвищена дратівливість, тривалий знижений настрій, тривожний стан і т. д. [145]. Необхідно враховувати, що за час служби військовослужбовець відвикає від умов мирного життя, і варто змиритися з деякими змінами, які неминуче з'являються (наприклад, звичка вставати в один і той же час, класти речі чітко на свої місця і т. ін.). [146]. Не заохочуйте вживання алкоголю, нікотину та інших негативних речовин. Постарайтеся організувати альтернативні способи розслаблення (масаж, прогулянки, арт-терапія). Придумайте якусь цікаву діяльність для військовослужбовця, не давайте йому «сидіти склавши руки». Вся сім'я повинна дотримуватися однієї моделі поведінки, не повинно виникати протиріч і суперечок. Потрібно уникати конфліктів всередині родини [152].

1. Таким чином, психологічна профілактика можливості виникнення посттравматичного стресового розладу у військовослужбовців, які пережили досвід участі у військових конфліктах, виявляється необхідною для корекції соціальної поведінки військовослужбовців, поліпшення їх комунікабельності, розвитку здібностей до самореалізації, дозволу психологічних і подолання соціальних конфліктів. Крім того, це допоможе запобігти виснаженню, деформування стресом, перевантаженню психіки, навчить військовослужбовців знімати внутрішню напруженість і тривожність, збільшить ресурси і стресостійкість організму [153]. Саме всебічний підхід до психологічної профілактики найбільш ефективний для стабілізації стану військовослужбовців.

2. Значущим методом психологічної реабілітації військовослужбовців з посттравматичним стресовим розладом є арт-терапія, перевагами якої є широкий вибір видів і методів, використовуваних фахівцями. На арт-заняттях, в процесі сублимації, людина, по суті, перетворює негативний вид енергії (страх, роздратування, агресія) в позитивне творче самовираження. Під час роботи, навіть без корекційних та додаткових занять, несвідомо відбувається трансформація початкової проблеми і настає позитивний терапевтичний ефект. В процесі арт-діяльності людина розслабляється, знімає напругу і скутість, нервова система заспокоюється. Показаннями до лікувальної терапії може стати будь-яке відхилення психоемоційного або психічного стану людини [154].

3. Військовослужбовці, які опинилися в ситуації військового конфлікту, потребують психологічної профілактики виникнення посттравматичного стресового розладу. Перш за все, це повинна бути підготовка військовослужбовців до умов бойових дій, формування навичок самопомоги, навчання методам релаксації та саморегуляції, а також робота з сім'ями військовослужбовців, оптимізація стратегій їх поведінки і ставлення до травмованого військовослужбовця.

SECTION 4. PHARMACY

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1.4.1

4.1 Pharmaceutical aspects of women's reproductive health

One of the main and priority tasks of the World Health Organization (WHO) is the health of women during pregnancy, because it depends on the state and quality of health of future generations [155, 156].

Nowadays, due to the decline in the quality of life of people, which is related to the deteriorating environmental situation and economic troubles, there are negative trends in population health and the deepening demographic crisis. The state of reproductive health is of particular concern, which is a necessary part of the health of the nation as a whole and ensures the continued existence and development of society. According to the Ministry of Health of Ukraine, disorders of women's reproductive health account for 15-20% of all diseases, including death and disability [157].

In the field of women's reproductive health the inflammatory problems of female genitals representing the whole spectrum of diseases of a tract remain an actual problem [157, 158]. Number of inflammatory diseases of the female genital organs tends to increase and accounts for 13 - 25% of all diseases of the reproductive system [157-160].

Inflammatory diseases of the female genital organs include various nosological forms. Today, pelvic inflammatory disease (PID) accounts for 60% of the total number of gynecological nosologies [160]. According to the localization of the inflammatory process, it is divided into diseases of the lower (vulvitis, vulvovaginitis, endo- and exocervicitis, colpitis etc.) and upper genital tract (endometritis, salpingo-ophoritis, parametritis, perimetritis etc.) [158].

The authors research [157] noticed a change in the origin of the inflammatory process: from 1990 to 2000, acute forms of salpingoophoritis predominated (67%), and from 2000 to 2020 - exacerbation of chronic inflammatory process (74,5%) became the predominant form.

The quality of life of a pregnant woman is a worldwide core value both in a holistic sense and in a social aspect, which includes the possibility of ensuring a standard of living that is necessary for a successful pregnancy and, if necessary, the possibility of applying for pharmaceutical care.

Ukraine, like other European countries, has a very low birth rate. The economic and social consequences of the demographic decline in the birth rate is a problem that can be solved by developing a harmonized with European and international legislation regulatory and technical framework governing medical and pharmaceutical activities.

Family planning is one of the human rights. Ukraine, like most countries in the world, has signed major declarations and other international human rights instruments, which guarantee the right of women to receive adequate medical care based on information, counseling and family planning services, the right of the child to a healthy and desirable birth, and the right of married couples to independently and consciously decide how many, where and when to have children [161].

According to the WHO, family planning includes prevention of unwanted pregnancies, choice of time of birth of children depending on age, health status of parents, birth of only desired children.

Research on identifying priority ways to develop a national regulatory system in the field of medical and pharmaceutical care for women during pregnancy is one of the urgent and necessary tasks in the field of health care.

Nowadays, the institutional problems of the family are effectively addressed through a specially organized system of public policy on the family, women, children and youth. This is facilitated by legislative provision of favorable conditions for family development, effective implementation of its reproductive, educational, economic, social functions, observance in practice of the principle of equality of rights of women and men, implementation of targeted policies on youth employment, prevention of child neglect and begging, prevention of social orphanhood [162].

The World Health Organization (WHO) defines maternal death as «the death of a woman that occurred during pregnancy or within 42 days of its termination (regardless of its duration and location) for any reason related to the pregnancy, its

complications or pregnancy monitoring, but not from an accident or random causes» [163]. In 2019, the United States found that 754 women died from maternal mortality, compared to 658 in 2018.

To characterize maternal mortality, maternal mortality rate is important (the ratio of the number of maternal deaths to number of live births or total number of births (live births and stillbirths together) and the level or rate of maternal mortality (maternal deaths per 100,000 live births). Maternal mortality rate in 2019 (20.1 deaths per 100,000 live births) was significantly higher than in 2018 [164].

According to the Opendatabot portal, in 2020 Ukraine has the lowest birth rate in 10 years. It amounted to 293,457 people, while the death rate reached 616,835 people. In general, in 10 years the birth rate in Ukraine has decreased by 40% [165].

It should be noted that the reproductive system of women largely depends on gynecological health, degree of awareness of methods and means of contraception, culture of reproductive behavior [166].

Accumulated to date clinical and experimental experience in the use of drugs during pregnancy requires a comprehensive research, that takes into account not only safety but also the degree of organization and availability of pharmaceutical care for pregnant women at the state and regional levels.

Concept of development of pharmaceutical sector of healthcare industry of Ukraine provides for the solution of priority tasks on improving the availability and quality of health care, maintaining and strengthening health of the population, as well as maternity and childhood protection. The most important mechanism for implementation of this program task is the issue of population growth, which can be ensured by improving system of reproductive health [167].

Simultaneously, reform processes taking place in the field of health care in Ukraine require establishment of modern priorities and requirements for quality of pharmaceutical care, which requires appropriate changes in management approaches, procedures and methods [168].

Rational use of drugs during pregnancy is an important problem and at the same time remains one of the least studied. Relevance of improvement of pharmaceutical

care for diseases of pregnant women considering evidence data in accordance with requirements of Good Pharmacy Practice (GPP) and rational use of drugs requires evaluation of drugs prescribed to pregnant women, in terms of the principles of «medicalization», compliance with which ensures safety, rationality and effectiveness. A group of authors (Maksimovich N.M., Zaliska O.M., Kosyachenko K.L.) segmented drugs by safety categories according to FDA classification [169].

Strategy for maintaining health of pregnant women is also a priority for health care system. The UN «Millennium Development Goals» program has a theme «Improving maternal health and reducing child mortality» [170]. Optimization of medical supply for pregnant women is actual problem, that should be addressed in the near future.

Special significance in health care system of Ukraine is the protection of motherhood and childhood due to their importance for development of society and ensuring interests of every family or citizen. WHO defines: formation and preservation of reproductive health is key to quality implementation of reproductive right of every woman. Necessary components are: healthy lifestyle, sex education, prevention of sexually transmitted infections, family planning, pre-pregnancy training, quality services for monitoring pregnancy and childbirth, newborn care, motivated preventive dynamic monitoring of women, timely detection and treatment of gynecological diseases, prevention of oncogynecological pathology, which is achieved through the application of measures in the field of public health [171].

Modern organizational approaches recommended by WHO require adherence to quality of health care, which consists in ability of health care services, which contribute to improving quality of health of both individuals and groups of patients. To accomplish this task, health services need to be characterized by safety, efficiency, timeliness, efficiency, social justice and a focus on people's needs and interests.

In Ukraine, in the process of reforming health care system, constant attention is paid to solving the most pressing problems related to preservation of maternal and child health, reducing their mortality, morbidity and disability. At the stage of reforming

domestic medicine, there is also issue of maternal health care, which requires implementation of high-quality medical and pharmaceutical care.

These studies are especially important in context of reforming domestic health care system in direction of building socially oriented models of pharmaceutical supply and formation of appropriate legal and regulatory framework in implementation of compulsory health insurance, which is also gaining relevance.

Health of pregnant women in Ukraine is unsatisfactory due to trend of increasing morbidity, prevalence of diseases and disabilities. Process of depopulation, which has been observed in Ukraine since 1990, has become a demographic crisis, in which preservation of life and health of every pregnant woman is becoming extremely important nationwide [165].

Level of disability among children also remains high, which is one of the most unfavorable phenomena in the complex characterization of the state of health and social well-being of the population. Statistics data convincingly show the high prevalence of chronic pathology among pregnant women, and their health status can be described as catastrophic. Economic difficulties, reduced attention to social problems, continuous inadequate increase in the negative impact of environmental and medical and social risk factors, deteriorating nutrition, reducing the effectiveness of traditional preventive measures has led to this situation. These are just some of the problems that affect health of pregnant women, solution of which has a nationwide character. Ukraine, as a member of WHO, should take appropriate medical measures recognized by WHO as the most cost-effective. State health policy became the object of study of many scientists in pharmacy.

Organizational, informational and pharmacoeconomic studies of pharmaceutical care for various diseases in Ukraine were conducted by scientists such as D.S. Volokh [172, 173], M.S. Ponomarenko [174], A.A. Kotvitska [175] etc. Some pharmaceutical aspects of drug supply of pregnant women in hospital were studied by M.L. Syatin with co-authors [176], methods of pharmacoeconomic analysis at the risk of abortion processed by L.V. Yakovleva, O.V. Tkatchow [177].

Work of Kazimirova N.V. [178] is devoted to study of clinical course of pregnancy, childbirth, postpartum period and condition of newborns in women who used combined oral contraceptives (COCs) to plan their first pregnancy, which is confirmed by clinical and statistical development of pregnancy and childbirth. It has been proven that method of family planning provides most favorable result of first birth and makes it possible to justify the most optimal method of family planning and first pregnancy. Birth control, maintaining women's health, reducing maternal and perinatal mortality, gynecological morbidity, prevention of abortion-related complications are largely determined by effectiveness of modern contraceptives as an alternative to abortion (Kazimirova N.V.) [178].

Nowadays, the most effective and common methods of birth control are hormonal contraceptives, introduction of which into clinical practice has been possible since 1960 and is associated with names of American scientists G. Pincus and M. Garsid, who showed that hormonal contraceptives inhibit ovulation in 100% of women. Peculiarities of pregnancy and childbirth in women who used combined oral contraceptives of the III generation when planning first childbirth were revealed.

Therefore, hormonal contraceptives are highly effective means of preventing pregnancy. Arsenal of existing drugs is quite wide and allows individual selection of oral contraceptives (OC) taking into account health status, patient's desire, which significantly reduces incidence of adverse reactions and provides high acceptability of this contraceptive, thus contributes to family planning [178].

Gravchenko L.O. together with co-authors [179] conducted research on study of contraceptive market, treatment regimens and standards, behavior of end and intermediate (doctors) consumers for prevention and treatment of diseases of reproductive system in hospital, outpatient clinics for self-treatment of patients. Methodological approaches to the rational individualized choice and use of modern competitive contraceptives, introduction of assortment lists of contraceptives developed on the basis of evidence-based medicine and pharmacoeconomics, taking into account their affordability were developed [179].

It is no secret that use of modern methods of contraception has significant advantages over abortion. According to WHO, about 73 million artificial abortions are performed annually in world. Six out of ten unplanned pregnancies and 3 out of 10 pregnancies end in abortion. Statistics show that 45% of all artificial abortions are dangerous, 4,7 to 13,2% of maternal deaths per year can be classified as dangerous abortions [155].

Situation with abortions in Ukraine is considered by experts as ambiguous: high level of their prevalence is combined with tendency of a steady decrease in their number. According to Opendatabot portal, 163,668 abortions were registered in Ukraine in 2011 and 64,574 in 2020, which indicates a 2,5-fold reduction in the number of abortions [165].

Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine provides information that the total number of abortions as of 2020 – 61,048 cases: of which, spontaneous abortions – 10,744, which is 17,5%; unspecified (spontaneous abortions without criminal intervention, if the woman was not registered for pregnancy in a women's clinic) – 20,958 (34%); pregnancy, which was terminated before 12 weeks – 55,251 (90,5%); medical (legal) abortion during pregnancy for a period of 12 to 22 weeks – 1,246 (2%) [180].

In connection with existing abortion rates, Ukraine has moved from category of countries with a high prevalence (more than 20 abortions per 1000 women of fertile age (WFA)) to the category of countries with a medium prevalence (15 to 20 abortions per 1000 WFA). However, abortion in Ukraine remains one of the methods of birth control for a significant number of families - 2% of women of childbearing age [180].

The closest to Ukraine indicators are in China, the USA and Australia (Fig. 1). Herewith overpopulated China is pursuing a conscious policy of birth control. The United States and Australia are among the few developed countries that do not have demographic problems. Though countries of Western Europe have demographic difficulties, number of abortions per 1 woman is 3,5 to 7 times lower.

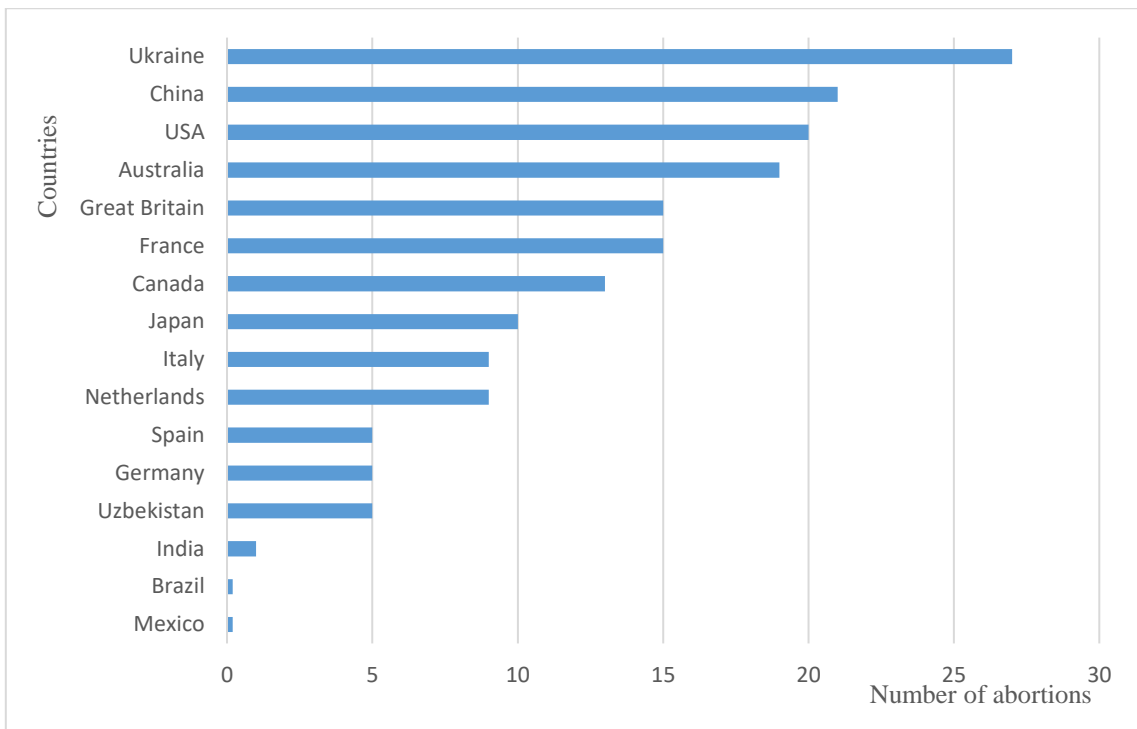


Figure 1. The number of abortions in most countries per 1000 women aged 15 to 44

In the structure of abortions in 2020, 68,6% of women living in cities and 31,4% of women living in villages. This is due to fact that share of urban population is 2/3 of the total population.

Level of abortions by age groups according to results of a sociological study are shown in Fig. 2.

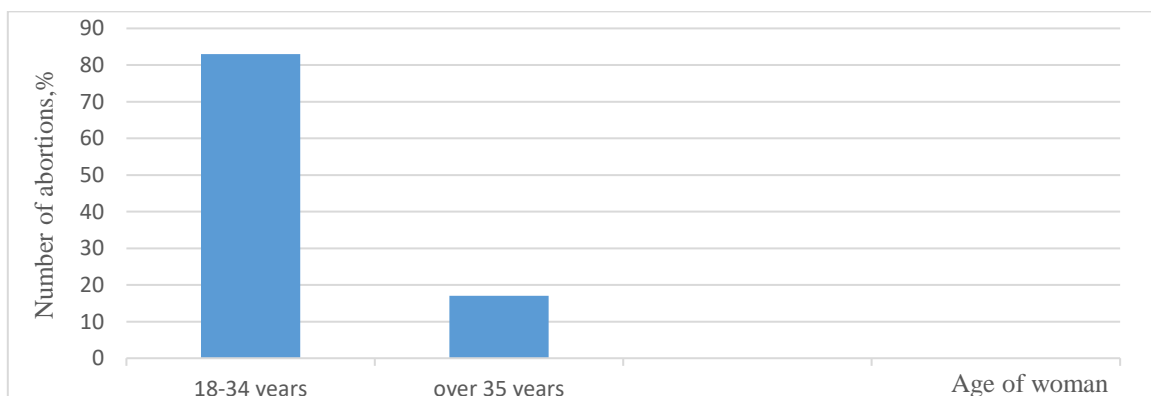


Figure 2. Number of abortions depending on the woman's age

Main reason for abortions, according to experts, is ignorance and unwillingness of Ukrainian women to use modern methods of preventing unwanted pregnancies, including hormonal drugs [181]. An important point in this matter is lack of awareness

of wide choice and possibility of individual selection of effective contraceptives for each woman. It is possible to take into account not only phenotypic and age features, but also to choose a convenient dosage form with a certain mode of application [182, 183].

Recent research have shown that family planning through increased use of spermicides has a beneficial effect on women's health.

In recent years, significant progress has been made in medicine and pharmacy in improving and supplementing arsenal of contraceptives. Schemes have been developed to take into account characteristics of each woman, namely: health status, presence of bad habits, working conditions, individual needs, fertility phase, age etc.

Modern methods of contraception are divided into: physiological, barrier, chemical, hormonal and antihormonal, intrauterine therapeutic systems (ITS), surgical. To assess effectiveness of each method of contraception, Pearl Index is usually used, which shows number of pregnancies in 100 women during the year when using a particular method of contraception. The lower this figure, the greater effectiveness of the method of contraception [184].

Contraceptive methods play an important role in preserving women's reproductive function, as they not only prevent unwanted pregnancies but also reduce risk of sexually transmitted infections. Therefore, choice of a particular method of contraception is important in the prevention of these diseases [185, 186].

The most common method of contraception is oral. We conducted research (pharmacy-based questionnaires) on women's adherence to certain types of contraception and compared it with use of contraceptives by women in Western Europe (based on literature analysis) (Fig. 3).

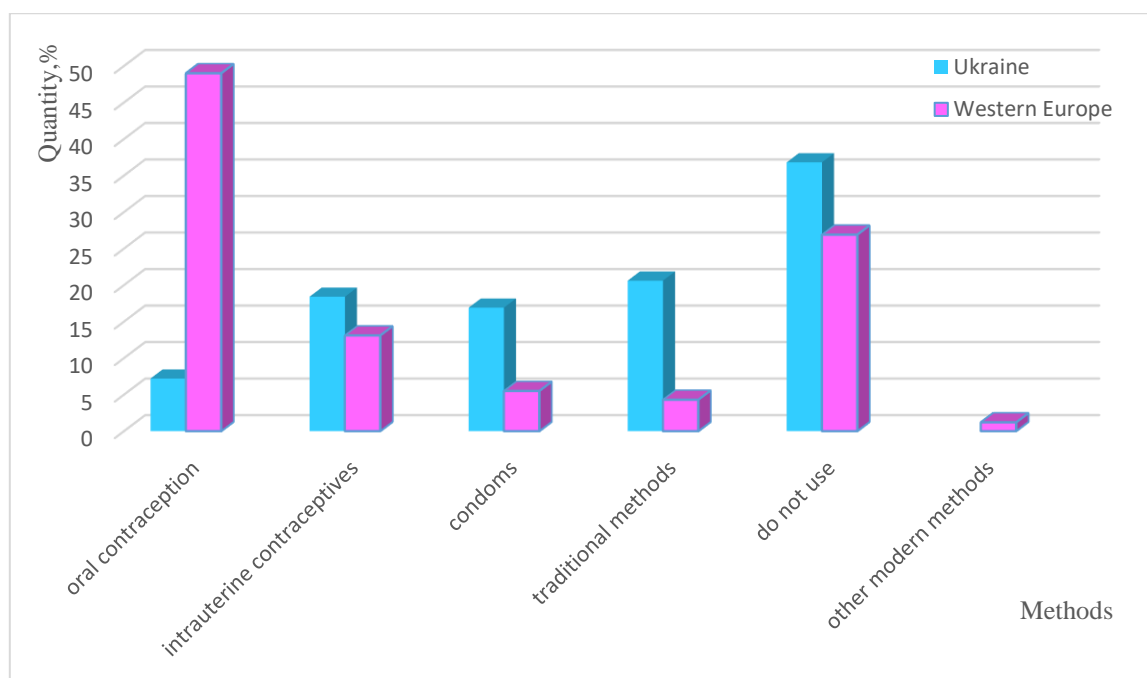


Figure 3. Use of contraceptive methods by women in Ukraine and Western Europe

As can be seen from Fig. 3 significant number of women use oral method of hormonal contraception. However, use of oral contraceptives has a number of side effects: cardiovascular disease, nausea, mood swings and depression, decreased libido and more. The main disadvantage of oral contraceptives is lack of ability to prevent the transmission of sexually transmitted diseases.

Based on the above, it can be argued that the main areas of women's reproductive health are to address two issues: prevention of unwanted pregnancies and medical abortion; prevention of sexually transmitted infections.

At the present stage, the State Pharmacopoeia of Ukraine, as well as pharmacopoeias of leading countries, distinguishes a group of drugs for vaginal use - liquid, soft or solid drugs intended for vaginal administration to ensure local action, namely: pessaries, vaginal tablets and capsules, vaginal solutions, emulsions and suspensions, tablets for preparation of vaginal solutions and suspensions, soft drugs for vaginal use (ointments, creams or gels), vaginal foams and tampons [187].

Topical contraceptives have certain specifics, namely that in order to have a spermicidal effect, local contraceptives (LC's) must have good permeability and meet a number of requirements. Namely: have high adhesion to vaginal tissues, ensure

accurate dosing and stability of the drug concentration, do not show side effects, do not irritate the vaginal mucosa, do not affect the vaginal microflora, do not penetrate into the blood, maintain physicochemical parameters during the shelf life, to be comfortable in application, convenient at transportation and storage.

Using of mild dosage forms (MLD) in gynecological practice has certain features that are associated with the complex relief of the vaginal mucosa and its constant hydration.

Much of the local contraceptives are available mainly in form of suppositories, which, until recently, was considered a universal form and was prescribed to almost all women. However, results of a study of the convenience of using local contraceptives, conducted by specialists of the family planning department of the NSI of POG of the NAMS of Ukraine revealed a feature: for women, the time factor is important. It takes 10 to 15 minutes for the suppositories to take effect, which may be considered inconvenient by some patients.

Intravaginal use of metronidazole has been suggested to prevent vaginal infections. Results of comparative studies have shown the high effectiveness of metronidazole (91%), used in the treatment of bacterial vaginosis (BV) [188].

Oral metronidazole may be complicated by diarrhea, allergic reactions: urticaria, skin rash. Due to the fact that oral administration has a significant number of adverse reactions, many clinicians prefer vaginal route of administration, which is not inferior to the effectiveness of oral therapy. It is best because of the lower likelihood of side effects, as well as the possibility of treating pregnant women and breastfeeding women. Currently widely used metronidazole gel 0,75%, which is used intravaginally. The efficiency of its use is 85 - 91%. The only manufacturer of metronidazole in the form of a gel in Ukraine is Unique Pharmaceutical Laboratories India.

Gels are cohesively dispersed ultra- and microheterogeneous dispersed systems with gaseous and liquid dispersion media, which have some properties of solids, including ability to retain shape, some strength, plasticity, often elasticity.

Gels are formed from highly dispersed systems during their coagulation, when the particles of the dispersed phase due to molecular adhesion (due to molecular forces

of different nature) form a spatial grid, while system does not stratify. Gels are formed due to loose coagulation by a relatively small number of coagulation centers on the surface of particles of dispersed phase. A group of typical gels is formed by lyophilic (reversible) highly dispersed systems of colloidal surfactants. Gels are formed from corresponding sols when concentration of colloidal surfactants increases or when temperature decreases. A specific property of typical coagulation structures is thixotropy — ability of gels to be released spontaneously in time after destruction due to mechanical action, as well as to turn into a sol under action of physicochemical factors. Gels can be not only coagulation-thixotropic, but also condensation-crystallization structures. The latter are formed from typical lyophobic sols, between the particles of which there is a chemical bond. They have high strength and break down without reversible [189]. Gels for contraceptive vaginal use have a number of positive characteristics. They are convenient because they can be used on any day of the cycle, they can be used immediately before sexual intercourse. In addition, barrier contraceptives do not affect a woman's hormonal background, and therefore are ideal for nursing mothers.

Creams are heterogeneous dispersed systems based on emulsions, which have a Newtonian type of flow and low values of rheological parameters. Their widespread use in medical practice is due to possibility of a combination of immiscible liquids, regulation of bioavailability of substances, elimination of irritating effects on skin and mucous membranes of certain substances. There are direct emulsions (type o/w), inverse (type w/o), and multiple, in which drops of the dispersed phase serve as a dispersed medium for smaller drops. Depending on the type of emulsion base, creams, in turn, are divided into hydrophobic (based on emulsions w/o or o/w/o) and hydrophilic (based on emulsions o/w or w/o/w), stabilized by appropriate emulsifiers. Hydrophilic creams also include colloidal dispersed systems consisting of water-dispersed or water-glycol solvents higher fatty alcohols or acids stabilized by hydrophilic surfactants. Type and properties of cream depend on composition, ratio of liquid phases, quantity and chemical nature of emulsifier, method and temperature of manufacture and other factors. Low-concentration emulsion systems are typical liquid

drug systems. As concentration of dispersed phase increases, the viscosity of system increases sharply, system becomes gelatinous and acquires properties of a gel [189].

Vaginal cream has a contraceptive effect immediately after administration and retains its effect for a long period of time.

Use of ointments to affect local processes has been known since ancient times, but for a long time vaginal soft drugs have been positioned mainly as a means of local contraception [190].

In fact, only in the 90's of the twentieth century, due to development of medical and pharmaceutical science, formed an understanding of importance of right choosing not only drugs but also soft dosage form to ensure proper effect of topical therapy, determined by severity of inflammation and desired depth effects: the more acute process, the milder selected dosage form should act [191, 192].

According to V.A. Golovkin and co-authors, hydrophobic ointments are used to a limited extent in local treatment of women's urogenital tract (usually applied only to paravaginal or perianal areas) due to occlusive effect, and therefore contraindicated in acute inflammatory processes [192]. In addition, they do not absorb vaginal secretions and are poorly washed off. Use of hydrophobic ointments, according to some authors, is appropriate for chronic diseases of external genitalia as carriers for antifungal and analgesic drugs.

In the topical treatment of both acute and chronic gynecological diseases can be used emulsion ointments and creams, as well as hydrophilic mild drugs. Because they are easily mixed with vaginal secretions, do not interfere with moisture and gas permeability of the mucous membrane, can adsorb significant amounts of secretions and exudate, and are easily washed off without leaving a greasy mark.

Biopharmaceutical studies conducted during this period have shown that the most effective therapeutic effect is provided in the presence of drugs in a mild dosage form in dissolved state. Taking into account hydrophobic properties of most antibiotics, antimicrobials and antifungals, the main efforts of researchers were focused on development of emulsion ointments and creams for treatment of women's urogenital tract.

Thus, in 1990, Hillier S. and co-authors established feasibility of topical treatment of bacterial vaginosis using clindamycin phosphate as an emulsion cream [193].

A study by a team of researchers led by M. Bourin of the pharmacokinetics of clindamycin phosphate in the form of 2% cream showed the degree of bioavailability of local application of this antibiotic, appropriate to systemic therapy, but with fewer side effects, which allowed to recommend this dosage form for inclusion in standard treatment regimens for infectious processes in the vagina [194].

During same period, drug manufacturers developed vaginal creams with cyclopiroxolamine, clotrimazole, econazole nitrate, ketoconazole, natamycin, estriol, and improved form of vaginal applicators, which replaced dosage with a syringe [195, 196].

In Ukraine during the 90's of the twentieth century, research was focused mainly on development of composition and technology of multicomponent vaginal creams and gels. Thus, V.A. Golovkin substantiated composition and technology of vaginal cream with a substance that has a wide range of antimicrobial action, mebetisol and anti-inflammatory component - sodium salt of mefenamine [197].

Collective of authors led by V.A. Golovkin proposed, for purpose of local therapy of inflammatory diseases of urogenital tract of women, vaginal cream with nitroxoline [197].

In the XXI century, due to the further increase in incidence of infectious and inflammatory diseases of reproductive tract of women and development of resistance to major groups of drugs which have been used for a long time for their treatment, continues study of effectiveness of clinical use of existing drugs. Thus, effectiveness of intravaginal use of metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis was proven in randomized placebo-controlled studies conducted in 2002 by Koumans E.N. with co-authors: topical therapy using 0,75% metronidazole gel (5 g once every 5 days) is as effective as oral use (500 mg twice daily for 7 days) [198].

According to A.A. Khryanin and O.V. Reshetnikov, relative bioavailability of 1% vaginal gel metronidazole is in 2 times higher than bioavailability of vaginal tablets

of 500 mg with a single injection, due to the high ability of drugs from gel base penetrate secretion of vaginal mucosa. Randomized comparative and placebo-controlled studies have shown clinical benefits of 7-day vaginal use of 2% clindamycin phosphate cream over oral use of 300 mg clindamycin twice daily for 7 days [199].

Also at the present stage, search for new combinations of active substances and substantiation of the type of dosage form continues in order to more fully influence pathogens that cause development of PID. Thus, E.V. Drogovoz for treatment of nonspecific vaginitis developed a combined cream containing clindamycin and miconazole, which due to combination of two active substances provides a wide range of effects, including anaerobic microflora, with minimal manifestations of systemic side effects [200].

The combination of clindamycin antibiotic with antifungal component terbinafine in vaginal cream on the background of experimental traumatic-bacterial-fungal vaginitis in experimental animals has been pharmacologically reasonable [201].

A group of researchers led by S.S. Kamaeva processed composition and technology a number of vaginal ointments with antimicrobial and contraceptive action, API's of which are ethonium, chlorhexidine bigluconate and sodium sulfacyl [202].

Therewith, it can be stated that the available range of soft vaginal drugs for treatment of infectious and inflammatory processes is limited and does not fully solve the problem of effective treatment of reproductive tract of women.

The development of nanotechnology, as a basic concept of the early XXI century, led to creation of drug pellicle - a fundamentally new dosage form, which belongs to therapeutic systems with controlled release of API and directed their entry into certain organs, tissues or cells [190].

Using pellicle in treatment of gynecological diseases allows to provide topical action in area of pathology or as close as possible to it, while achieving a significant reduction in single and course doses of drugs and, consequently, reducing toxicity, intensity of side effects and violation of natural defense and compensatory mechanisms of organism [190].

Production of pellicle based on polymers provides them with sufficient plasticity to attach to mucous membrane of urogenital tract and long-term retention on it, which favorably distinguishes vaginal pellicle from tablets and capsules. Vaginal pellicle also have an advantage over creams and ointments, as they are able to provide a prolonged effect with a given rate of drug release at site of application [203].

The above has caused considerable interest of leading scientific schools in Ukraine and other countries in the development of this dosage form. According to results of research conducted during last decade, vaginal medicinal pellicle with antibiotics - tetracycline, nystatin, gentamicin, erythromycin, intended for treatment of gynecological diseases have been proposed.

Rudko O.O. developed the composition and technology of medicinal pellicle with ofloxacin for the treatment of infectious diseases of the urogenital tract [204], and Kulish O.I. and co-authors developed medicinal pellicle with prolonged release of cephalosporin antibiotics - cefazolin and cefotaxime [205].

For treatment of inflammatory diseases of the urogenital system of women T.N. Litvinenko processed the composition of 2 polymer pellicle: quinozol, a substance with pronounced antiseptic, antibacterial and antifungal effect [206] and gentamicin sulfate [207].

Possibility of using BAS of medicinal plants to provide anti-inflammatory, antiseptic, antimicrobial and reparative action in treatment of diseases of women reproductive system is being actively studied. Medicinal pellicle with extracts of yarrow, fennel, chamomile, sage, plantain, aloe and with romazulan and chlorophilipt have been proposed [208].

The analysis historical stages of development of the main types DF intended for topical effects on infectious and inflammatory processes of the reproductive tract of women, shows the relevance of inclusion in the treatment process of gynecological nosologies of modern drugs, created taking into account specifics of the penetration of API through the mucous membrane of the female genitalia and able to influence the main elements of etiology and pathogenesis of this group diseases.

Particular attention should be paid to the health of pregnant women and to improving the organization of pharmaceutical supply.

Author Gravchenko L.O. [179] formed a socio-demographic portrait of contraceptive users, determined characteristics of consumer behavior, including motivation and purpose of consumption, calculated coefficients of availability in local pharmaceutical market, which allows specialists of medical institutions and pharmacies to make informed decisions about rational contraception women of different ages, considering gynecological health and economic affordability. A methodological approach is also proposed, which is based on the results of comprehensive research and the concept of improving pharmaceutical care (PC) in the field protection of reproductive health.

Maksimovich N.M. in her scientific works [209] substantiated approaches to improving information support of rational use of drugs during pregnancy according to evidence-based medicine, developed methods of pharmacoeconomic analysis of treatment diseases in pregnant women to optimize cost of pharmaceutical care and reimbursement. She developed medical records of patients (214 documents) from gynecological departments of district and regional hospitals and a specialized center clinical protocols governing treatment of diseases of pregnant women: preeclampsia (PE), threat of premature birth (TPB), nausea and vomiting (NVP); analysis of the range of registered drugs for the treatment of PE, TPB, NVP in accordance with WHO recommendations, British National Form (BNF) in comparison with the State Register of Medicinal Products of Ukraine (SRMP), State Formulary of Ukraine (SF); systematized evidence of efficacy, safety of drugs, including herbal, for rational pharmacotherapy of pregnant women. Author also analyzes incidence and prevalence of diseases during pregnancy in Ukraine and world; treatment standards of international organizations for treatment process [209].

Saltuk O.V. [210] researched question improvement of pharmaceutical care for pregnant women, analyzed key objective and subjective factors, which influencing compliance of pregnant women and created a medical and social portrait of target consumer of PC among pregnant women, estimated cost of medical care for pregnant

women in outpatient settings treatment. Also were calculated costs of pharmaceutical care for pregnant women in provision of inpatient and outpatient care from point of view of distribution of sources of funding for PC, which allows to optimize costs in implementing the strategy of providing PC to pregnant women suffering from pathology.

Author conducted a marketing analysis of range of drugs within of outpatient and specialized medical care, studied individual cards of pregnant women and letters of appointment from history of pregnancy and childbirth, and developed a universal algorithm for drug selection in formation of pharmaceutical counseling.

An analysis of domestic and foreign literature confirms conclusion that most domestic studies conducted by specialists in clinical pharmacology are aimed at the clinical aspect of therapy for pregnant women, with insufficient attention paid to complex problem of organizing medical care for this socially significant category of population.

In scientific publications there are isolated studies of prescriptions for pregnant women, including marketing analysis of range of drugs, pharmacoeconomic analysis of assortment (ABC-, VEN-, frequency analysis, analysis cost of medical care for pregnant women), evaluation of prescriptions in terms of fetal safety; assessment of compliance with pregnant women [210]. However, the practical solution of the problems of scientific and methodological support of PC for pregnant women requires in-depth research on development of the concept of PC for pregnant women with pharmacoeconomic justification of treatment regimens. We have proved that due to the high medical and social importance of pregnant women's health, certain aspects of providing PC to pregnant women (pharmaceutical consulting, safety of fetal medications, etc.) have not been reflected in current concept of PC in Ukraine.

Research of Kasyutina O.L. [211] deserves attention on development of scientifically sound methodological approaches to improve quality of life of pregnant women by optimizing supply of drugs and conditions of their rehabilitation at the regional level. Particular attention is paid to current state of government regulation of social protection of pregnant women and legal framework governing, which regulates

the organization of affordable medical and social care for women during pregnancy and childbirth. Author analyzes features of medical care for pregnant women at stages: outpatient, inpatient and spa treatment, conducted an expert evaluation of the range of drugs intended for treatment and prevention of pregnant women to establish their safety, effectiveness, rationality and frequency of use.

Using factor analysis (Delphi method) [211] identified the main factors that have the highest level of impact on drug consumption during pregnancy, namely: pregnancy complications, infectious diseases and cases of self-medication.

According to FDA classification, [211] was segmented according to safety categories assigned to pregnant women, which confirms the need for regular monitoring of compliance with the principles of "medicalization" and evidence-based medicine selection and appointment of safe drugs for pregnant women. Also noteworthy are algorithm and methodological approaches to building an organizational and functional model based on the principles of "medicalization" of drugs and optimization of assortment policy in system of medical care for women during pregnancy, which will improve quality of life of pregnant women.

Shilkina O.O. [212] conducted research that includes scientific substantiation of methodological approaches to improving the system of pharmaceutical care in Ukraine by developing and elaboration recommendations for establishment of pharmacist protocols and tools to ensure quality in pharmacies in standardization of medical and pharmaceutical care.

In order to integrate into modern domestic health care system, a group of authors [213] proposed a model of the PC process, which involved specialists in practical pharmacy to provide PC on the rational use of contraceptives, and a draft pharmacist's protocol for dispensing over-the-counter medications to prevent unwanted pregnancies and promote family planning [213]. For this purpose the general classification of indicators of quality of PC on signs and properties as a component of medical care was offered, and also features of a choice of a method of their calculation are defined.

Preservation of women's reproductive health is an integral part of Ukraine's demographic policy, so the organization of measures to improve prevention, diagnosis

and treatment of women, pharmaceutical care for the rational use of contraceptives remains an urgent problem that requires more in-depth analysis and regular monitoring of medical principles.

4.2 Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activity of callus cultures *Delphinium elatum* L.

Research that provides the development of drugs based on natural raw materials, including medicinal plants, is an important task for modern medicine. The search for promising plants among the representatives of the Ukrainian flora is an urgent task for pharmacies today. The flora of the Carpathians is extremely rich and diverse. Many representatives of the Carpathian flora have useful and healing properties. That is why for many centuries used in folk medicine for decoctions, tinctures, and ointments for the treatment and prevention of many diseases. Among the plants common in the Carpathians, there are relics, endemics, and rare and endangered species that need protection and conservation measures. Plants of the *Ranunculaceae* family, in particular *Delphinium elatum* L. in Fig.1, are promising objects for research [214].



Figure 1. *Delphinium elatum* L.

Delphinium elatum L. (*alpine delphinium* [215], *candle larkspur* [216], *dau-phinelle élevée* [217], *pied d'alouette élevé* [218]) – unique, extremely rare, one of the most popular medicinal plants of the Ukrainian Carpathians, which is actively used in ethnomedicine.

Delphinium elatum L. – perennial herb, stem 80-200 cm high, hollow, branched; root system - rod-fibrous, leaves 8-9 cm long and 15-16 cm wide, rounded or rounded-heart-

shaped, at the base - deep-heart-shaped, their plate is cut into 3 parts. The flowers are blue and purple. Flowering period - June-July. Reproduction - generative, vegetative. Grows on neutral, moist, humus, mostly carbonate soils [219].

The plant's distribution area in Ukraine is the territory of the Carpathians within the Ivano-Frankivsk and Zakarpattia regions (Borzhava massif, Marmaros massif, Gorgan and Chivchyn mountains) in Fig.2 [220].



Figure 2. Distribution of *Delphinium elatum* L. on the territory of Ukraine

Delphinium elatum L. is listed in the Red Data Book of Ukraine (III category - rare species). Natural populations suffer from continuous deforestation and cattle grazing, natural reproduction is weak.

Medicinal plant raw materials are herbs and seeds, which have long been used in ethnomedicine to treat toothache and headache, cystitis, conjunctivitis, pneumonia, pleurisy, and skin diseases. The plant has pronounced antiparasitic and hemostatic properties, anti-inflammatory, wound healing, immunosuppressive, analgesic, antitumor, cardiogenic, antihypertensive, vasodilator, and other actions [221,222].

There are no products based on *Delphinium elatum* L. on the Ukrainian market of medicines. Raw material stocks of medicinal plant raw materials are very limited and are not subject to commercial use [220].

An alternative promising source of biomass is the use of biotechnological methods for growing *Delphinium elatum* L. *in vitro*. The resulting biomass may contain the full range of biologically active compounds inherent in this plant [223].

The literature describes various methods of introduction into the culture of *in vitro Delphinium elatum* L. and variants of culture media, obtaining a culture of isolated roots, and micro-dilution of the plant [224-226].

The study aimed to introduce *Delphinium elatum* L. *in vitro* culture, obtain extracts of *Delphinium elatum* L. biomass, and study the content of phenolic compounds, flavonoids, and antioxidant activity.

Delphinium elatum L. seeds were harvested on the slopes of Igrovets Mountain (Gorgany Massif, Ivano-Frankivsk Region) in July-August 2019-2020.

Performed pre-sowing treatment of *Delphinium elatum* L. seeds to improve their germination. The most optimal scheme of pre-sowing treatment and sterilization of seeds for planting in the Murashige-Skuga medium is the following: machining by damaging the seed coat, wetting with cold sterile water, and refrigeration for 48 hours - 70% ethyl alcohol (2–3 min) - 10% sodium hypochlorite solution (20 min) – sterilized bidistilled water (triple). Under such conditions, the yield of viable explants was 84%. Then the seeds were transferred to agar medium Murashige-Skuga (MS) and incubated at 16 hours photoperiod and a temperature of $+ 24 \pm 1$ ° C, with a light of 2000 lux and relative humidity of 70%. Determined the sterilization efficiency (percentage of aseptic seeds relative to the total number of original seeds) in each of the samples for 7 days and germination efficiency (percentage of seeds that formed viable after treatment with sterilizing agents sprouts).

The next step was the further cultivation of *Delphinium elatum* L., which was performed on Murashige-Skuga (MS) medium [227] with the addition of growth regulators. Explants to initiate callusogenesis were roots, meristematic apices and hypocotyl. The main factors influencing the induction of callusogenesis include the composition of the culture medium and cultivation conditions [223].

Kinetin, 6-benzylaminopurine, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and naphthylacetic acid in various concentrations were used for callusogenesis. The carbon

source was glucose (30 g / l). Cultivation was performed for 35 days. The explants were cultured under the following conditions: photoperiod 16/8 h (light/dark), illumination 2000 lux, temperature 25 ° C (\pm 2° C), and relative humidity 70%. The frequency of callusogenesis was defined as the ratio of the number of explants with callus to their total number [227]. Variants of the nutrient medium of MS with different content of growth regulators are presented in table.1.

Table 1.

The content of growth regulators in the nutrient medium, mg / l

Growth regulators	MS environment					
	MS 1	MS 2	MS 3	MS 4	MS 5	MS 6
<i>6-benzylaminopurine</i>	1,0	10,0	5,0	10,0	10,0	10,0
<i>naphthylacetic acid</i>	0,2	–	0,6	–	1,0	–
<i>2,4-dichlorophenoxyacetic acid</i>	–	0,1	–	0,5	–	1,0

During cultivation, significant differences were observed in the intensity of growth processes, which depended on the variant of the nutrient medium. The lowest values of the growth index were characteristic of callus culture of *Delphinium elatum* L., which was cultured on nutrient medium MS 1 with the addition of 1.0 mg/l 6-benzylaminopurine and 0.2 mg/l naphthylacetic acid. The highest value of the growth index was observed on MS 6 medium with the addition of 10 mg/l 6-benzylaminopurine i 1,0 мг/л 2,4-dichlorophenoxyacetic acid.

The doubling time of *Delphinium elatum* L. biomass, which was cultivated on different variants of nutrient medium (MS 1 - MS 6) up to 35 days of cultivation, was studied. It was found that the optimal among the tested media is MS 6, which had the highest values of growth index and, accordingly, the lowest doubling time of callus biomass. We received callus biomass - a porous mass, relatively hard, with an uneven surface. Particles 0.5-1.3 cm in size, indeterminate, yellow, with a specific odor and sweet and sour, tart taste. The weight of callus biomass is 94 g per 1 liter of cultural medium.

Analysis of callus biomass was performed on the following indicators: total ash, ash insoluble in HCl and the content of extractives in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine [228].

Determination of total ash was performed according to the requirements of Article 2.4.16 of the SFU: porcelain crucible was calcined for 30 minutes, after cooling in a desiccator weighed. A sample of 1.00 g was added to the cooled desiccator, dried in an oven for 1 h at 100-105 °C, and then burned in a muffle furnace at about 600 °C to constant weight, cooling the crucible in the desiccator before each weighing [229]. The total ash content was 9.12%.

Determination of insoluble hydrochloric acid ash was carried out in accordance with the requirements of Article 2.8.1 of the SFU: to the residue, after the determination of total ash was added 15 ml of water and 10 ml of the hydrochloric acid solution, the mixture was boiled in a water bath for 10 min, then cooled.

The contents of the crucible were filtered using ashless filter paper, after which the filter residue was washed with hot water to achieve a neutral reaction of the filtrate. The filter was placed in a porcelain crucible, dried, burned and the mass was determined after pre-cooling [230]. The content of insoluble hydrochloric acid ash was 0.47%.

The results of experimental studies show that callus biomass grown on agar medium, the main indicators meet the requirements for medicinal plant raw materials as a source of biologically active compounds and can be used as an alternative source. The extracts of callus biomass *Delphinium elatum* L. were obtained by maceration. Aqueous ethanol solutions in concentrations of 20% (D1 extract), 40% (D2 extract), 70% (D3 extract) and 90% (D4 extract) were used as extractants. The ratio of raw material and extractant was 1:20 [229].

The content of biologically active compounds (phenolic compounds and flavonoids) in the extracts was determined.

Determination of total phenolic content. The determination was performed using a spectrophotometric analysis using a modified Folin-Ciocalteu method. 1 ml of Folin reagent, 20 ml of distilled water and 3 ml of 20% Na₂CO₃ solution were added to 1

ml of the analyzed solution, diluted in a ratio of 1:20. The prepared mixture was shaken for 10 min, then kept in a water bath at 40 °C for 20 min. The solution was cooled and the optical density of the resulting solution was measured at 760 nm. The conversion was performed per gallic acid according to a calibration curve that was constructed under similar conditions, replacing the analyte with the gallic acid solution used as standard. A 3-fold measurement was performed for data validity [231].

The amount of flavonoids was determined by a modified spectrophotometric method by the complexation reaction of flavonoids with AlCl_3 . For this purpose, a 5% solution of NaNO_2 , a 0.1M solution of sodium hydroxide NaOH and a 10% solution of AlCl_3 were prepared. 0.2 ml of the obtained extract was taken into a test tube and dissolved in 0.8 ml of ethyl alcohol. 0.06 ml of 5% sodium nitrite solution was added and mixed together. After that, the tube was kept for 5 min in a dark place. 0.06 ml of a 10% solution of aluminum chloride was added and kept for 5 min in the dark place until the reaction was complete. Then 0.4 ml of 0.1 M sodium hydroxide solution and 0.275 ml of ethyl alcohol of appropriate concentration were added. The measurements were performed at a wavelength of 510 nm. For calibration, a standard curve was constructed using the solution of quercetin as standard, and the content of flavonoids was determined in terms of quercetin. A 3-fold measurement was performed for the accuracy of the data [232].

The total content of phenolic compounds in the investigated extracts was determined, the result is expressed in mg of gallic acid per g of plant material.

The total content of flavonoids was determined, the result is expressed in mg of quercetin per g of plant material. The results are presented in Table 2.

Table 2.

Total phenolic and flavonoid content extracts of callus biomass *Delphinium elatum* L.

	Sample			
	D1	D2	D3	D4
Total phenolic content (mg gallic acid/g) $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}, n = 3$	1,3513	2,1049	1,6517	1,4025
Total flavonoid content (mg quercetin/g) $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}, n = 3$	1,6981	2,6230	2,1404	1,5913

The obtained results show that the maximum content of phenolic compounds and flavonoids was observed in 40% of aqueous-ethanolic extracts of callus biomass *Delphinium elatum* L.

There were used DPPH radical cation assays for the sake of appreciation of free radical scavenging properties of callus biomass *Delphinium elatum* L. extracts.

DPPH radical scavenging effect. The DPPH method of measuring the antioxidant effect of the extract was used with some modifications. Freshly prepared solution of DPPH was about 0.1 mM (0.2 g DPPH in 500 mL of ethanol). 4.5 mL of solution of DPPH and 500 μ L of the extract were mixed in a test tube, which was incubated for 30 minutes in the dark at room temperature. A UV-VIS spectrophotometer was used for measuring the decrease in absorbance (at 517 nm). The following formula was used for calculating percentage of inhibition of the radicals:

$$\%_{\text{inhibition}} = \frac{(A_{\text{control}} - A_{\text{sample}})}{A_{\text{control}}} \times 100\%$$

where A_{control} is the absorbance of DPPH solution without extract and A_{sample} is the absorbance of the sample with the added DPPH solution. A 3-fold measurement was performed for the accuracy of the data [232].

For the evaluation of antioxidant activity of single compounds has been widely used relatively stable organic radical DPPH as well as the different callus biomass *Delphinium elatum* L. extracts. A rapid decrease in the optical density at 517 nm was induced by the addition of extracts to the DPPH solution. The effect callus biomass

Delphinium elatum L. extracts of different concentrations in comparison with quercetin and vitamin C on the inhibition of DPPH radical is shown in Table 3.

Table 3.

DPPH radical scavenging activity of callus biomass *Delphinium elatum* L.

Sample	% inhibition of DPPH, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}, n = 3$
D1	40,7491
D2	79,1724
D3	70,0469
D4	61,0866
Vitamin C	78.5060
Quercetin	89.2298

The study of radical-absorbing activity of extracts of callus biomass of *Delphinium elatum* L. showed that 40% of water-ethanol extracts have the maximum activity. Our investigation shows that free radical scavenging ability of D2 extracts was better than vitamin C.

The research done into the chemical composition of callus biomass of *Delphinium elatum* L. ethanol extracts discovered the quantitative content (strength) of phenol compounds and flavonoids as well as examined their antioxidant effects. Sufficient content of phenol compounds and flavonoids as well as revealed antioxidant effects of the extracts under study allow to consider *Delphinium elatum* L. a promising medical herb for developing herbal preparations and to conduct further studies of the plant.

4.3 Analysis of gaps in educational activity of physicians and pharmacists on the vaccination of population

Investigation of the population's vaccination in different countries of the world is conducted by scientists regularly and consistently. It concerns the vaccination calendar and individual vaccinations for a particular disease [233]. In addition, Internet sites with information on the vaccination status for certain diseases in countries worldwide are available for free access [234]. From the beginning of the Covid-19 global pandemic in 2019 and the development of different types of vaccines against this disease, the problem of people's readiness to get vaccinated has become particularly wide and resonant [235-238].

To understand the situation regarding the problem of population readiness for vaccination, we developed a questionnaire form, which consisted of 16 questions. We suggested answers for each question with a variant of the respondent's response to some questions. The questions of the questionnaire are presented in table 1.

The purpose of the survey, according to this questionnaire, was to analyze the degree of awareness of parents and future parents about the feasibility of vaccination in childhood and to determine the main reason for refusing vaccination.

The survey was conducted according to a single specially developed protocol using network technologies. The questionnaire included a total of 16 questions, which were divided into several blocks: 1) demographic indicators of respondents; 2) actual data on respondents' vaccinations; 3) attitude of respondents to the vaccination process; 4) assessment of respondents' awareness, compliance, and adherence of vaccination problems. An anonymous survey was conducted in the Lviv region (Ukraine) from July-September 2021. Questionnaires forms were offered to respondents involved in two higher education institutions (HEI) of different subordination (Ministry of Science and Education of Ukraine – HEI-1 and the Ministry of Health of Ukraine – HEI-2). Questionnaires were filled out by survey participants (students, teachers, researchers, other staff) anonymously, on a freewill basis.

Table 1.

Questionnaire on children's vaccination

No	Questions
1.	Specify your age
2.	Education level, academic title
3.	In what locality do you live?
4.	Are you already a parent or just planning to?
5.	Have you been vaccinated against 10 diseases, carried out in childhood in the clinic free of charge?
6.	If “not”, why?
7.	If “yes”, were there any adverse reactions?
8.	If “yes”, did they lead to serious consequences?
9.	Do you consider it appropriate to vaccinate your children?
10.	Indicate the main reason for refusing to vaccinate a child.
11.	Do you prefer paid or free-of-charge vaccinations?
12.	Are you sufficiently informed about the benefits of vaccination?
13.	How do you get information about vaccinations?
14.	Are you ready to permit vaccination if you will receive detailed and reliable information about the vaccine?
15.	Do you understand and estimate the risks of an outbreak of an infection in the absence of vaccination?
16.	Are you ready to communicate with a healthcare specialist to increase vaccination awareness?

The survey covered 246 respondents, including 173 representatives of HEI-1 and 73 representatives of HEI-2. The results of the analysis of the demographic part of the questionnaire on age, level of education, and gender confirm the representative sample of respondents. The distribution of respondents by age and level of education is presented in Table 2.

Table 2.

The distribution of respondents by age and level of education

Indicator	HEI – 1		HEI-2	
	Amount, abs.	%	Amount, abs.	%
The distribution by the age				
18-21 years	39	22,5	19	26,0
22-35 years	39	22,5	18	24,7
36-50 years	61	35,3	17	23,3
50 years and older	34	19,7	19	26,0
Totally	173	100	73	100
The distribution by the level of education				
student	50	28,9	21	28,8
PhD student	6	3,5	5	6,8
Assistant professor	16	9,2	17	23,3
Associated professor	59	34,1	21	28,8
Professor	29	16,8	4	5,5
Teaching and research support staff	13	7,5	5	6,8
Totally	173	100	73	100

The applied principle of freewill participation in the survey and targeted sampling allowed us to interview respondents interested in the vaccination problem of children force of particular circumstances.

In addition, the first part of the questionnaire allowed us to distribute the respondents to several groups according to their place of residence. The results are presented in Fig. 1.

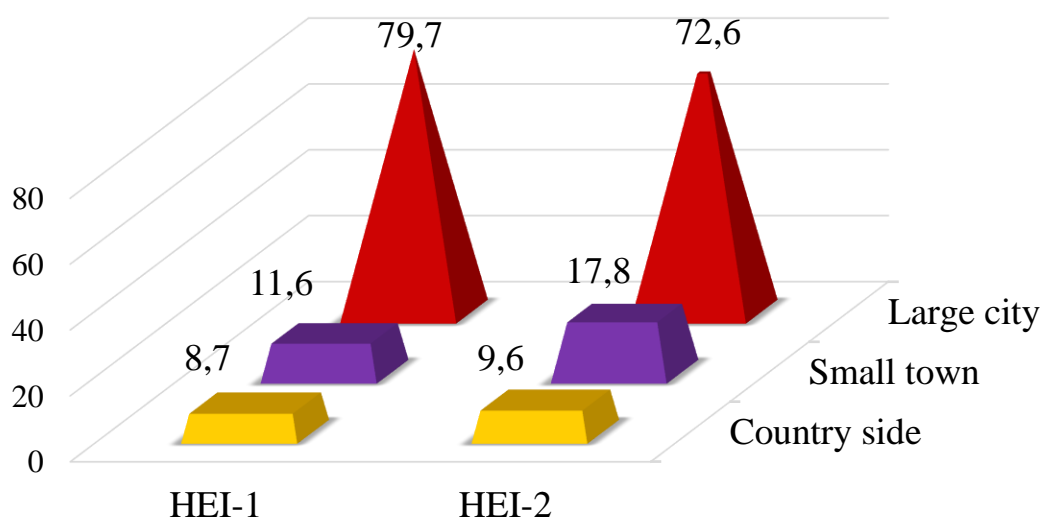


Figure 1. The distribution of respondents by size of residence (%).

The obtained data processing results, presented in Fig. 1, allow us to state that the distribution by the respondents' place of residence in both Higher Education institutions is relatively homogeneous. Fig. 2 and Fig. 3 present results concerning the parental status of respondents and the planned vaccination in childhood against 10 diseases, carried out in the clinic free of charge.

The distribution of respondents on parental status in both High Education Institutions is also relatively homogeneous. However, significant differences are observed in the distribution of respondents of both High Education Institutions on the planned vaccination in childhood against 10 diseases, which is free carried out in the clinic. The share of vaccinated persons in childhood among the respondents of HEI-1 is 93,0%, and in HEI-2 – only 64,4% (Fig. 3). At the same time, the ratio of unvaccinated persons in childhood – respondents of HEI-2 (subordination of Ministry of Health) exceeds the number of unvaccinated persons in HEI-1 (subordination of Ministry of Science and Education) 5 times.

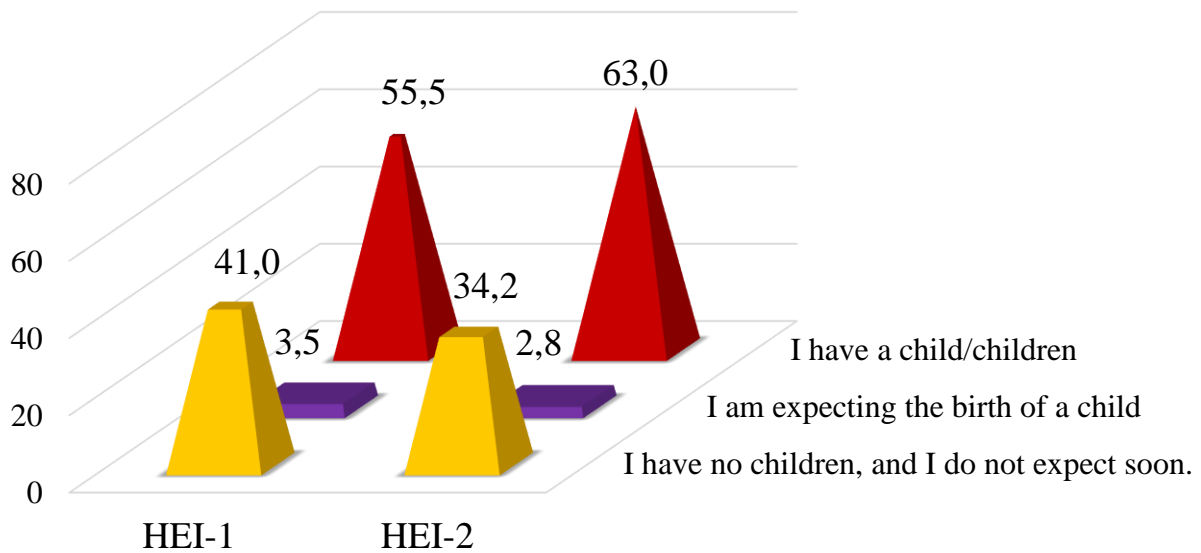


Figure 2. The distribution of respondents by the parental status (%).

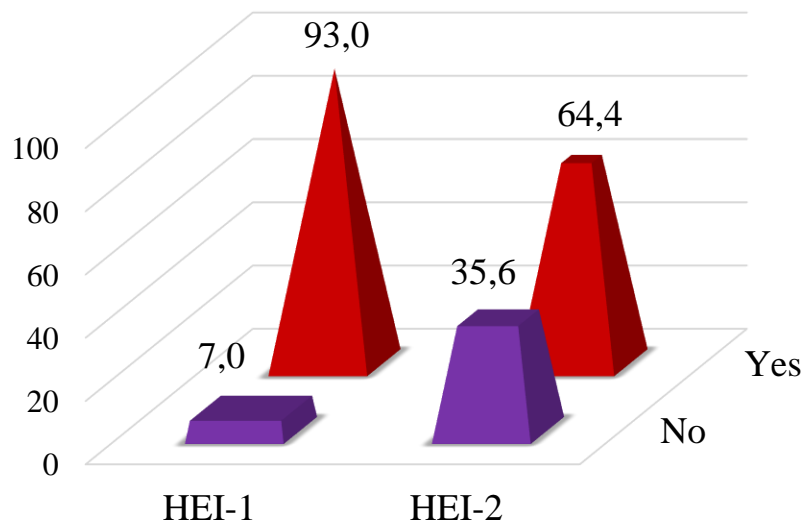
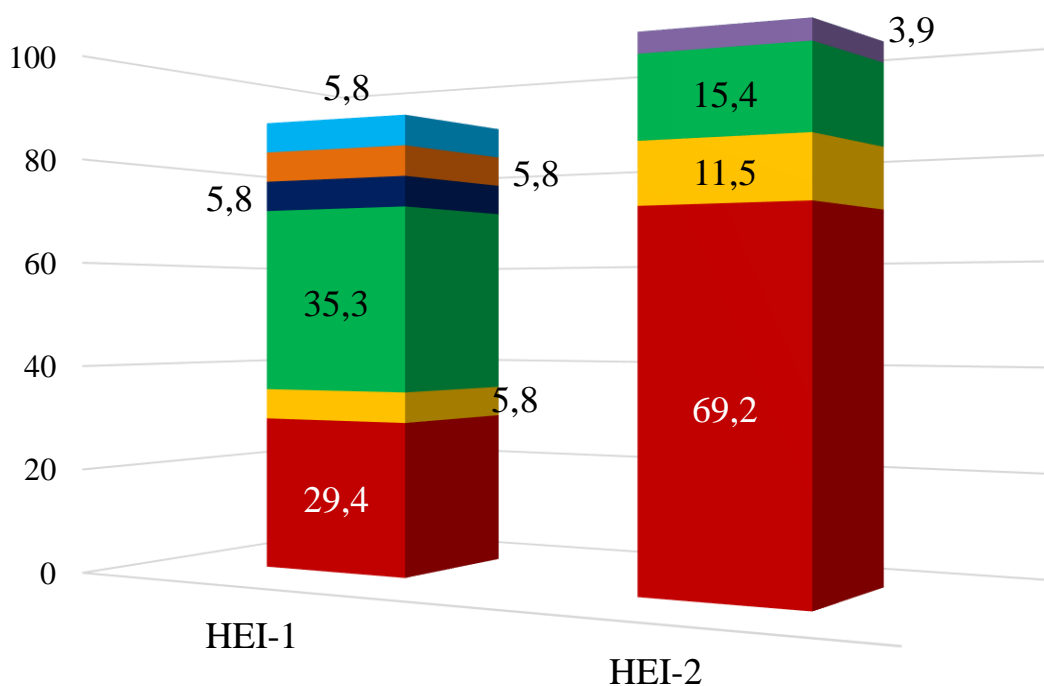


Figure 3. The distribution of respondents by the share of getting planned vaccination diseases in childhood against 10 (%).

Such a heterogeneous result of the vaccinated/unvaccinated part of respondents in both High Education Institutions logically implies the necessity of establishing the reasons for not carrying out the planned vaccination, which is presented in Fig. 4.



- I was vaccinated in childhood, but I do not know if it was against 10 diseases or less
- I do not remember if everything was done; the children's card is lost
- All vaccinations were carried out on time and schedule
- Medical contraindications
- Vaccination intolerance
- Free vaccines are not available
- Parents' refusal

Figure 4. The reasons for refusing routine childhood vaccination (%).

The most significant indicators of the reasons for not carrying out routine children's vaccination are: 1) parental refusal, which reaches up to 70% (69,2%) in respondents of HEI-2 in contrast to the refusal rate in respondents of HEI-1 (29,4%); 2) intolerance to vaccination in respondents of HEI-1 make 35,3%; this indicator more than twice less (15,4%) in respondents of HEI-2. The frequency of adverse reactions and severe consequences after routine vaccination are presented in the diagrams in Fig. 5 and Fig. 6.

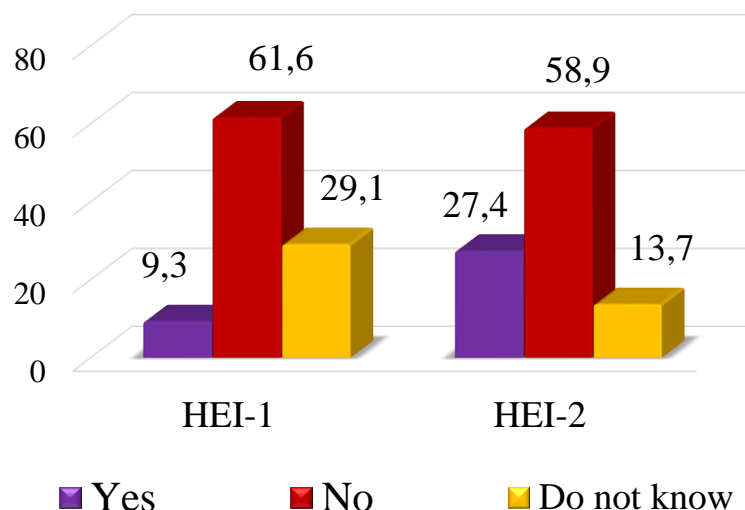


Figure 5. The frequency of adverse reactions after routine vaccination (%).

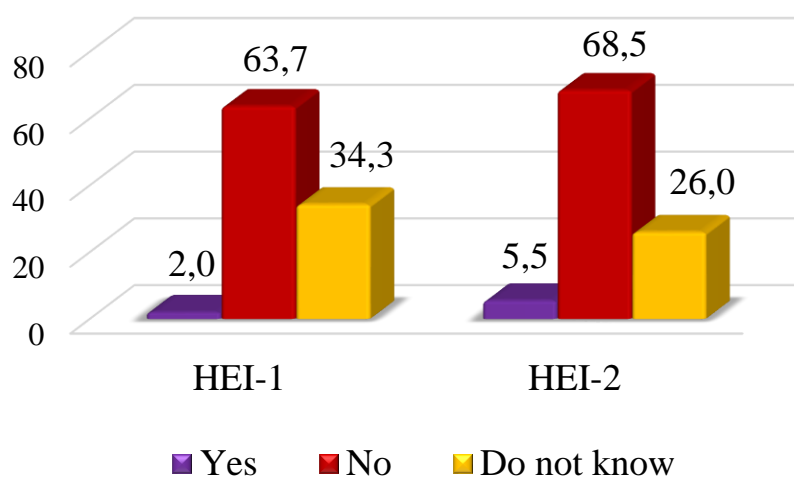


Figure 6. The frequency of severe consequences after routine vaccination (%).

As a result of the study, an extraordinary regularity was found: among the respondents of the HEI-2, side effects after vaccination occurred almost 4 times more often (9,3% vs 27,4%), leading to severe consequences nearly 3 times more often (2,0% vs 5,5%). Such differences can be interpreted and explained because respondents of HEI-2 as active or future health professionals have a higher level of empathy, which determines their professional orientation. At the same time, the probability of severe complications in the adverse reactions after vaccination is approximately the same in both groups of respondents .

A rather interesting result regarding the attitude to the planned vaccination of own existing and future children was also obtained, presented in the diagram in Fig. 7.

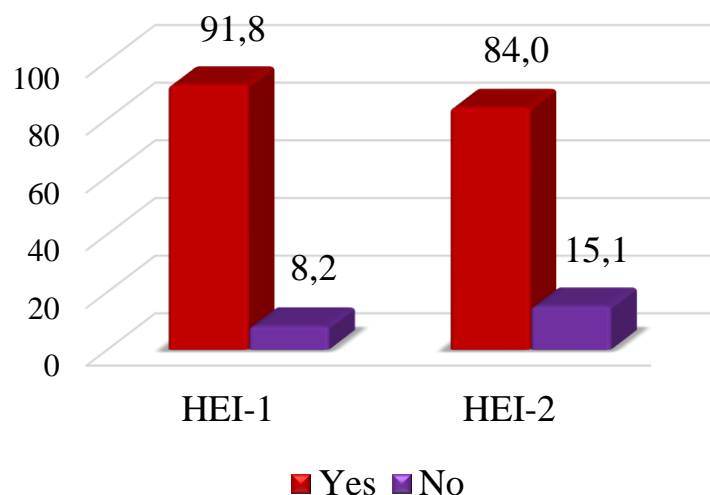


Figure 7. Respondents' opinions on the appropriateness of routine vaccination of their children (%).

The expected result was fewer HEI-2 respondents than the HEI-1 respondent (84,0% vs. 91,8%) who plan to carry out routine vaccination of their children, as they have more negative experiences of their childhood vaccination (Fig. 5, Fig 6).

The reasons for respondents' refusing the planned vaccination of their children in both High Education Institutions are presented in the diagrams in Fig. 8.

It should be noted that the developed questionnaire suggested only 5 main reasons for vaccinations refusal and proposed for respondents to provide their own reasons for refusal. The survey results showed that respondents additionally named seven more reasons for refusing to vaccinate their children. Among them: “I do not refuse” (2,6% HEI-1 vs 82,2% HEI-2), “I am unsure of the quality of vaccines currently available in Ukraine” (2,6% HEI-1), “I consider vaccination obligatory” (2,6% HEI-1), “Medical contraindications” (0,4% HEI-2), “Contraindications from physicians, distrust of the vaccine manufacturer, or insufficient information about the vaccine” (2,6% HEI-1), “I probably will not refuse” (2,6% HEI-1), “It all depends on the quality of the vaccine in the first place and the awareness of parents” (2,6% HEI-1).

The high correlation and reliability of the respondents' answers are evidenced by the high level of coincidence of the obtained results (Fig. 7) regarding the readiness

to vaccinate HEI-2 respondents (84,0%) and data (Fig. 8) on the reasons for refusing to vaccinate their children (82,2% "do not refuse").

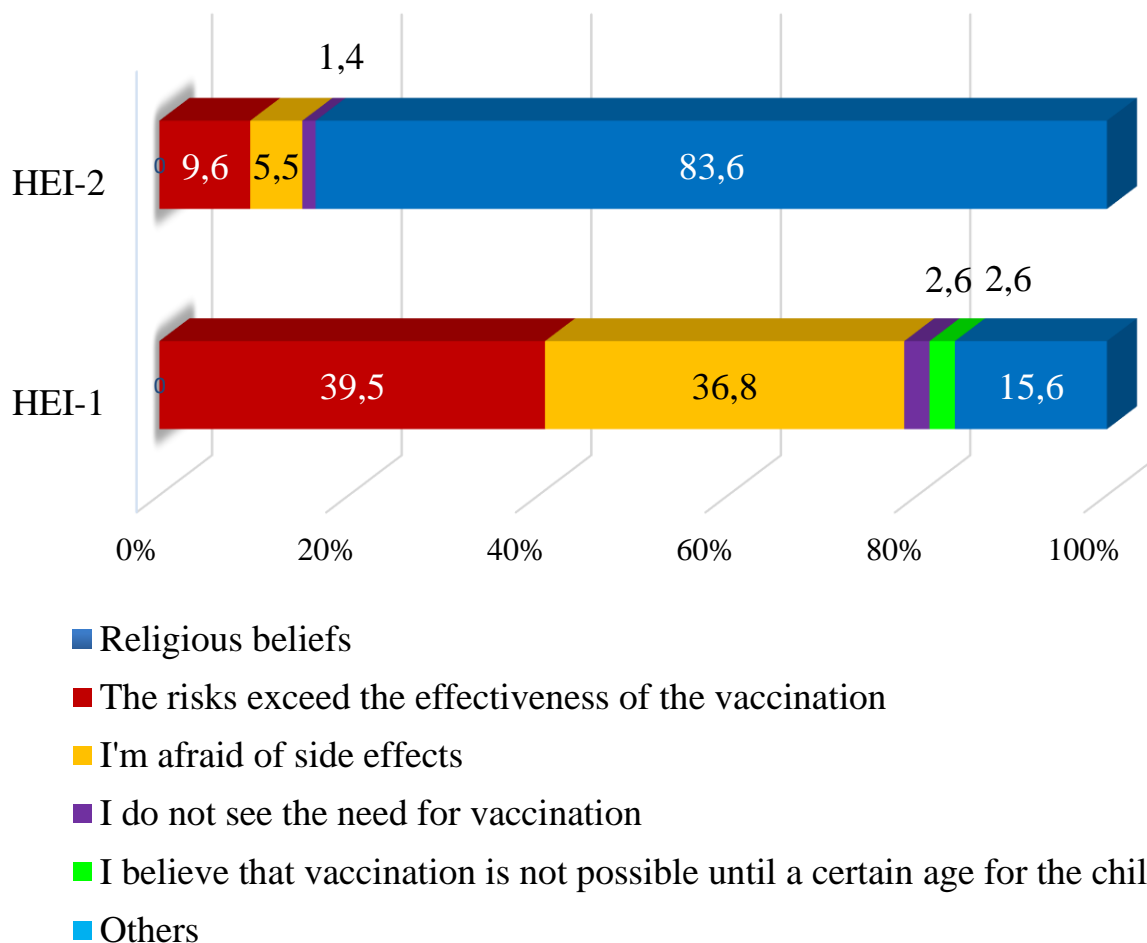


Figure 8. The reasons for respondents' refusing the planned vaccination of their children (%).

There is no such correlation in the answers of HEI-1 respondents, which can be explained, in our opinion, by the emergence of thinking about and predictions of their own choice for the future regarding the vaccination of their children during the survey.

The preference for the vaccination type by such a characteristic as financial compensation, namely the choice between paid and free vaccination, is presented in Fig. 9.

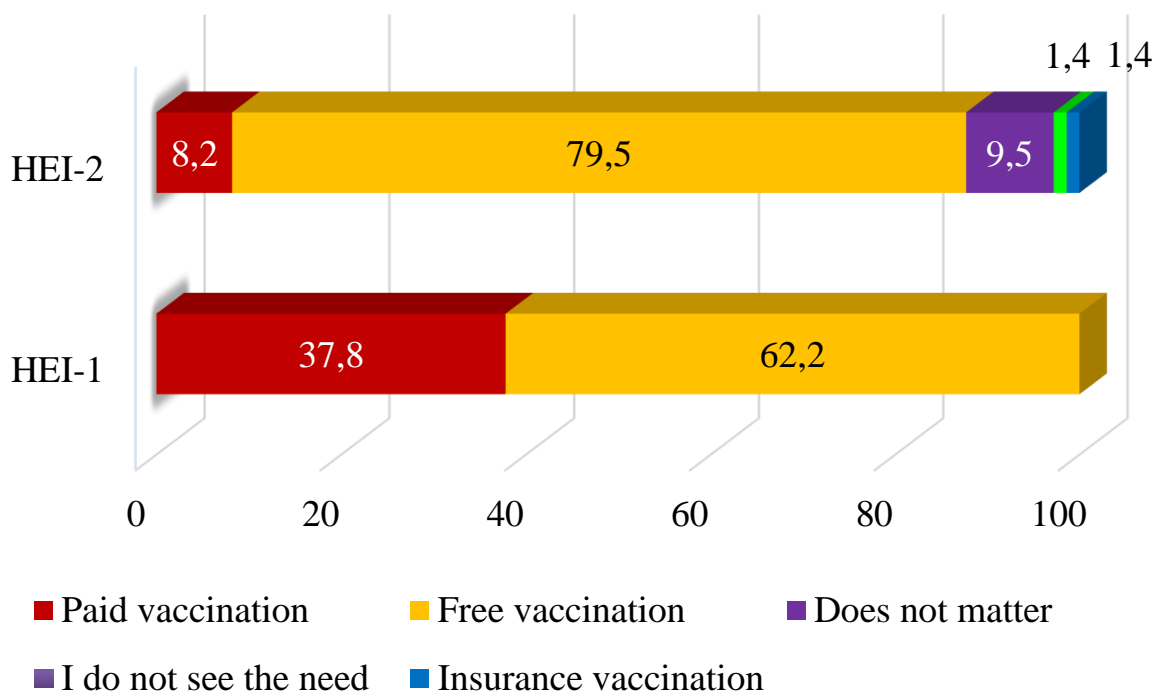


Figure 9. Respondents' opinions on the preference for the type of vaccination by the financial compensation (%).

Respondents of both institutions prefer free children vaccination. Still, they are also ready to pay for vaccines for children in some cases. Unfortunately, compulsory health insurance has not been introduced in Ukraine. Therefore, financial reimbursement of a particular choice of vaccines is possible only in the case of voluntary insurance of people through private insurance companies.

The basis of effective preventive measures, including those aimed at preventing infectious diseases, is to provide all members of the medical team, especially consumers of medical services, with up-to-date, qualified, reliable, evidence information about the vaccination process. Fig. 10 presents information about respondents' answers regarding the level of their awareness of the benefits of vaccinating children according to the vaccination calendar of Ukraine.

The questionnaire survey of respondents once again indicated the need for an even more detailed and in-depth study of the problems of childhood vaccination in Ukraine. It was difficult to predict that respondents of institution 2 (active and future healthcare professionals) would think that they poorly informed them about the benefits of children's vaccination (80,8%).

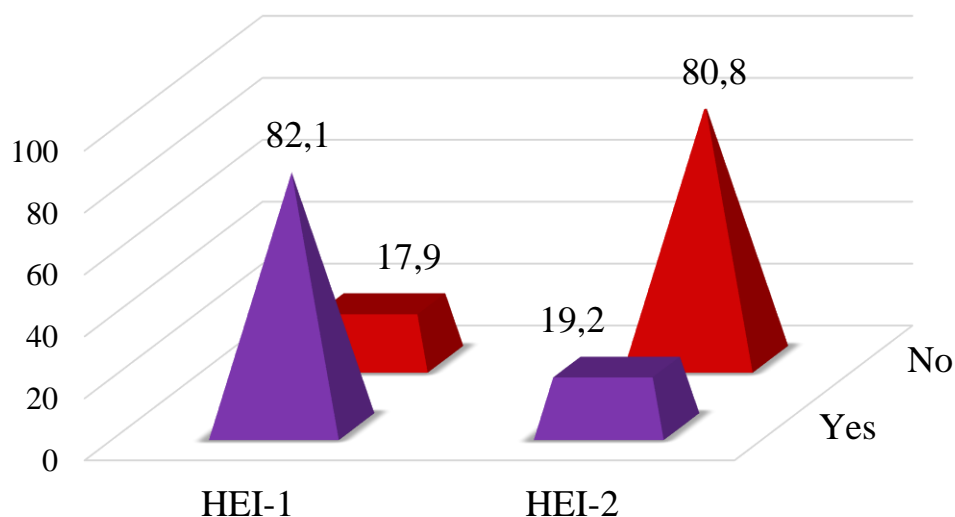


Figure 10. The level of respondents' awareness of the benefits of children's vaccination (%).

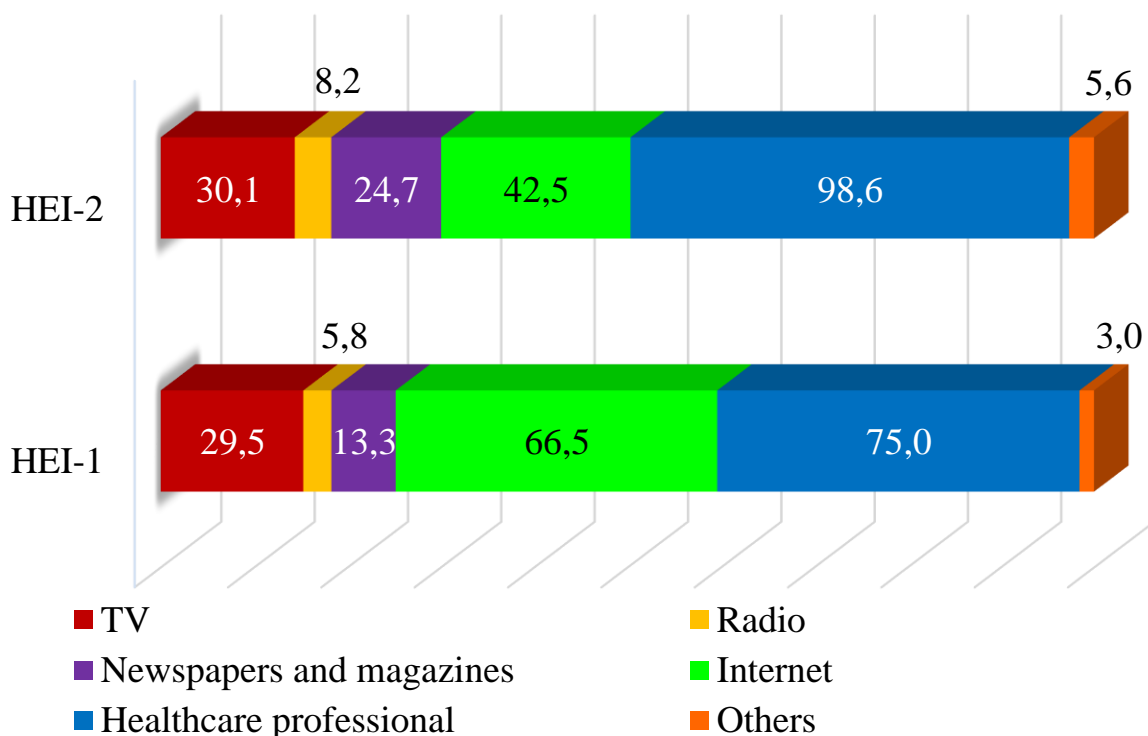
Respondents of institution 1 (active and future technician professionals), on the contrary, will think that they were well informed (82,1%) (Fig. 10). However, this trend can be explained by the fact that, according to human psychology, the more information a specialist receives, the more convinced of the inadequacy of this information.

Health awareness is part of the European Healthcare Strategy, which includes the knowledge and skills needed to understand, analyze and apply health information in making informed decisions about one's health in everyday life, including the vaccination process.

The distribution of respondents of both institutions by the priority sources of information on child vaccination is presented in Fig. 11.

The principal sources of information about vaccination, respondents of both High Education Institutions consider communication with healthcare specialists (75,0% of HEI-1 vs 98,6% of HEI-2), Internet sites (66,5% of HEI-1 vs 42,5% of HEI-2), and television (29,5% of HEI-1 vs 30,1% of HEI-2). Among other additional sources of information, the respondents of HEI-1 most often mentioned communication with school and kindergarten teachers (0,6% each), publications in official scientific journals (0,6%), and recommendations of relatives and friends

(1,2%). Respondents of HEI-2, as active and future healthcare professionals, logically consider evidence-based medicine and pharmacy to be essential sources of information (5,6%).



* The total amount does not compose 100%, as respondents had the opportunity to choose several answers.

Figure 11. The primary sources of information about vaccination according to respondents' opinions (%).

It is important to note that the respondents' answers at both institutions indicate a positive dynamics of changes in parents' attitudes towards granting permission to vaccinate children in the case of providing them with reliable (evidence) information about the vaccination process (Fig. 12).

However, the respondents of HEI-2 (30,1%) had more doubts about the positive change in their decision to children's' vaccination than those of HEI-1 (13,5%).

Responsible attitude to the protection of one's health and the health of one's children is critical, and it is vital in the period of the threat of exacerbation of infectious diseases. After all, due to the extraordinary burden on health care facilities caused by infectious diseases, any additional factors can lead to more severe consequences.

Therefore, understanding the importance of the problem, adequately addressing it, and ensuring timely vaccination is everyone's responsibility.

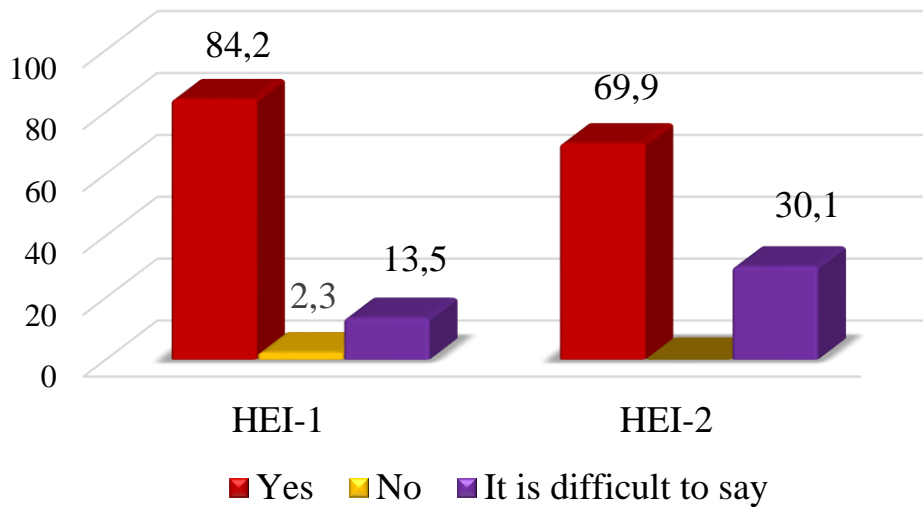


Figure 12. Readiness of respondents to permit vaccination of a child in case of receiving evidentiary information about the vaccination process (%).

The study results showed a sufficiently high level of respondents' understanding of the consequences of an outbreak of infection in the absence of vaccination (Fig. 13).

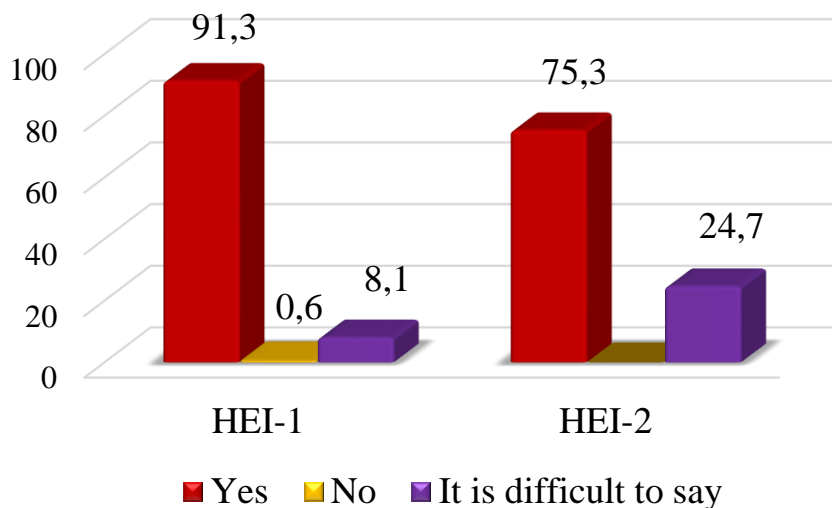


Figure 13. The level of respondents' understanding of the consequences of an outbreak of infection in the absence of vaccination (%).

Respondents also note the importance of communicating with healthcare professionals as a fundamental for raising respondents' awareness of issues related to the vaccination process (Fig. 14).

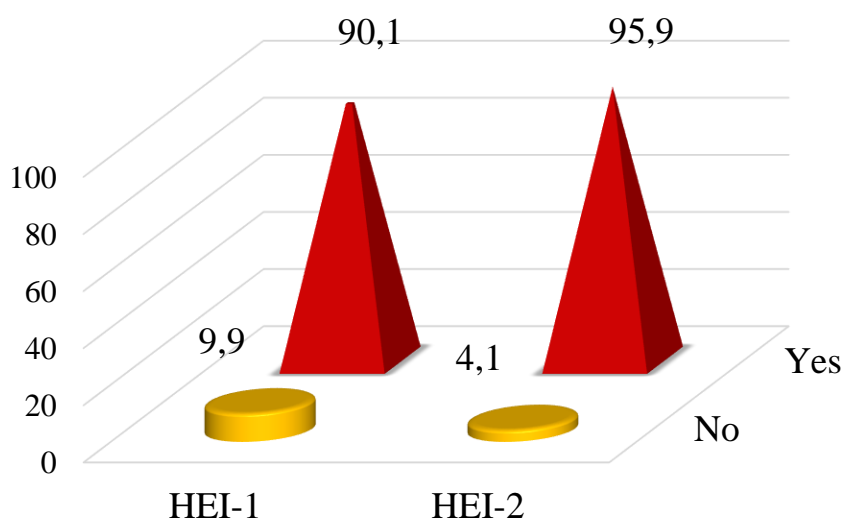


Figure 14. The distribution of respondents on their recognition of the need for communication with a healthcare professional to raise awareness about vaccination (%)

It should be noted that the survey results on respondents' understanding of the consequences of an outbreak of infection in the absence of vaccination and the distribution of respondents to recognize the need for communication with healthcare professionals to increase vaccination awareness were homogeneous.

According to the survey results, we conducted a SWOT analysis of the problems of childhood vaccination in Ukraine. The advantages and disadvantages, strengths and weaknesses, opportunities and threats have been identified. The strategies that medical and pharmaceutical professionals need to work on together in one team to address educational gaps in the proper vaccination of children have been developed.

Among the strategies we have developed are the following: 1) creating a program or website to inform parents about vaccination; 2) dissemination of information about the benefits and advantages of vaccination among the population; 3) conducting physical examinations of children with required tests for the vaccination's safety; 4) implementation of the state control on the provision of high-quality free vaccines; 5) performing communication between future parents and healthcare professionals about the necessity for child vaccination; 6) creation of rapid tests for vaccine tolerability; 7) designing an online vaccination schedule or a unique

application with notifications of vaccination dates for each child; 8) development of a quality system of free vaccination and raising the level of work of healthcare establishments; 9) strengthening the responsibility of parents for refusing to vaccinate their children; 10) ensuring the availability of quality vaccines at the state level.

Healthcare professionals' informational and educational activity (physicians, pharmacists, nurses, etc.) is an integral part of their professional responsibilities. It should cover the issue of children's vaccination, as the people's opinion formation is, unfortunately, affected mainly by inaccurate information from Internet resources. It is also essential to implement the developed and proposed strategies to promote children's vaccination among the population.

4.4 Substantiation of general methodology of pharmaceutical development of local medicine for treatment of wounds

The problem of wound healing is one of the most pressing problems of our time [239-241]. According to the literature, purulent-necrotic soft tissue diseases occupy one of the leading places among surgical diseases: surgical patients with purulent-inflammatory diseases are 35-45%, and postoperative purulent complications occur in 24-30% of cases [241-246]. The armed conflict in eastern Ukraine (2014) and hostilities on the territory of Ukraine (2022) led to the actualization of combat surgical trauma, both for the military and the national health care system.

According to Ya.L. Zarutsky, IP Khomenko and co-authors, in modern local military conflicts the frequency of isolated wounds reaches 60-65%, multiple - 10-13%, combined - 20-22%, combined - 2-3%. A significant part (up to 60%) are explosive injuries [247, 248].

Wounds - mechanical damage to the integrity of the skin or mucous membranes. They are among the most common injuries in both wartime and peacetime. A gunshot wound is damage to tissues and organs in violation of the integrity of their cover - skin, mucous membranes or serous membranes, caused by firearms, and is characterized by a zone of primary necrosis and changes in surrounding tissues that cause foci of secondary necrosis and primary microbial [248].

There are different classifications of wounds: by nature, by cause of injury, by anatomical location, by type of microflora, etc. (Table. 1).

Table 1

Classification of surgical infections of the skin and soft tissues
(according to Saveliev VS) [249].

The nature of the infection	Classification by severity	The level of damage	Disease	The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision (ICD-10)
Primary	Uncomplicated infections	1 level - skin	- boil, furunculosis; - they were	L02 A46
		Level 2 - subcutaneous tissue	- carbuncle; - hydradenitis; - uncomplicated abscesses; - cellulite; - Phlegmon	L02 L73.2 L02 L08 L03
	Complicated infections	Level 1 - subcutaneous tissue	- necrotic cellulite	M79
		Level 3 - superficial fascia	- necrotic fasciitis	M72.5
		Level 4 - muscles and deep fascial structures	- pyomyositis; - myonecrosis	M60 A48

Secondary	Complicated infections	1-4 levels of damage	- bites; - postoperative wounds; - diabetic foot syndrome; - trophic ulcers; - bedsores; - burns	W53-W59 T80-88 E10.5, E11.5 183.0,183.2 L89 T30
-----------	------------------------	----------------------	---	--

Classification of gunshot wounds, developed by Ya.L. Zarutsky and co-authors, provides for the division into groups [248]:

1. 1. in size: small (up to 2 cm in diameter); medium (from 2 to 10 cm); large (10 to 20 cm); extra large (over 20 cm);
2. 2. in the form of a wound canal: slit-like; cylindrical; funnel-shaped; with the shape of a truncated cone; diamond-shaped; complex;
3. 3. in the direction of the wound canal: linear; nonlinear;
4. 4. by area of lesion: small (up to 2 cm²); medium (from 2 to 50 cm²); large (from 50 to 200 cm²); extra large (over 200 cm²);
5. 5. by the volume of the lesion: small (up to 2 cm³); medium (from 2 to 125 cm³); large (from 125 to 1000 cm³); extra large (over 1000 cm³).

In general, the wound process is a universal reaction of the body that develops in response to damaging factors and is a coordinated cellular and biochemical processes, with a complex set of biological reactions, the ultimate focus of which is wound healing [250-255]. The wound healing process involves certain phases that overlap over time and cannot be separated. This distribution is artificial, but it reflects the chronological sequence of events that characterize wound healing [255, 256].

The scientific literature presents a significant number of classifications of the wound process, specialists most often used classifications MI Kuzina, BM Datsenko and D. Krasner [255- 258].

D. Krasner proposed a classification of the wound process BYRP (BlackYellowRedPink), which contains four stages [258]. According to this system, different colors correspond to different phases of the wound process: B (Black) black - necrosis, Y (Yellow) yellow - fibrin in the wound, R (Red) red - granulation tissue, P (Pink) pink - wound epithelization. The graphic scheme accurately reproduces the clinical picture of the color change of the wound depending on the processes occurring in it. In this case, stages B and Y correspond to the first phase of the wound process according to MI Cousins, and stages R and P correspond to phases II and III [259].

Combat injury - a special type of injury, which differs from domestic or industrial not only the damaging factor, but also the conditions of injury, the timing of assistance to the victim, the mass of injuries. Data on the treatment of this pathology are poorly covered in the literature, in addition, they are rapidly becoming obsolete due to the continuous improvement of weapons and medical technology. Currently, the development and implementation of modern principles of combat trauma treatment in Ukraine is an urgent task.

Combat injuries include gunshot and non-gunshot wounds, as well as injuries due to exposure to various types of weapons of mass destruction.

A gunshot wound should be considered a severe violation of vital functions of the body, directly dependent on the nature of the damage and general regulatory disorders. An obligatory component of a gunshot wound is its microbial contamination. Therefore, in case of gunshot wounds, it is advisable not to talk about antibiotic prophylaxis, but about antibiotic therapy of a known existing infection.

According to the US Center for Excellence in Disaster Management and Humanitarian Aid, mortality from delayed injuries such as infection reaches 12% of total mortality from combat trauma, second only to severe central nervous system (CNS) damage and non-life-threatening thoracic injuries. , death from which occurs directly on the battlefield. This emphasizes once again that the fight against wound infection is one of the priorities in the treatment of gunshot wounds.

A gunshot wound differs from wounds of other origins (stabbed, cut, chopped, etc.) by the following features:

- the presence of a zone of necrotic tissue around the wound canal (primary necrosis);
- the formation of new foci of necrosis in the next hours and days after injury (secondary necrosis);
- uneven length of damaged and dead tissue outside the wound canal, due to the complexity of its architecture (primary and secondary deviations);
- frequent presence in the tissues surrounding the wound canal of MS and other foreign bodies.

Infectious complications in modern military conflicts, according to JL Zarutsky and co-authors, occur in 25-35% of the wounded [242, 248]. A gunshot wound always contains mixed microbial flora, as well as necrotic tissue, which is a favorable environment for the development of the infectious process. Multiple shrapnel wounds and explosive injuries pose a special threat to the development of infectious complications of wounds [260 - 262].

The level of microbial contamination of the wound has a decisive influence on the development of wound infection - if the critical level of microorganisms is exceeded (10^5 - 10^6 per 1 g of wound tissue), the probability of developing wound infection increases significantly. Etiological factors of infectious complications of combat trauma there are representatives of gram-positive, gram-negative and non-clostridial anaerobic flora [242, 248]. Almost 80% of wound infectious complications by etiology are mixed - aerobic-anaerobic, but microbial associations in different conditions can cause a process with a predominance of purulent (aerobic) or putrefactive (anaerobic) inflammation [248, 261]. In the process of treatment, the microbiological spectrum of gunshot wounds is constantly changing - the "primary" microbial association is joined by hospital strains, and under the influence of local and antibacterial therapy there is a selection of "stable" opportunistic nosocomial bacterial strains with fungal infection [242, 248, 261].

In the case of a purulent wound, inflammation is combined with the processes of formation of a purulent lesion, which are caused by the penetration and reproduction of pathogenic purulent microorganisms [239, 241, 263-265]. According to many

experts, recently under the influence of various factors, the main of which there is a selective action of antibiotics, there have been significant changes in the etiology of wound infections [239, 240, 242, 243]. Currently, the main pathogens are: staphylococci (*S. Aureus*, *S. epidermidis*); hemolytic and non-hemolytic streptococci; members of the family Enterobacteriaceae (*E. Coli*, *Citrobacterspp.*, *Klebsiellaspp.*, *Enterobacterspp.*, *Serratiaspp.*, *Proteusspp.*, *Proteusspp.*, *Providenciaspp.*); non-fermenting gram-negative bacteria (*Pseudomonasspp.*, *Acinetobacterspp.*, *Moraxellaspp.*, *Flavobacterium*, *Achromobacter*); obligate anaerobic microorganisms that do not form spores (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) [243, 272].

LA Blatun was determined that in the group with acute purulent diseases in 69.5% of cases staphylococcus is detected in monoculture, at the same time in the case of post-traumatic purulent wounds or chronic purulent diseases of the skin and soft tissues, associations of pathogenic microorganisms are determined [267, 268]. There was also an increase in the incidence of fungal infections - up to 9.9% [268].

VK Gostishchev recorded the presence of staphylococcus in monoculture in 68.7% of cases of purulent diseases of various localizations, as well as in association with *Escherichia coli* - in 9.3%, streptococci - in 0.4%, proteus - 0.2% of cases [239]. *Escherichia coli* in its pure form and various associations were found in 14.5% of cases, streptococcus - in 2.8%, proteus - in 0.7%, fungi - in 0.1% of cases [239].

The species composition of microorganisms removed from purulent wounds differs significantly in different clinical groups. Thus, in patients with open fractures of long tubular bones and suppuration of wounds, gram-negative microflora predominates (75.4%). In 83.3% of patients with acute purulent wound diseases, gram-positive bacteria in monoculture were identified, and in 16.7% - associations of gram-positive and gram-negative bacteria; in chronic diseases of the skin and soft tissues, these figures were 60.0% and 40.0%, respectively [269, 270].

Treatment of purulent wounds is a complex and multi-component process, the main objectives of which are determined by the need to influence the leading factors of pathogenesis:

- rapid wound cleansing;
- suppression of wound microflora;
- reduction of inflammatory-infiltrative processes in the wound;
- acceleration of reparative processes [239-241, 243, 244, 246].

The evolution of ideas about wound healing has gone through 3 stages, which did not deny, but complemented the previous ones:

1) the theory of wet wound healing (1962) - proved the benefits of wound healing in a humid environment compared to dry dressings, reducing the role of MLZ on lipophilic bases [256, 271, 272];

2) differentiated approach to treatment (1992) - treatment according to the etiology and stage of the wound process, which led to the development of modern dressings and Soft medicines on hydrophilic bases [251, 253, 273, 274];

3) the theory of treatment of the wound base "Woundbedpreparation" (2000) - the need to translate a chronic wound into acute [275, 276].

A fundamental approach to the treatment of purulent wounds at the present stage there is a pathogenetic orientation according to the phase of the wound process [244, 276-279], which includes the following stages: active surgical treatment (debridement); additional treatment of the postoperative wound; early closure of the wound defect; wound drainage; general and local antibacterial therapy; elimination of factors that slow down healing [241, 243, 244, 246].

The leading role in the complex treatment of purulent wounds of any genesis belongs to the surgical treatment of the wound, and, according to VV Privolnev. with co-authors, exudation is significantly reduced, time to epithelialization and total treatment time is reduced, the risk of infectious complications is reduced [279]. Debridement can be surgical, mechanical, physical, chemical or biological [239, 280].

Methods of local treatment of wounds are divided into two groups:

1) open method - can be implemented by treatment under a bandage or non-bandage method in a controlled abacterial environment;

2) closed method - the imposition of the primary seam in conditions of adequate drainage [240, 244].

Ensuring the obligatory principle of wound healing - maintaining a moist environment in the wound - is achieved by modern dressings for different phases of the wound process [279- 284], drugs for topical use on hydrophilic bases [243, 244, 277-285], VAC-therapy [243, 279, 280, 286], flow-flushing wound drainage and physical therapies [243, 244, 248, 287, 288].

The general scheme of treatment of purulent wounds, proposed by S.Ya. Ivanus and P.N. Zubarev and co-authors (2017) [289], shown in Fig. 1.

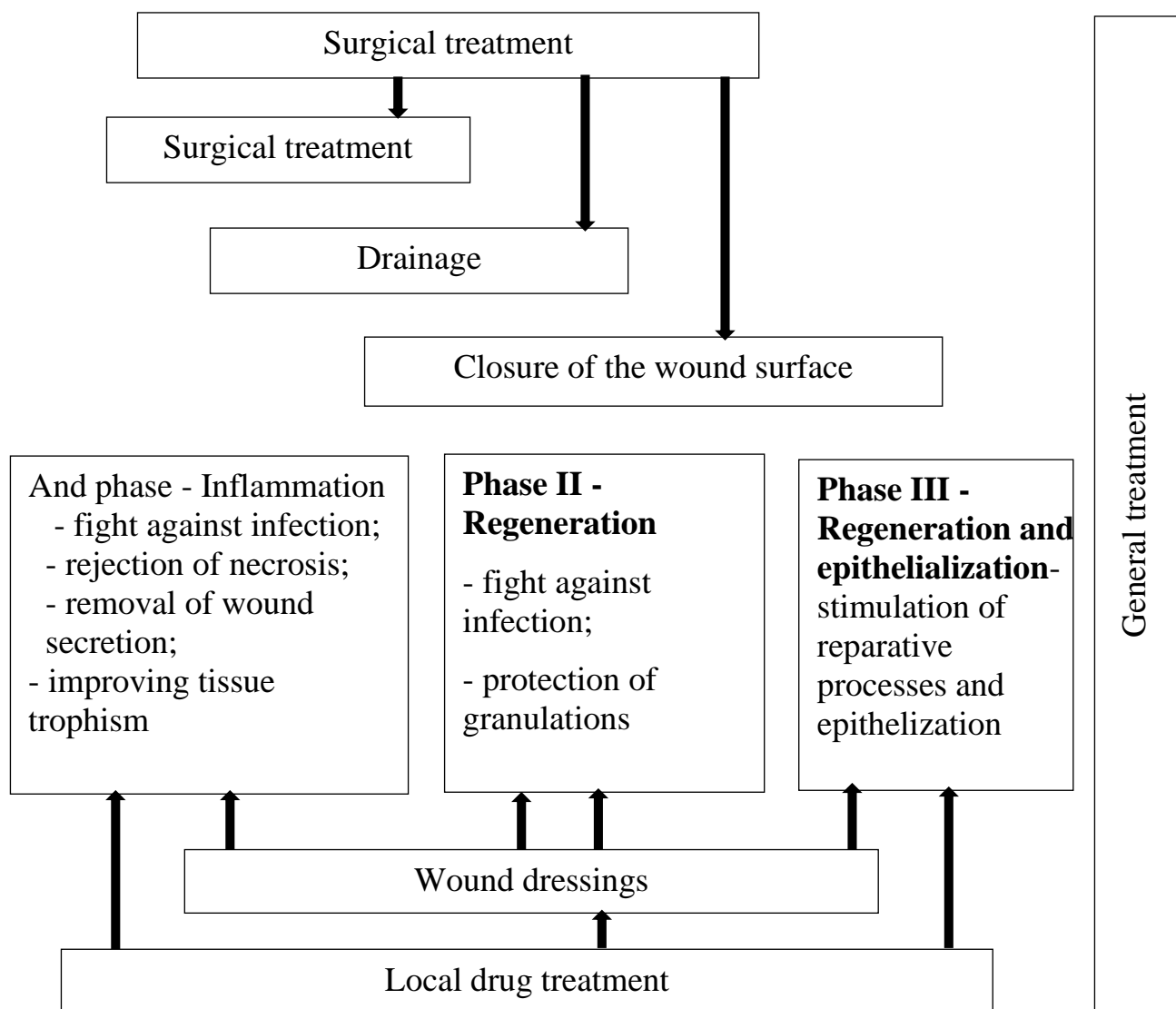


Figure 1 - General scheme of treatment of purulent wounds [289]

Important for the influence on the leading factors of pathogenesis are drugs for topical use - antiseptics and antibacterial agents, enzyme preparations, sorbents, agents that promote repair and epithelialization [239-241, 243, 244, 246, 287, 288].

Antiseptic solutions that accelerate the elimination of infection, prevent secondary infection and increase the effectiveness of debridement, have long been used and continue to be actively used in phases I and II of the wound process [243, 284, 296]. When choosing antiseptics, preference is given to drugs with a broad spectrum of action that are active against mixed microflora [239-241, 243, 279].

Optimal antiseptics for local treatment of purulent wounds

currently there are: 0.35-4% solutions of povidone-iodine [279, 290-292], 0.01% solution of miramistin [307], 0.02-0.05% solutions of chlorhexidine [290, 292], polyhexanide, combinations of octenidine dihydrochloride with phenoxyethanol [290, 290, 293]. An important feature of modern antiseptics from the group of cationic surfactants (surfactants) is the ability to facilitate the removal of microbial biofilms, which are formed during prolonged stay in the wound of microorganisms and fungi, and provide pathogens with protection from UV radiation, phagocytosis, [268, 289].

A number of authors note the effectiveness of neutral anolyte, which detects antibacterial, anti-edematous, anti-inflammatory and detoxifying effect [270, 278, 294].

In the treatment of wounds in the third phase of the wound process, antiseptic solutions can be used only to treat the skin around the wound to prevent secondary infection [241, 243, 279].

However, antiseptic solutions have certain disadvantages. Thus, a solution of hydrogen peroxide 3%, simultaneously with the ability to quickly remove purulent-necrotic masses from the wound and bactericidal effect against anaerobic bacteria, has a cytotoxic effect on granulation tissue and fibroblasts [243, 279].

The use of alcoholic solutions of antiseptics is inappropriate because they cause burns of immature granulations and pain [279, 295]. It is also undesirable to use antiseptic dyes, due to their cytotoxicity and stable staining of tissues, which complicates the analysis of the situation in the wound. Potassium permanganate

solution causes drying of the epidermis, even to necrosis [279], and furacillin solution has low antimicrobial activity [284].

A number of studies have confirmed the reduction of side effects of antiseptic drugs while maintaining therapeutic efficacy as a part of soft medicines - ointments, creams, gels, namely: ointments, creams and liposomal hydrogel with the content of povidone-iodine [291, 296-299], ointments with dioksidinom [279, 314, 315], creams and ointments with silver sulfadiazine [279, 298], ointments with miramistin [279, 298, 299], gels with hydrogen peroxide [298] and chlorhexidine [299].

An alternative to antiseptics is the systemic or topical use of antibiotics. It is well known that the beginning of antibacterial therapy more than 2 hours before surgery reduces the likelihood of postoperative infection to 3.8% of cases compared with 8.5% of cases with antibiotics 1 hour before surgery [240, 270, 300, 301]. Most often in surgical practice, penicillins (38.5%), aminoglycosides (15.7%), fluoroquinolones (12.5%), cephalosporins (10.3%) are prescribed, and in case of signs of non-clostridial aerobic infection - combined antibacterial therapy (16, 3%) [239, 240, 243, 270, 302].

However, systemic antibiotic therapy is often associated with parenteral deficiencies, treatment of adverse events and history of allergies, so the widespread use of topical antibiotics [303].

Specialists have identified the following benefits of topical antibiotics:

- high concentration of antibiotic at the site of surgical infection;
- minimal systemic antibacterial action and systemic toxicity;
- reducing the risk of antibiotic resistance in the absence of concomitant systemic therapy with antibiotics;
- additional impact on the wound process when using combined drugs;
- ease of use [299-302].

The disadvantages of topical antibiotics are:

- limited number of effective antibiotics for topical use;
- weak penetration of the antibiotic into the tissues;
- the possibility of a systemic effect when applying an antibiotic on a significant area of the wound;

- possible hypersensitivity and allergic manifestations;
- the potential for slowing down tissue regeneration when using topical agents;
- the complexity of accurate dosing;
- the possibility of contamination of the contents of the container with prolonged use of drugs [286 - 289].

In the last century, the development of a new antibacterial agent for the local treatment of infection was the simple introduction of effective antibiotics to the ointment base, which led to the development of tetracycline, erythromycin, doxycycline ointment and lipophilic syntomycin liniment [280]. indications for use [306]. The beginning of the development of ointments with antibiotics on osmotically active hydrophilic bases allowed to provide a differentiated approach to treatment taking into account the stage of the wound process [279, 306]. According to experts, at the present stage it is advisable to use ointments with antibiotics bacitracin, mupirocin, fusidic acid, neomycin, retapamulin, chloramphenicol, erythromycin and ofloxacin, which are active against staphylococci, streptococci, corynebacteria and clonebacteria. does not decrease with bleeding, accumulation of exudate, necrosis [279, 295, 304, 306]. The effectiveness of combining the antibiotics bacitracin and neomycin, between which there is a synergism [279, 306], has been confirmed.

In the first phase of the wound process can also be used drugs based on bacteriophages, which are characterized by highly selective bactericidal action and the ability to destroy biofilms [307].

Proteolytic enzymes (trypsin, chymotrypsin), bacterial enzymes (streptokinase, collagenase) and others can be used to clean the wound surface from non-viable tissues. [243, 308]. However, experience with monoenzyme therapy has shown its low effectiveness, because in a purulent wound, due to acidosis, most enzymes quickly lose their activity, in addition, after lysis of necrotic tissues, the manifestations of poisoning by decay products increase [308].

As a rule, purulent wounds produce a significant amount of exudate, which requires its removal from the wound surface to prevent the absorption of tissue

destruction products into the bloodstream. This fact determines the possibility of using sorbents in the treatment of purulent wounds [283, 308].

Some authors have recommended the local use of recombinant cytokines, which have the ability to regulate the wound process at all stages - from increased migration and functional activity of neutrophils, which leads to a decrease in microbial contamination of the wound and its cleaning in the early stages - to the activation of fibroblastic processes in the later stages [309, 310].

Attempts to simultaneously influence several factors of pathogenesis led to the development of complex drugs for certain phases of the wound process. Thus, for the first phase the expediency of using combinations of antibacterial agents (batracin and neomycin; benzalkonium chloride and metronidazole) and their combination with proteolytic enzymes (ultralysine and miramistin; clostridiopeptidase and chloramphenicol) was proved; in the first and second phases it is recommended to use antiseptics and agents that promote tissue repair (silver sulfadiazine and epidermal recombinant human growth factor; benzalkonium chloride, chloramphenicol and dexpanthenol; ethonium, thiotriazoline and lidocaine hydrochloride); for the second phase of the wound process, the effectiveness of an antibacterial agent in combination with an anesthetic and a substance that accelerates epithelization (chloramphenicol with methyluracil or chloramphenicol with trimecaine and methyluracil) has been shown [312-314].

The expediency of the introduction of drugs for the treatment of infected and purulent wounds local anesthetics due to their ability not only to reduce pain during inflammation, but also proven by numerous studies "in vitro" and "in vivo" antimicrobial activity in topical applications against staphylococci, streptococci, intestinal rods and other microorganisms [315].

In order to influence the processes of tissue regeneration in phases II and III of the wound process, the combined drugs include drugs with anabolic and anticatabolic activity, which have anti-inflammatory action, ability to accelerate wound healing, stimulate cellular and humoral protective factors, among which exclusively methyluracil [316]. However, recent studies have shown the use of thiotriazoline [317,

318], dexpanthenol [313], pyrimidine nucleoside analogue ximedon [319], a combination of zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazoline [320].

Thus, it is significant that the main approaches at the present stage are the pathogenetic orientation in accordance with the phase of the wound process and the complex effect on the leading factors of pathogenesis. concentration of active ingredients in the affected area, providing high therapeutic efficacy and prolonged action with minimal side effects of the components.

Achieving prolonged action of the drug provide excipients. Thanks to modern excipients, it is possible to program drugs with specified pharmacokinetic properties, which is of great importance for both medicine and pharmacy. Drugs with specified pharmacokinetic properties reduce the likelihood of adverse reactions and create all the conditions for more complete absorption of active substances. In addition, they provide a therapeutic effect with small doses of active substances. The specified pharmacokinetic properties can also be created by maintaining in the composition of the base polymer solutions. The latter provide, inter alia, the prolongation of the therapeutic effect of the drug.

The range of drugs of local action registered in Ukraine is very rich and wide. But the fighting in Ukraine showed the lack of not only soft drugs, but also soft drugs of multidirectional action, corresponding to modern ideas of wound healing.

Local treatment of gunshot wounds, containing mixed microflora and necrotic tissues, is the use of antibacterial substances to control microorganisms; providing drainage of exudate; reducing the inflammatory reaction. Therefore, effective pharmacotherapy of gunshot wounds is to individualize treatment approaches and the choice of drugs and excipients.

According to the literature [321], the structure of pathogens of wound infection is represented by a mixed microflora: gram-positive cocci (staphylococci, streptococci, enterococci); gram-negative rods (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*); anaerobic gram-positive and gram-negative rods (*Clostridia*, *Bacteroides*, *Prevotella*). *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia* - are found in the wounded, hospitalized for a long time; *Candida* is observed in the wounded during long-term

hospitalization, in persons with immunosuppression or malnutrition, who were treated with antibiotics, corticosteroids [322, 323].

Given the above, the question arises: is it possible to create an ideal drug that would meet the modern requirements of pharmacotherapy of gunshot wounds. No, because the microflora changes, new resistant strains of microorganisms appear and there is no clear line between the phases of the wound. Therefore in the basis of development of soft medicines of local action we put scientific achievements of pharmacotherapy of a gunshot wound that defines a choice of structure of drugs for treatment of this pathology.

Based on the pathology of the wound, we based the development of drugs on the following requirements: antimicrobial, anti-inflammatory and wound-healing effects of the drug, prolonged effect and compliance.

The basis of the drug affects the effectiveness of the drug: prolonged release of active ingredients, creating a moist environment, providing a certain pH environment, which in turn will promote cleansing and wound healing. Therefore, when creating drugs, our main task was the choice of active ingredients, excipients and the development of the basis of the drug.

Medico-biological requirements for topical drugs include physicochemical (complete release of active ingredients, physicochemical stability, lack of irritating and sensitizing effects, compliance) and technological indicators (reproducibility of technology, minimum technological stages of production).

Given that topical drugs are intended for the treatment of wound processes, there are a number of medical and biological requirements for the drug:

- ✓ Release of active ingredients from the base;
- ✓ Lack of irritating and sensitizing effects;
- ✓ Storage stability;
- ✓ Compliance.

To the technological process:

- ✓ Reproducibility of technology;
- ✓ The technological process should be as energy-intensive as possible;

- ✓ The number of stages of production should be minimal.

The methodological basis of this work is the theory of scientific knowledge of pharmaceutical development and research of drugs with the establishment of their pharmaco-technological and physico-chemical parameters.

Methodology of pharmaceutical development of soft medicines for treatment of wound process is resulted in fig. 2.

Thus, the development of technology and the study of multidirectional drugs is relevant, as evidenced by the fighting in Ukraine.

The choice of drug composition, dosage form and technological methods is made at the stage of pharmaceutical development, where the foundations of quality, efficacy and safety of the drug are laid. The main conditions of action of application drugs are the release of active ingredients from the dosage form and penetration through biological membranes to the lesion. The release of active ingredients is the initial and very important stage of ensuring the therapeutic effect of the drug. Pharmaceutical factors are crucial at this stage: physical properties of active ingredients and excipients, nature and amount of carrier base and excipients that are part of the drug, type of dosage form and technological operations carried out in the manufacture of the drug.

Carrier bases are important components of application drugs, as they account for 90% or more of the total mass and affect the activity of active ingredients and rheological properties of the dosage form.

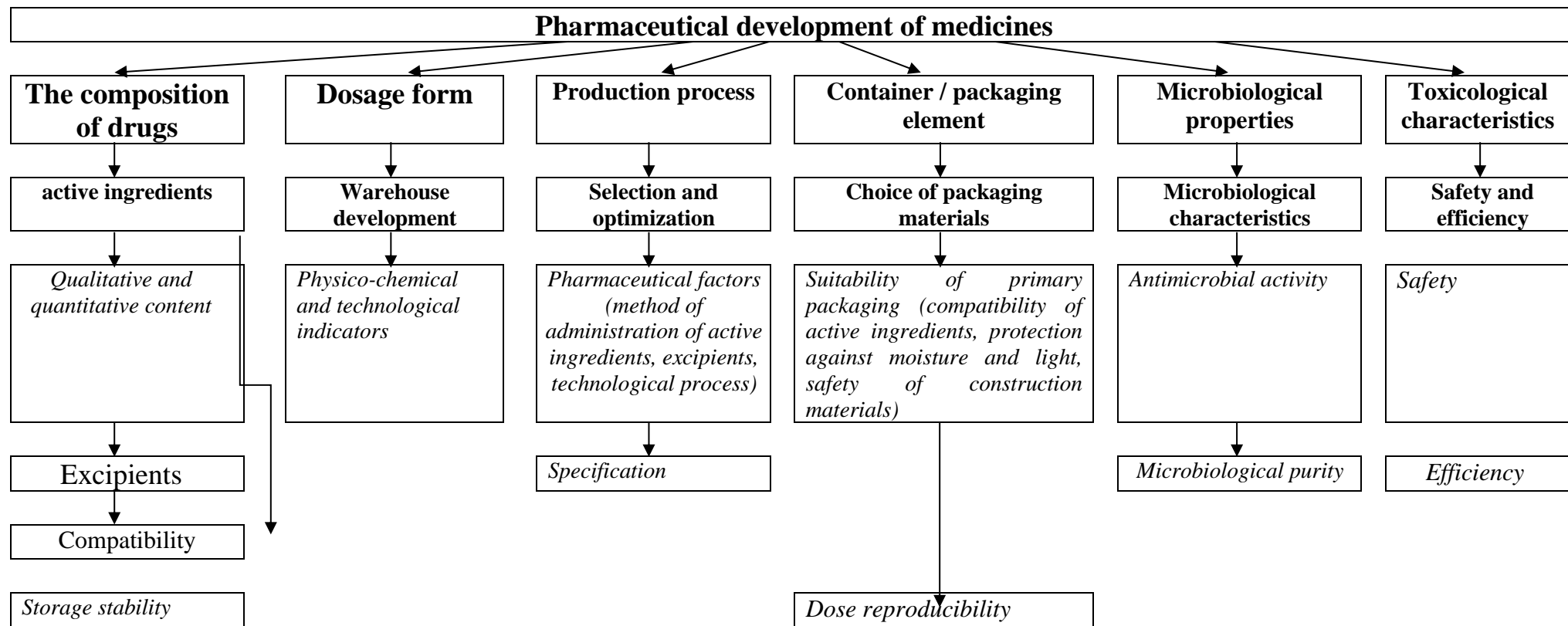


Figure 2 - Methodology of pharmaceutical drug development

4.5 Theoretical aspects of creation of soft medicines for treatment of wounds

The study of the wound and the wound process is one of the current problems of surgery. The tendency to increase the number of surgical patients and surgical interventions, increase the level of complexity and duration of operations, as well as the progressive antibiotic resistance of pathogenic microflora complicate the problem of wound prevention and treatment [324, 325].

Wounds are the most common phenomenon in the daily professional activity of doctors of both surgical and non-surgical profiles. The increase in the number of purulent diseases and postoperative purulent complications, cases of generalization of infection indicate the unresolved problem of purulent infection in surgery, as well as its important socio-economic importance. All of the above necessitates an in-depth, detailed study of the wound and the wound process.

The wound process is a set of successive changes that occur in the wound, and related reactions of the body.

Today the treatment of wounds is complex and differentiated. Comprehensive treatment of wounds includes both local and general therapeutic measures. Tactically, wound treatment is carried out simultaneously by local and general measures or local measures on the background of general therapy.

For local therapy use application means, in particular soft medicines. Soft drugs play an important role in the treatment of wounds due to the ability to directly affect the leading factors of pathogenesis - pathogens, necrotic-inflammatory and reparative processes in the wound [326, 327].

According to the State Pharmacopoeia of Ukraine, soft drugs for external use are divided into ointments (water-emulsion, hydrophilic, hydrophobic), creams (lipophilic, hydrophilic), gels (lipophilic, hydrophilic), pastes, poultices, medical and skin patches, as well as liniments (ointments, creams, gels and pastes with the ability to melt at body temperature) [328].

The authors propose integrated classifications of mild drugs. Yes, E.V. Gladukh proposes to classify soft drugs on five grounds: type of production (shapeless, molded);

the nature of the action (superficial, deep); place of application (dermatological, ophthalmic, nasal, rectal, vaginal, urethral, dental); consistency (liniments, ointments, gels, creams, pastes, dry ointments) and the type of dispersed system (homogeneous, heterogeneous) [329].

Shostak T.A. with co-authors [330] based on the differentiation of soft drugs three characteristics: type of dosage form (ointment, gel, cream, paste, liniment, poultice, medical patch, skin patch); affinity for water (lipophilic, hydrophilic); type of dispersed system (homogeneous - ointments-solutions, ointments-alloys, extraction ointments, single-phase gels; heterogeneous - suspension ointments, emulsion ointments, combined ointments, creams, two-phase gels, multiphase gels).

The choice of drug composition, dosage form and technological methods is made at the stage of pharmaceutical development, where the foundations of quality, efficacy and safety of the drug are laid [328, 331, 332]. The main conditions of action of topical drugs are the release of active ingredients from the dosage form and penetration through biological membranes to the lesion [332 - 334]. The release of active ingredients is the initial and very important stage of providing therapeutic action. Crucial at this stage are pharmaceutical factors: physical properties of active ingredients and excipients (degree of dispersion, polymorphism, solubility, viscosity, etc.), nature and amount of base-carrier and excipients that are part of the drug, type of drug forms and technological operations carried out during its manufacture [329, 332, 334].

Carrier bases are important components of soft drugs, as they account for 90% or more of the total mass and affect the activity of active ingredients and rheological properties of the dosage form [329, 330, 334, 334]. Classification of bases of soft medicines, according to requirements of SPU harmonized with the European Pharmacopoeia, is carried out on signs of affinity to water (for ointments - hydrophobic, water-emulsion, hydrophilic; for creams and gels - lipophilic and hydrophilic) and type of dispersed system (single-phase or multiphase) [328, 335, 336].

The US Pharmacopoeia, in addition to the above features, also uses the differentiation of the ability to absorb water, which leads to the allocation of four

classes of bases for ointments: hydrocarbons (hydrophobic), absorbent (divided into 2 groups, depending on the type of emulsion formed). or o / v), water-flushing and water-soluble [337]. Carbohydrate bases are anhydrous, although they may include small amounts of aqueous solutions and are able to form a waterproof film on the skin surface. Absorption bases allow to enter aqueous solutions of active ingredients into structure of soft medicines. Water-wash bases are formed from the aqueous phase, emulsifiers and dispersed oil phase, so they are easily washed off with water and have the ability to absorb serous secretions. Water-soluble bases (gels) do not contain hydrophobic components [337, 338].

Rationale for the choice of carrier base in the creation of soft drugs, along with the choice of active ingredients and their concentration, is one of the basic fragments of the study, because it is the base to the greatest extent affects the rate and completeness of API release [329, 331, 334, 335 , 339], and also provides the optimal consistency of the drug and its consumer characteristics [329, 338-341].

The results of numerous studies show that the use of ointments on hydrophilic and emulsion bases, which are characterized by dehydrating action and the ability to effectively conduct active ingredients to wound canals and cavities, is clinically justified for local treatment of the wound process [331, 334, 335, 341 - 344]. Studies by IM Pertsev and co-authors found that the active ingredients, insoluble or slightly soluble in water (chloramphenicol, tetracycline, streptocide, norsulfazole, anesthetic), are less released from hydrophobic ointment bases than hydrophilic, with increasing degree of foundations. It has also been proven that water-soluble APIs are also better released from hydrophilic bases than from hydrophobic or emulsion types in / o [332, 335]. These authors studied the dependence of pharmacokinetic activity of active ingredients in suspension soft drugs on the degree of their dispersion, which allowed to record an increase in the rate and completeness of release of chloramphenicol, aromatic amines, sulfonamides and corticosteroids before their crushing. According to Bhowmik D. and co-authors, water-based bases provide the best absorption of active ingredients from soft drugs through the skin [338]. An important feature of drugs for the local treatment of the wound process is that not only the active ingredients but also

the bases have therapeutic functions due to their osmotic activity [345]. According to research Davtyan LL osmotic activity of soft drugs can be divided into small (up to 83%), medium (up to 193%) and severe (from 240% and above) [346].

According to scientists, in the first phase of the wound process with a significant exudate is rational to use ointments that have a very strong dehydrating effect - ointments based on polyethylene oxide [331, 333, 335, 339, 340, 345]. Research conducted by Bezrukavym EA [344], Grigoryan A.Yu. with co-authors [347], Yaremchuk AA [348], Locksmith OI demonstrated the undeniable advantage of polyethylene oxide (PEO) 400 as a dehydrating agent in ointment bases.

Vernikovskiy V.V., based on the results of the study of the osmotic activity of 11 ointment bases, proposed their division into 4 groups: 1) bases with maximum osmotic activity - alloys PEO-400, PEO-1500 in different ratios; 2) bases with pronounced osmotic activity - hydrogels of PEO and propylene glycol or carbopol; 3) bases with moderate osmotic activity - hydrogels of carbopol and sodium alginate; 4) bases with low osmotic activity - chitosan hydrogels [349].

It should be noted that the strong osmotic activity of polyethylene oxide bases prevents their use in the second and third phases of the wound process, because their components in contact with the wound unidirectionally adsorb both wound exudate and intracellular fluid of granulation tissue, causing its dehydration and subsequent death [350, 351].

In order to prevent excessive dehydration of granulation tissue of wounds in the composition of ointment bases should include osmotically active substances of different molecular weight, as well as hydrophilic non-aqueous solvents (MPP) with low molecular weight, such as propylene glycol (PG), whose molecules can penetrate biological bind intracellular water and prevent tissue dehydration under the influence of PEO [351].

Some authors prefer the use of creams and gels of moderate osmotic activity, containing a complex of active ingredients of different directions, for the treatment of purulent-inflammatory phase of the wound process [351, 352].

In the second and third phases of the wound process, it is advisable to use mild drugs that will promote the reparative processes in the wound and provide comfortable conditions for the affected tissues. Such requirements, according to Gladukh EV and Bezrukavy EA, correspond to ointments on two types of combined bases - viscoplastic emulsions of the first kind containing hydrophilic solvents, and viscoplastic gels formed by hydrophilic surfactants and higher fatty alcohols, which include hydrophilic solutions. and osmotically active polymers [351]. The selection of components of the oil phase allows to further enhance the regeneration of wound defect tissues by introducing into the MLZ vegetable oils - corn [344] or castor [350], which have in addition to the necessary technological characteristics, also reparative and anti-inflammatory properties.

For production of modern soft medicines for treatment of wounds use multicomponent ointment bases which contain substances with various physicochemical properties that requires application of various auxiliary substances for formation of the set medical properties and consumer characteristics [353, 354].

According to the functional purpose of excipients that are part of the MLZ, Gladukh EV recommends to divide into: substances that increase the melting point and viscosity of bases; hydrophobic and hydrophilic solvents; emulsifiers type o / v and v / o; gelling agents; antimicrobial preservatives; antioxidants; solubilizers; fragrances and deodorants; pH regulators [329].

Davtian LL with co-authors it is proposed to classify excipients according to the influence on technological and pharmacotherapeutic characteristics of MLZ with the selection of the following groups: carriers of active ingredients - molding substances (gelling agents, film-forming, foaming agents, solvents); stabilizers (emulsifiers, thickeners, preservatives); hydrophilizers; solubilizers; extenders; fragrances; correctors; dyes [355].

However, some excipients may simultaneously perform several functions or change the purpose depending on the quality of the dosage form and the features of its technology. All the above determines the importance of rational choice of excipients

in order to ensure high therapeutic activity and minimize side effects of soft drugs [334, 335, 341, 353].

The main conditions of action of any drug are the release of active ingredients from LF, penetration through biological membranes and transportation to the site of action with the flow of physiological body fluids [356, 357]. This process of release of active substances is the initial and crucial stage of ensuring the therapeutic effect of the drug. Crucial at this stage are a number of pharmaceutical factors, namely: physical properties of ingredients (active ingredients, excipients), nature and amount of carrier base and excipients, type of dosage form and technology of drug production [358 - 360]. Biophysical and biochemical properties of drug ingredients determine its nature, speed and strength of action on the body; is a leading factor in determining the specifics of the pharmacotherapeutic effect (speed, strength, duration), type of dosage form, routes of administration [361, 362].

The choice of method of drug administration is a crucial point in treatment. Administration is possible naturally (enteral, inhalation, dermal), in which the transport of drugs to the body is provided by the physiological absorption capacity of mucous membranes and skin, or by using technical means where there is a violent pathological entry into the body. For example, drugs intended for use in the form of aerosols are administered using a nebulizer; dry powder inhaler or metered dose metered dose inhaler [363 - 365]. The purpose of any drug is to accelerate the cleaning of the wound, suppression of the infectious process in it, providing a protective effect on tissues for further regeneration in the wound, stimulating its healing.

Mild dosage forms. The effectiveness of local wound healing is determined by the rational selection of ingredients (active ingredients and excipients), type of dosage form, sorption characteristics of the base [366]. Unlike no other dosage form, experts emphasize the presence of a leading role of excipients, in particular the carrier base, in relation to soft drugs. These are the main components, because their content is up to 90% of the total mass. The base undergoes a complex interaction with the introduced drugs, which leads to changes in its stability, the order of release and absorption, pharmacological action, largely affects the manifestation of various side effects [367,

368]. In general, today the theoretical foundations of local soft drugs have been studied quite thoroughly [360, 368, 369].

The State Pharmacopoeia of Ukraine in the general pharmacopoeial article "Soft medicines for external use" (*Praeparationes molles ad usum dermicum*) [370 - 373] makes clear requirements for drugs that conditionally unite the general concept of "Ointments" (*Unguenta*), on the basis, sterility, production technologies, etc. As noted by Goritsky VM and Smetanina KI (2012), the therapeutic effect of soft drugs is determined mainly by the drug substance, and the ointment base (*Basis Unguenti*) provides a targeted nature of its biotransformation and the necessary pharmacotherapeutic action [374]. Therefore, at present, considerable attention is paid to the development of new and fundamentally new combined bases with valuable properties [369, 375, 376]. Examples are the following pharmaceutical compositions: multicomponent antimicrobial ointment on a hydrophilic basis levomecol + liasten (immunomodulator muramylpeptide series) with the ability to simultaneously affect several parts of the pathogenetic process [364]; wound cleansing ointments with bases for immobilization of proteolytic enzymes (alloys of polyethylene oxides (PEO 400, PEO 1500)), which differ from traditional drugs in duration of osmotic effect (up to 18 h) and a wide range of antimicrobial activity [377, 378]; multicomponent polyfactor ointment based on enterogel, containing antiseptic (furacillin, chlorhexidine bigluconate or hexetidine) in combination with a stimulator of the regeneration process - methyluracil in phase I-II of the wound, etc. [379].

The main chemical and pharmaceutical requirement to ointment bases as components of soft medicines for treatment of wounds (especially purulent inflammations) is maintenance of outflow of purulent-necrotic allocation. Literary analysis showed a rather small range of bases with the specified properties. We find interesting the study of Shostak TA on singing. (2014), which conducted a comparative analysis of pharmacopoeias of leading countries and the State Pharmacopoeia of Ukraine on the modern classification of soft drugs and their bases [380 - 382]. It should be noted some revival of the relevant direction of scientific work at the present stage - the development of new ointment bases, the main property of which is osmotic activity

[383, 384]. In general, taking into account the current requirements of good pharmacy practice, domestic scientists consider it necessary to further expand the range of extemporaneous media for pharmacy practice [369, 384, 385, 366, 367].

As the review of the literature showed, the qualitative and quantitative composition of ointment-like forms is constantly being improved [344, 350, 375]. Centuries of competition of dosage forms in this form have honed their range, method of application and manufacturing technology. Carrying out a number of successive technological stages of manufacturing drugs is regulated by the requirements of regulatory documents [386 - 388], prescribed in the basic professional literature [360, 389 - 393] and open information resources [394].

In our opinion, the results of pharmacotechnological studies of soft drugs of complex action for local treatment of wounds in servicemen are widely covered [385], scientists are trying to optimize the technological parameters of this LF [385, 395].

Today, modern technological approaches to the creation of combined ointments [332, 344, 396 - 399] of this direction are unified. Of particular interest are scientific papers on the development of the composition and technology of soft drugs for the treatment of wounds in a certain phase [344, 350, 397, 400].

At present, the rules of control of individual stages and evaluation of the finished product according to technological quality indicators are determined [401]. The results of the study of the microbiological purity of the cream with a phytocomponent [402], toxicological studies of the cream for the treatment of wounds by in vivo [403]. In general, military medical personnel are trying to create an optimal model of local wound healing for the needs of the medical service of the Armed Forces of Ukraine [404]. The choice of ointments as an object of biopharmaceutical research constantly attracts scientists for wide use in medical practice; the ability to incorporate a variety of active ingredients in accordance with therapeutic, physicochemical and structural-rheological properties, concentration, pharmacodynamics and type of therapeutic action (surface, local, local) depending on the purpose; the ability to change the technological methods of manufacture and composition of the ointment base [395, 404, 405 - 407].

The determining factor in the development of new prescriptions for mild dosage forms is to take into account the role of factors that affect the degree of release of substances, speed, completeness of absorption and purpose of the drug. In particular, we are talking about the justification of the optimal temperature factor [375, 395, 408], physico-chemical and structural-mechanical studies of mild dosage forms with subsequent establishment of their compliance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine [355].

Recently, the use of advances in biotechnology to improve wound healing has become widespread. Cellular technologies are being introduced - the cultivation of keratinocytes on collagen gel, created "living equivalents of the skin" (Apligraf, Integra, Epicell, Epidex, Myskin, AlloDerm, etc.), innovative drugs (PolyHeal) [367, 408].

According to Chadayev AP and Klimiashvili AD (2002), in the early 2020's a new development began to take shape in the improvement of local treatment - the development of drug carriers. After all, applying the ointment directly to the wound reduces the effectiveness of healing due to impaired gas, moisture and heat transfer. The positive value of drug carriers was also found in relation to the proteinases immobilized on them (Tolstykh PP et al., 1985; Gostishchev VK et al., 1986). Of particular importance are carriers in the treatment of large wound surfaces, occurring against the background of microcirculation disorders in tissues.

Despite the above, the scientific literature identifies a number of problems that arise in surgical practice with the use of soft drugs, namely:

- Insufficient effectiveness of many drugs due to the shortcomings of the base and / or monocomponent composition [324, 409];
- a small number of drugs that have a specific focus on a particular phase of the wound and the corresponding osmotic activity [366, 410];
- increasing the resistance of wound pathogens to existing drugs [377, 407, 336].

Application dosage forms have recently become increasingly popular [411]. To date, none of the developed methods of drug administration, except transdermal, allows

you to create and simply regulate the high concentration of drugs in the local area. The use of transdermal therapeutic systems minimizes the variability of the therapeutic effect, reduces the effect of systemic metabolism in the liver, the use of substances with a narrow therapeutic index, and eliminates the possibility of overdose in the initial period of therapy and the associated frequency of side effects. This non-invasive method of administration of drugs is convenient to use and economical, because the targeted use of drugs can reduce the need for their number more than 100 times while maintaining the therapeutic effect [412].

Wound dressings. According to the screening analysis, medical dressings are extremely widely available today, many of which have drug impregnation (including biologically active ones). Moreover, the specified impregnation, depending on the intended purpose of the dressing material, may consist of one or more components belonging to different classes of pharmaceuticals [413]. Coatings (bandages), their further development can be considered as a modern direction in improving the local treatment of wounds of various etiologies. The use of fixing materials for these drug carriers has a multi-stage history - from filter paper and gauze wipes to a variety of multilayer multifunctional nanomaterials and dressings [414, 415]. The specified dosage form is quite unique, original, economically affordable, simple to use [330]; varies widely in the chemical composition of the base and the drugs introduced into them. The main structural element is an elastic polymer film (hydrophobic and hydrophilic, insoluble in wound exudate). 1-2 minutes after application of the aerosol composition to the wound, a film-like coating is formed by evaporation of the solvent [416].

Appropriate treatment of patients with skin defects due to purulent soft tissue infection is most effective. For example, the properties of the protective coating have bandages Epigard i Duoderm (USA), Opraflex (Germany), Sincrit and Acutola (Czech Republic), Nobecutan (Sweden), Lifuzol (Russia), Linqidoplast T (Germany), providing close contact with the wound during its healing [417].

Wound dressing components and dressings made from them should ensure the absorption of pathological secretions from the wound (necrobiosis products and

necrotized tissues, microorganisms and their toxins) and the optimal microclimate in the wound (humidity, air access, temperature), to isolate wounds from additional contamination by microorganisms from the external environment. When removed, the bandage should not cause the patient any suffering.

Recently, the range of samples of wound materials and tools on the world pharmaceutical market has significantly increased (over 3,000). Today, only 45 American companies produce about 125 wound dressings and 2,000 varieties. There is a constant expansion of the range of this LF produced in Western Europe and Ukraine (Rudowski W., 2008; Strelli R., 2010) [418].

Possible classification variants of wound dressings are given in the dissertation of Kornienko VV (2016). In particular, according to the form of manufacture and method of application, they are divided into sponges, gel-forming coatings, film coatings and coatings formed by spraying the composition in the form of an aerosol, combined compositions. According to the stability of the coating are considered as biodegradable (absorbable) and bioinert. As a rule, biodegradable coatings are made of natural polymers (gelatin, collagen, chitosan), and bioinert - from synthetic materials [410].

Literary analysis has revealed the introduction in recent years of new dressings, tools and coatings for the treatment of wounds of natural origin. We are talking about different versions of canned skin, amniotic membrane and preparations of the dermis; bandages based on materials of animal origin - collagen-based coatings, "cultured skin", obtained from the epithelial cells of the patient on collagen [378]; materials of plant origin - cotton bandages based on cellulose, viscose or a combination thereof; bandages based on synthetic materials - made of polyurethane foam, polyvinyl chloride, nylon, silicone and polyamide films and other polymeric materials; means on the basis of materials of different origin - as a rule, multilayered, their sorption-active layer is usually a cellulose component, etc. [419].

Volkov AA and Bolshakova GM (2009) emphasize the widespread use of bandages with ointments, which include corticosteroids in low concentrations; local warm baths with potassium permanganate; treatment of RP without bandages in a

sterile isolation or oxyhyperbaric chamber - especially in case of complication of the wound by anaerobic infection, etc. The use of bandages with indifferent and stimulating ointments for the treatment of wounds in the phase of scar formation and reorganization is highly effective. This allows you to significantly accelerate the epithelialization of the wound and protect it from possible trauma [342, 344].

Highly effective is the use of plant-based coatings in the treatment of the wounded, the development of which is a separate area of research. In particular, the dissertation of Voronin AS (2012), who defended the author's method of treatment of wounds and wound infections of the skin using a wound dressing containing phytotherapeutic substrate in the treatment layer (water and alcohol-based), is of interest. The author proved the presence of antibacterial and anti-inflammatory effect of this drug, the ability to optimize the course of reparative processes in the area of the wound defect of the skin; activation of collagenogenesis processes and accelerated formation of connective tissue [402]. Kolsanov AV with singing. (2013) evaluated the effectiveness of wound dressings in the treatment of wounds and wound infections of the skin and soft tissues in the experiment.

Of course, the accumulated experience allows specialists to clearly grade a certain amount of care for the wounded, dressings and tools [333, 334]. In particular, dressings used in clinical practice, depending on the direction of the expected effect, contain certain means of chemical and biological effects on the wound - antiseptics, antibiotics, cleaning agents, irrigators, growth factors, etc. [333, 334].

One of the main factors influencing rapid healing is the maintenance of a moist environment and pH in the wound. Significant advantages of the method of wet wound healing for the first time, even before the publications of Winter in 1962, showed R. Breitman (1960) [333, 334]. Coatings (bandages), their further development can be considered as a modern direction in improving the local treatment of wounds of various etiologies (table 1).

Table 1

*Characteristics of some modern wound dressings **

Types of bandages	Indications to application	Functional properties	Examples
Hydro Gel	Infections are purulent and difficult to heal; burns, ulcers (exudation min)	Instant creation of a moist environment, the ability to absorb wound exudate, promote rehydration and rejection of necrosis, reduce pain, do not stick to the wound	Hydrosorb Gell, Hydro-tac, Intrasite Gel, Flaminal Hydro, NuGel, Aqua-Gel®
Hydro - colloid	Chronic uninfected wounds (moderate exudation)	Fluid adsorption, stimulation and protection of granulation, sufficient permeability, self-fixing and hypo-allergenic agent	Hydrocoll, Dermiflex®, Comfeel® Plus, Granuflex®

* Developed by the author based on materials: [335, 341, 420].

The peculiarity of this group of dressings is its versatility, atraumaticity, hypoallergenicity. They have a complex pathogenetically directed action, able to quickly create and maintain optimal conditions in the pathological focus for the normalization of reparative and regenerative processes in the wound. These three-layer bandages (contact, sorption and top insulating) with clearly defined functions of each component. In particular, the contact layer in interaction with the wound surface reduces the adhesion to it; the task of the middle sorption layer is irreversible sorption, retention and inactivation of wound exudate; the outer insulating membrane is able to create a wound occlusion and is occlusive to the wound [333].

The range of these therapeutic dressings is constantly expanding. According to Kovalenko OM (2010), hydrocolloid coatings consist of a self-adhesive mass, which includes polyisobutylene with drops of gelatin, pectin or chitosan. Upon contact with

the exudate of the wound, these drops absorb it, swell and create a semi-liquid mass [334].

Modern third-generation coatings developed by innovative technologies are hydrophilic, polyurethane films and hydrogels. For example, Aqua-Gel® hydrogel coating is a composition of natural and synthetic polymers (polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and agar), exposed to ionizing radiation, which binds the polymer chains and ensures the sterility of the coating. Coatings of this type retain moisture in the wound, absorb biological exudates, evaporate excess water. At the same time keep on a wound a thin layer of own proteins of the patient (including growth factors) that is considered as the main reason of the accelerated healing of wounds. [333, 334].

Ukrainian scientists have developed a unique technology for the production of sterile hydrogel medical bandages for soldiers, combining all the advantages of foreign counterparts. Means of the Arma-Gel + line (manufacturer Ukrtechmed) are designed for the treatment of gunshot wounds, thermal injuries (of varying severity), bedsores, dermatological problems; have high strength characteristics that allow them to be used on large surfaces and with a longer period of time without bandages [421]. The specified bandage, which consists of 95% water, is fitted with a polymer frame to level its possible leakage. This polypropylene surgical mesh does not affect the absorption capacity of the hydrogel and does not reduce its elastic properties. The transparency of the hydrogel dressings allows you to monitor the condition of the wound and to carry out certain medical manipulations in a timely manner. According to experts, this drug is indispensable at all stages of specialized medical care, such as "Arma-gel with novocaine" (for pain relief and prevention of wound drying), "Arma-gel with nanosilicon" (in the exudation phase), "Arma-gel with furacillin" (to prevent infection of large area burns), "Arma gel with methyluracil" (to create optimal conditions for tissue regeneration and stimulation of the epithelialization process), etc.

Popadyuk's O. Ya. research on singing is interesting. (2019), aimed at studying the therapeutic properties of nanomaterial biopolymer films. In particular, the authors proved that film degradation provides dosed prolonged delivery of active ingredients directly to the affected area (wound) [422].

Blednov AV (2006) reported the creation of a group of dressings with immobilized forms of active substances intended for different phases of the wound. These therapeutic dressings have not only pronounced proteolytic and antibacterial activity, but also sorption properties, which significantly accelerates the cleansing and healing of purulent wounds. Thus, the rapid development of "therapeutic nanotechnologies" continues [414]. In particular, Prokopchuk NR and others. (2017) report on the development of an innovative drug "Wound coatings with nanofibers of chitosan" Chitomed-wound-healing sterile "by NanoSpider technology - capillary electroforming of nanofibers from solutions of biocompatible polymers with antimicrobial and wound-healing action. The new drug is highly effective for the treatment of significant burns, trophic ulcers and wounds that do not heal for a long time.

Analysis of the results of biopharmaceutical studies conducted by IM Pertsev and OA Ruban (2013), made it possible to create drug systems for the treatment of infected wounds and burns, where all components were active and each individually "controlled" a factor of inflammation: unprofitable tissue hydration, necrosis, suppression of infection, pain, evacuation of wound contents in the first phase or stimulation of granulation growth in the second phase, or formation of epithelialization and ensuring complete wound healing in the third phase of inflammation. This prompted the development of new approaches to the creation of pharmaceuticals not only in the form of ointments, gels, emulsions, but also aerosols and polymer films; became a rich visual material for improving the effectiveness and improvement of drug consumption, gave a new impetus to the formation of new thinking about the therapeutic efficacy of drugs [358, 359].

Dosage forms that have been created in recent decades mainly require the use of new excipients that require comprehensive study in order to be included in the composition of drugs. Military medical specialists widely cover the results of research in this area. This concerns the further study of certain properties of aerosols - technological, rheological, physicochemical, toxicological, biopharmaceutical and specific [395, 402, 403].

According to Vyas K.S., Vasconez H.C. (2014), increasing the effectiveness of drugs for the local treatment of purulent wounds is possible through the further development of new combination drugs. In particular, to significantly increase the effectiveness of treatment of wound infection will use the developed Tarasenko VO from singing. (2020) film-forming aerosol of antimicrobial and anesthetic action, the composition of which is scientifically substantiated in accordance with the pathogenesis of the wound, taking into account its phase and the nature of the microflora. Researchers conducted an experimental study of the toxicological characteristics of drugs to determine the degree of its safety in different ways of entry into the body [375, 395].

Despite the dynamic development of medicine and the active introduction of new drugs for the treatment of wounds of various etiologies, including and antibacterial agents, it is important to expand the range of research on the development and implementation in the production and medical practice of alternative drugs of particular interest. For example, Kuznetsova TA, Besednova NN, Kovalev NN, Somova LM and others. (2015) developed gel forms of promising biocompatible wound dressings based on active ingredients from marine aquatic organisms (Hydrobiontes): plankton, jellyfish, mollusks, algae, fish, pinnipeds, etc. The model of thermal burns shows a pronounced effect of appropriate samples of gel coating on wound healing, proved the ability to significantly accelerate the regeneration process. Scientific school of prof. Tikhonova OI (Kharkiv) for the first time theoretically generalized and experimentally developed ideas about biologically active fractions of beekeeping products, high medicinal properties, proved their high medicinal properties and the possibility of integrated use in pharmaceutical and industrial drug production [356, 392].

The results of research on drugs based not only on animal but also on plant origin are widely presented. The study of little-known plants continues. For example, Subsai et al. (2015) reported a pronounced anti-inflammatory and wound-healing effect of the tropical Asian plant *Caesalpinia sappan* (genus Fabaceae) [344]. Scientific and practical works devoted to the development of the composition, manufacturing technology, experimental and clinical justification and evaluation of the quality of

medicines based on plant extracts of various consistencies are published. In particular: 1) ointments with extracts of Lofant anise (*Agastache foeniculum*, genus Lamiaceae), foxglove (*Pentaphylloides fruticose*, genus Rosaceae), Chamomile (*Matricaria recutita*, genus Asteraceae), cinnamon *Populus tremula* (genus Salicaceae), hanging birch bark (*Betula pendula*, genus Betulaceae), oak bark (*Quercus robur*, genus Fagaceae) and horse chestnut seeds (*Aesculus hippocastanum*, genus Sapindaceae) [367, 384]; 2) gels with Burdock extract (*Arctium lappa*, genus Asteraceae) [423], Oman extract and *Inula helenium* & *I. britannica*, genus Asteraceae; 3) phytofuels based on dry extracts [326, 327], phytotherapeutic wound dressings for the treatment of wounds and wound soft tissue skin infections [336, 337], etc.

According to experts, many years of experience in folk medicine proves the effectiveness of the use of lipophilic extracts from medicinal substances for the treatment of wounds of various etiologies. Extraction with fatty oils facilitates the removal, retention and delivery of biologically active substances, in particular essential oils, to biological tissue. This is important because the active substances used to treat wounds must have a wide range of antimicrobial activity and prevent secondary infection. Therefore, to ensure a wide range of pharmacological action of drugs, including soft, developed as active ingredients, often choose lipophilic extracts: Yarrow (*Achillea millefolium*, genus Asteraceae), Dried flowers (*Gnaphalium uliginosum*, genus Asteraceae), black (*Populus nigra*, genus Salicaceae), St. John's wort (*Hypericum perforatum*, genus Clusiaceae), Calendula (*Calendula officinalis*, genus Asteraceae). The complex of BAS extracts, consisting of essential oils, resins, fat-soluble vitamins, carotenoids and chlorophyll derivatives, will provide the necessary antimicrobial, anti-inflammatory and reparative action of the drug [423]. Relevant patent and licensing work is being carried out quite widely today. This applies to the developed complex pharmaceutical compositions in the form of ointments (anti-inflammatory, antimicrobial, analgesic, reparative action) [384, 395], cream (antimicrobial, anti-inflammatory, anesthetic action), aerosol (antimicrobial, anesthetic action) and so on.

Undoubtedly, the events on the territory of Ukraine have somewhat adjusted the directions of scientific research [403]. The creation of drugs of appropriate pharmacotherapeutic action (anti-inflammatory, wound-healing, anesthetic, antibacterial, reparative, etc.) is very important for medical and rehabilitation work and ensuring high combat capability of servicemen. Also, special attention is paid to the pharmaceutical development of complex drugs for the needs of military medicine, the study of models of their design, clinical and pharmacological evaluation.

4.6 Potential use of endophytes in the pharmaceutical industry

Abstract Endophytes are microorganisms, usually fungi or bacteria less commonly algae and viruses, that live in plant tissues without causing disease symptoms in their host. It is estimated that there are over one million endophytic fungal species, but because of their habitat, they have been discovered relatively recently and therefore poorly studied. (Gupta, Chaturvedi, Kulkarni, & Van Staden, 2019) It is estimated that less than 1% of all endophytic species are currently known. When observing the mutual relationships of plants with endophytes, most researchers take the view that such associations are commensal (Ayswaria, Vasu, & Krishna, 2020). Nowadays, endophytic microorganisms are considered to be a potential source of compounds - secondary metabolites. Endophyte bioactive compounds can be used in the pharmaceutical industry. Endophytes are mainly used in the production of antibiotics, antioxidants, various enzymes, anti-inflammatory, antimicrobial, antiparasitics and antifungal drugs, immunosuppressors, and also as anticancer agents. The interest in biotechnology is great, as the application of secondary metabolites of endophytes is possible in the cosmetic industry, agricultural complex, textile production, and food industry besides pharmaceuticals. The relevance of this topic and its further research on the use of already available and the discovery of new bioactive components of endophytic microorganisms can help scientists in resolving the problems of resistance of some pathogenic strains to modern approaches in antibiotic therapy. The potential uses are great, as endophytes can be extracted from numerous plants worldwide. The properties and characteristics of extracted endophytes will vary due to their geographical location and environmental conditions. Besides the wide variety of endophytic microorganisms for production, an important factor is the ability to use the same fungus, bacterium, or algae to synthesize a significant number of different active compounds. These compounds are interesting because they can manifest their action in several directions. In this article we considered several options for classifying endophytic microorganisms, listed the possible applications in the pharmaceutical industry, also considered the most used bioactive compounds from the *Streptomyces*

genus actinobacteria, in addition, we reviewed substances with anti-tumor activity, which are now used to treat cancer of various human organs and are available as drugs for preparing injection solutions, metabolites of endophytes equally found their application. The aim of this work was to describe the modern classification of endophytes and show their potential use in antibiotic drugs as active agents in cancer treatment and their use as sedative drugs.

Keywords: Anti-bacterial agents; antineoplastic agents; bacteria; endophytes; fungi.

Introduction Endophytes are microorganisms (most commonly bacteria and fungi, less commonly algae and viruses) that live in plant tissues without causing harm to their host plant. They are an important part of the plant micro-ecosystem (Harrison, & Griffin, 2020). Over evolution, microorganisms have established a symbiotic relationship with plants, on which the metabolic products of microorganisms can depend, which can be used in the production of medicines. A detailed study of endophytes has highlighted biologically active compounds that can be used as:

- anti-cancer agents;
- immune suppressors;
- enzymes;
- in anti-inflammatory drugs;
- antimicrobials;
- antiparasitic drugs;

In addition, their neuroprotective, antioxidant and insulinomimetic properties were noted. The ubiquitous distribution of endophytic microorganisms offers opportunities for their use in drug biotechnology. Endophytes can serve as the basis for biopreparations, which will reduce the need for chemical compounds in the future (Yerkhova, & Katynska, 2021)

Aim The purpose of this article is to describe different endophytes and their use in medicinal products.

Methods of work include description and synthesis.

The main part The term endophytes applies to a community of microorganisms that have chosen living plant tissues as their habitat, and they generally do not exhibit pathogenicity to their host plant (Farahat, 2020). Unlike rhizosphere and phyllosphere representatives of plant-microbe symbiosis, endophytic microorganisms can enter a closer relationship with the host plant. In general, these microorganisms bring certain benefits, in some cases they can strongly influence the phenotype of the plant. Besides affecting the plant phenotype, endophytes also modulate phytohormone levels, produce vitamins and improve nutrient supply. It was also noted that in the presence of endophytes, the plant more easily tolerates biotic stress, resistance to pathogenic microflora, to destruction by insects and herbivores rises (Gouda, Das, Sen, Shin, & Patra, 2016).

The taxonomic composition of an endophytic bacterial community can have great biodiversity within the same plant species. Microbial diversity indicators mainly depend on abiotic and biotic factors, which also include:

- soil conditions;
- biogeography;
- plant species;
- the interaction between microbes and their host.

Through the vastness of the endophyte group (bacteria, fungi, algae and viruses) there are two variants of classification.

The first method of classification includes general information from biology and genetics, and not an unimportant point in this systematization is their ability to transfer from one host to another. Based on this system, a division is made into two categories: systemic and non-systemic (transitional) endophytes.

The second method of classification applies strictly to fungal endophytes. Based on this nomenclature, endophytes are divided into 4 classes. These groups are classified according to the part of the plant colonized (solely the shoots, solely the above-ground or only the underground part of the plant or the entire plant) and the area of the plant tissue. It is also possible to divide these 4 classes into 2 groups - clavicipitaceae

endophytes (class 1) and non-clavicipitaceae endophytes (classes 2, 3, and 4) (Jia, Chen, Xin, Zheng, Rahman, Han, & Qin, 2016)

Endophytes throughout their life cycle can act as producers of a large range of compounds that can be used in the pharmaceutical industry as lead compounds in the development of new drugs. Today, the bio-prospecting of secondary metabolites that can be used in pharmaceutical production is becoming increasingly important.

To date, many secondary metabolites have been found and classified into groups for convenience — alkaloids, quinones, benzopyranones, phenolic acids, flavanoids, saponins, steroids, terpenoids, tannins, xanthonones, tetralones, etc.

When extracting biologically active compounds from endophytes, all kinds of circumstances must be considered, such as climatic conditions of the environment of the habitat of the plant, time of collection and even geographical location. Endophytes are a treasure trove of medicinal compounds that may in the future become an inexhaustible source for the production of a wide range of drugs (antimicrobial, anti-arthritic, antidiabetic, antitumor and immunosuppressant drugs). Discovery of new and study of already known bioactive compounds and secondary metabolites can help in overcoming the resistance of pathogenic microorganisms to drugs (Singh, Kumar, Singh, & Pandey, 2017). The problem of antimicrobial resistance is mainly caused by irrational prescribing, self-medication, overuse of drugs. At the same time, the demand for antibiotics is increasing due to a rapidly growing population, with an aging population, which is pulling increasing cases of infectious diseases and chronic diseases (WAAAR: World Alliance Against Antibiotic Resistance).

In the studies of different plants, it has been found that in each plant species, several species of endophytes can be present. (Newman, & Cragg, 2020) Among different endophytes, actinomycetes are known for their 52.73% share in the production of antibiotics, 50% of which are used in the treatment of human diseases.

The most commonly used producer of antibiotics is *Streptomyces actinobacteria* genus. The main compounds with descriptions of their activity and plants from which they were isolated are presented in Table 1.

Table 1 Antibiotic substances produced by *Streptomyces* actinobacteria genus

Strain Producer	Active compound	Active on	The host plant
<i>Streptomyces</i> NRRL 30562	Munumbicins	Broad spectrum <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S.aureus</i> , <i>E.faecalis</i> .	<i>Kennedia nigricans</i>
<i>Streptomyces</i> NRRL 30566	Cockadamucins	Wide spectrum of activity	<i>Grevillea pteridifolia</i>
<i>Streptomyces</i> HKI 0595	Xiamycin A	Electoral activity as for HIV	<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>
	Xiamycin B	Antibacterial, Also applicable for methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and vacomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>	<i>Kandelia candel</i>
	Indolespin		
	Sespenin		
<i>Streptomyces</i> MSU-2110	Coronamycin	Antimicrobial, it also shows its activity in relation to <i>P.falciparum</i>	<i>Monstera sp</i>
<i>Streptomyces</i> Tc022	Actinomycin D	Antifungal Antitumor	<i>Alpinia</i>

References: Hur, Jang, & Sim, 2021; Finocchiaro, 2020; Pfaffenbach, Bakanas, O'Connor, Herrick, & Sarpong, 2019; Pratiwi, Hidayat, Hanafi, & Mangunwardoyo, 2020.

Besides antibiotic activity, endophytes also have antitumor activity. One of the best known compounds is paclitaxel (Taxol). It was first found in the endophyte fungus *Taxomyces andreanae* (the chasian plant is the Pacific yew *Taxus brevifolia*). Paclitaxel is a potent mitotic inhibitor. Now on the market there is a drug Taxol of the same name, which is used for treatment of ovarian cancer, breast cancer (if there are affected lymph nodes after standard therapy), metastatic breast cancer, non-small-cell lung cancer. Also recommended for: Kaposi's sarcoma in AIDS patients, transitional cell bladder cancer, leukemia, squamous cell head or neck cancer, esophageal cancer.

In addition to paclitaxel, vinblastine, which is produced by the endophytic fungus *Curvularia verruculosa* found in *Catharanthus roseus*, is also widely used as a pro-tumour drug compound. Vinblastine is a chemotherapeutic agent that is used as a mitosis inhibitor in chemotherapy. Vinblastine binds to the protein tubulin and thus inhibits the formation of microtubules. During cell division, microtubules ensure that the corresponding chromosome pairs of newly formed cells are separated. As a result, the alkaloid prevents cell division. They also block the synthesis of DNA and RNA (Parthasarathy, Shanmuganathan, & Pugazhendhi, 2020). On the pharmaceutical market, the drug is marketed under the names Vinblastine and Welbe. In fact, the list of compounds that exhibit antitumor activity based on endophyte metabolites could go on, but so far only vinblastine and taxol have entered serial production.

In addition to its antimicrobial and antitumor activity, the compound hypericin has become widely used. Hypericin is a bright red chemical belonging to the category of naphthodiandrons. Hypericin has several pharmacological effects such as antiviral, anticancer and antidepressant (Verebová, Beneš, & Staničová, 2020). In addition, recent evidence suggests that it can be used in photodynamic therapy or photochemotherapy as a diagnostic or therapeutic agent (Vigneshwari, Rakk, Németh, Kocsubé, Kiss, Csupor, & Szekeres, 2019). Although hypericin has been known for over 60 years, its mechanism of action has not yet been elucidated. Hypericin was first isolated from *Hypericum perforatum*. In subsequent

studies it was found possible to cultivate it from the endophytic strain *Thielavia subthermofila*. Now hypericin can be found in sedative medicines, antidepressants and used to treat diseases of the nervous system (*Gelarium hypericum*, Deprivit, Sedaton, etc.).

Discussion and conclusions Nowadays, endophytes unfortunately remain an understudied group of microorganisms. With new research, endophytes have proven to be reliable renewable sources for the industrial synthesis of bioactive compounds. These substances can be used in many pharmaceutical preparations effective against a wide range of pathogens.

With the help of biologically active substances produced by endophytes it is possible to bypass the resistance of some pathogens. (Martínez-Romero, Aguirre-Noyola, Bustamante-Brito, González-Román, Hernández-Oaxaca, Higareda-Alvear, & Servín-Garcidueñas, 2020) The range of applications of endophytes is very wide and they can be used as anticancer agents (taxol, vinblastine), immune suppressors, enzymes (vitamin hydrolases, lyases, oxidoreductases and transferases), anti-inflammatory drugs (cineol), antiparasitic drugs, antifungal drugs (Actinomycin D), antiviral drugs (various alkaloids), antimicrobial drugs (Coronamycin). In addition to pharmaceutical applications, secondary metabolites of endophytes can be used in cosmetics, agriculture and food industries.

Results Generally speaking, the pros of using endophytes in industrial production include:

- There's a tremendous variety of species;
- Prevalence;
- The ability to synthesize multiple drug compounds from the same genus of microorganisms. A striking example is the genus *Streptomyces* actinobacterium, which can produce many active compounds that can exhibit a wide range of activity against many pathogens;
- Thanks to endophytes it is possible to bypass antibiotic resistance, e.g. for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.

Funding This research did not receive external funding.

Conflicting interests The authors declare no conflict of interest.

4.7 Дослідження українського ринку вакцин: аналіз державного реєстру та перспективи імпортозаміщення

Вакцинація – один з найважливіших медичних технологій для забезпечення здоров'я населення. За даними Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), планова імунізація проти поліомієліту, правця, дифтерії, кашлюка, кору й епідемічного паротиту щороку рятує життя та здоров'я трьох мільйонів дітей [442].

На сьогоднішній час в Україні активно проводиться вакцинація населення від COVID-19, що дозволило зупинити пандемію. Це захворювання особливо небезпечна для вагітних жінок, людей похилого віку, людей, що мають хронічні хвороби. Щеплення проводять вакцинами Comirnaty/Pfizer-BioNTech, CoronaVac/Sinovac Biotech, AstraZeneca (Covishield, SKBio) та Moderna. Усі вакцини імпортного виробництва.

З тих пір, як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у березні 2020 року оголосила спалах COVID-19 пандемією, вірус забрав понад 2,5 мільйона життів у всьому світі, а лабораторні дослідження підтвердили понад 113 мільйонів випадків (станом на березень 2021 року). Пандемія вплинула на кожен прояв суспільного, виробничого, особистого життя людини, спричинила зупинку світової економіки, змінила способи виконання роботи та взаємодії між людьми, а також докорінно змінила функціонування систем охорони здоров'я в країнах світу. Уряди країн всього світу були змушені ввести жорсткі обмеження, щоб стримати поширення пандемії. Вакцинація проти COVID-19 є засобом для запобігання подальшого поширення пандемії. Багато вчених вважають, що, без проведення масової вакцинації, природного колективного імунітету буде недостатньо та що це призвело б до високої смертності. Ці дані були підтвердженими багатьма організаціями охорони здоров'я, включаючи ВООЗ [443].

Однією з сучасних проблем, яка все частіше висвітлюється як у засобах масової інформації, так і в матеріалах професійного друку, є поставка вакцини у

всі країни світу та запобігання її дефіциту. Ряд досліджень доводять, що ті, хто проживає в заможних країнах, мають більшу ймовірність отримати доступ до вакцинації, а те населення, що проживає в економічно мало розвинутих країнах не матимуть доступу до вакцинації [443]. Вище зазначене спонукає до розвитку та розширення виробництва вакцин, в тому числі й на фармацевтичних виробничих підприємствах України. Поновлення у нашій державі в недалекому майбутньому Програми імпортозаміщення лікарських засобів (ЛЗ) повинно, на нашу думку, стосуватись і налагодження вітчизняного виробництва вакцин.

Наше дослідження проводилось саме з метою аналізу стану вітчизняного фармацевтичного ринку щодо наявності зареєстрованих препаратів вакцин та визначення переліку найменувань препаратів вакцин, які необхідно включити в Програму імпортозаміщення ЛЗ в Україні.

Сьогодні для належного забезпечення програми вакцинації кожна цивілізована держава розробляє власний календар профілактичних щеплень. У таблицях нижче наведено календарі профілактичних щеплень для України та Федеративної Республіки Німеччини (ФРН) (табл. 1, 2) [444, 445].

Таблиця 1.

Календар профілактичних щеплень в Україні

Захворювання	Народження	Місяці						Роки					
		1	2	4	6	9	12	18	6	7	14	16	26
Туберкульоз	●												
Дифтерія			●	●	●			●	●			●	◎
Правець			●	●	●			●	●			●	◎
Кашлюк			●	●	●			●					
Поліомієліт			●	●	●			●	●		●		
Гемофільна інфекція типу b			●	●			●						
Гепатит В	●		●		●								
Кір							●		●				
Паротит							●		●				
Краснуха							●		●				

●-для всіх

◎-далі кожні 10 років

Таблиця 2.

Календар профілактичних щеплень Федеративної Республіки Німеччина

Захворювання	Тижні	Місяці							Роки					
		6	2	3	4	11	12-14	15	23	2	4	5-6	9	14
Ротавірусна інфекція	•	•	•											
Дифтерія		•	•	•	•						•		•	
Правець		•	•	•	•						•		•	
Кашлюк		•	•	•	•			•						
Поліомієліт		•	•	•	•			•	•		•			
Гемофільна інфекція типу b		•	•	•	•			•						
Гепатит В		•	•	•	•									
Пневмококова інфекція		•		•	•									
Менінгококова інфекція							•							
Кір					•			•						
Паротит					•			•						
Краснуха					•			•						
Вітряна віспа					•			•						
ВПЛ-інфекція													•	

Порівнюючи календарі щеплень в Україні та в ФРН, можна побачити, що перелік вакцинацій є більш розширеним у ФРН, відповідно десять та п'ятнадцять обов'язкових вакцинацій. Наочним прикладом для аналізу рівня вакцинації в різних країнах є можливість розглянути та порівняти на Атласі БЦЖ-вакцинації у світі дані щодо України та ФРН. Захворюваність на туберкульоз (на 100 000 населення на рік) в Україні складає 77 осіб, тоді як у Німеччині – 6 осіб [446]. БЦЖ-вакцина - єдина наявна вакцина для щеплення проти туберкульозу, виготовлена з продуценту *Mycobacterium bovis* і вперше застосована у 1921 році. БЦЖ є ефективною для запобігання дисемінованого ураження у дітей, але вона не є надійним захисником від туберкульозу легень. Однак, БЦЖ використовують в усьому світі частіше, ніж інші вакцини; більш ніж 90% дітей проходять щеплення саме цією вакциною. Щороку близько 100 мільйонів дітей отримують щеплення вакциною БЦЖ. В Україні та багатьох інших країнах, де поширений туберкульоз, щеплення вакциною БЦЖ є обов'язковим [447]. У березні 2020 року Товариство імені Макса Планка оголосило, що один з її інститутів біомедичної секції Інститут біомедицини перевіряє кандидата на вакцину проти SARS-CoV-

2. На III фазі цього дослідження, де науковці досліджували чи ефективна проти COVID-19 вакцина VPM1002, спочатку розроблена проти туберкульозу. Масштабне дослідження було проведене в декількох лікарнях ФРН та включало людей похилого віку і медичних працівників. Вакцина VPM1002, на думку дослідників, могла допомогти у створенні захисту, поки не буде доступна специфічна вакцина, ефективніша проти SARS-CoV-2. VPM1002, опрацьована на базі вакцини БЦЖ. Доклінічні дослідження на мишах показали, що вакцина БЦЖ може захистити не тільки проти туберкульозу, але й також застосовуватись при вірусних інфекціях дихальних шляхів. У мишей, що були заражені вірусом грипу, в крові відзначалась менша за рівнем вірусемія, якщо вони раніше були вакциновані БЦЖ. У таких тварин виявляли менші пошкодження легень. Останні дослідження довели, що VPM1002 також може бути ефективною проти раку та запобігати рецидиву пухлин сечового міхура. Вакцина проходила клінічні дослідження III фази на дорослих добровольцях в Індії. Дослідження передбачалось завершити до середини 2020 року. Результати досліджень доводять, що вакцинація VPM1002 є безпечнішою та ефективнішою, ніж стандартна вакцинація БЦЖ. Вакцина VPM1002 може бути виготовлена за допомогою сучасних методів, які дозволять отримати мільйони доз за дуже короткий час. Однак, у квітні 2020 року ВООЗ заявила, що немає доказів того, що вакцина БЦЖ захищає людей від зараження SARS-CoV-2. Тривають два клінічні випробування, що стосуються цього питання, і ВООЗ оцінить доказовість досліджень, коли вони будуть доступні. Існують експериментальні докази як досліджень на тваринах, так і на людях, що вакцина БЦЖ має неспецифічний вплив на імунну систему. Ці ефекти були недостатньо охарактеризовані, їх клінічна значимість невідома. У 2020 році ВООЗ оновила поточний огляд доказів основних наукових баз даних та сховищ клінічних випробувань, використовуючи пошук для понять COVID-19, SARS-CoV-2 та БЦЖ, в яких автори порівнювали частоту випадків COVID-19 у країнах, де вакцину БЦЖ застосовують, з країнами, де її не застосовують. Спостереження довели, що у країнах, які регулярно застосовували на сьогоднішній день БЦЖ у

новонароджених, було менше зареєстрованих випадків COVID-19. Такі дослідження схильні до значної упередженості, включаючи відмінності в національній демографії та поширенні хвороби, тестуванні на COVID-19 та стадії розвитку пандемії в кожній країні. Тому, за відсутності доказів, ВООЗ не рекомендує вакцинацію БЦЖ для профілактики проти COVID-19 і продовжує її рекомендувати для новонароджених у країнах з високою захворюваністю на туберкульоз [447]. Спираючись на вищезгадані припущення, у рамках міжнародного дослідження Brace (BRACE CORONA), досліджується можливість вакцини БЦЖ впливати на перебіг захворювання на Ковід-19. Є припущення, що щеплення БЦЖ знижує ризики настання та розвитку захворювання при інфікуванні [448]. В Україні на сьогодні велика кількість вакцин, які застосовують для проведення імунізації, згідно календаря щеплень, закордонного виробництва (табл. 3.) [449].

Таблиця 3.

Захворювання та виробники вакцин зареєстровані в Україні

Захворювання	Назва вакцини	Виробник	Ціна, грн
Туберкульоз	ВАКЦИНА БЦЖ, ЛІОФЛІЗОВАНА /BCG VACCINE FREEZE-DRIED	ББ-НЦПХ Лтд., Болгарія	За кошти Державного бюджету
Дифтерія Кашлюк Правець	АКДП-БІОЛІК	АТ "БІОЛІК", Україна	За кошти Державного бюджету
	Гексаксим	Санофі Пастер С.А. (повний цикл виробництва, випуск серії)/Санофі-Авентіс Прайвіт Ко. Лтд., Платформа логістики та дистрибуції у м. Будапешт (вторинне пакування, випуск серії), Франція/Угорщина	За кошти Державного бюджету
Поліомієліт	ІМОВАКС ПОЛІО® ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОЛІОМІЄЛІТУ ІНАКТИВОВАНА РІДКА	Санофі Пастер (повний цикл виробництва, випуск серії)/Санофі-Авентіс Прайвіт Ко. Лтд., Платформа логістики та дистрибуції у м. Будапешт (Вторинне пакування, випуск	За кошти Державного бюджету

		серії)/САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА (заповнення шприців, контроль якості (стерильність), Франція	
Гемофільна інфекція типу b	ХІБЕРІКС™/НІВЕРІХ™ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЗБУДНИКОМ ЯКИХ Є НАЕМОРНІLUS INFLUENZAE ТИПУ В	ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Бельгія	За кошти Державного бюджету
Гепатит В	ЕУВАКС В ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕПАТИТУ В, РЕКОМБІНАНТНА РІДКА	ЕлДжі Кем, Лтд., Корея	За кошти Державного бюджету
	ЕНДЖЕРІКС™- В/ЕНГЕРІХ™-В ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В, РЕКОМБІНАНТНА	ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Бельгія	1523
Кір Краснуха Паротит	Пріорікс	ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Бельгія	За кошти Державного бюджету

З метою отримання даних з Переліку ЛЗ, зареєстрованих в Україні станом на лютий 2022 року, нами було вибрано препарати вакцин, загальний перелік яких становив 8 препаратів. Переважна більшість вакцин закордонного виробництва (див. табл. 3.) [450].

Згідно проведеного нами контент-аналізу на українському фармацевтичному ринку представлено лише два підприємства, які займаються виробництвом вакцин. Це акціонерне товариство (АТ) «Біолік», яке виготовляє вакцини від правця, дифтерії та кашлюка, а також ТОВ «Фарма Лайф», яке виробляє вакцини від сказу (табл. 4) [450].

Таблиця 4.

Вітчизняні виробники вакцин, які зареєстровані в Україні

Виробник	Назва препарату	Захворювання
АТ «Біолік»	АП-БІОЛІК	Правець
	АД-М-Біолік	Дифтерія
	АКДП-БІОЛІК	Кашлюк, правець, дифтерія
ТОВ «Фарма Лайф»	ІНДІРАБ ВАКЦИНА АНТИРАБІЧНА ОЧИЩЕНА, ІНАКТИВОВАНА	Сказ

Отже, з метою забезпечення населення вітчизняними вакцинами згідно календаря щеплень у Програму імпортозаміщення ЛЗ в Україні необхідно включити 5 препаратів вакцин. До переліку повинні входити: вакцина БЦЖ для щеплення від туберкульозу, яка в перспективі може використовуватись для вакцинації від COVID-19; препарат вакцини для щеплення від поліомієліту, гемофільної інфекції типу b, гепатиту В, кору, краснухи та паротиту. З метою впровадження цих технологічних процесів фармацевтичного виробництва можна задіяти такі фармацевтичні підприємства, як АТ «Біолік» та ТОВ «Фарма Лайф», оскільки вони вже мають досвід з виготовлення ряду вакцин.

Висновки:

У сучасному світі здоров'я нації є основним завданням для всіх цивілізованих держав, а вакцинація - одна з технологій, яка може суттєво впливати на стан та рівень здоров'я громадян як окремої взятої країни, так і загалом населення всієї планети. Сьогодні як ніколи важливо мати добре налагоджені процеси вітчизняного виробництва вакцин. У представленому дослідженні було проаналізовано програму вакцинації громадян України згідно календаря щеплень, а також встановлено перелік вакцин згідно Реєстру ЛЗ, які дозволені до використання в Україні. Також розглянута актуальна проблема створення вакцин від COVID-19 з метою розуміння непростого шляху дослідження та виведення вакцини на фармацевтичний ринок.

За результатами проведеного дослідження ми дійшли висновку, що у переліку затверджених вакцин для використання велика кількість імпортованих

представників, а для вакцинації від COVID-19 взагалі немає жодної вакцини українського виробництва. Це спонукає до подальших досліджень для забезпечення запровадження програми імпортозаміщення ліків, в тому числі вакцин. Адже українська фармацевтична промисловість є однією з провідних галузей в економіці держави, яка здатна забезпечувати необхідною кількістю ЛЗ, в тому числі й вакцин, населення України.

4.8 Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів

Величезне значення лікарські рослинні засоби мають для профілактики захворювань. Оскільки абсолютно здорових людей у наш час немає, більшість знаходиться в так званому третьому стані — між здоров'ям і хворобою, на межі зриву адаптивних механізмів, тобто, коли організм потребує, вони легко коригують дію, нормалізують злегка змінені його функції.

Детальне вивчення хімічного складу, фармакологічних властивостей, а також клінічних випробувань рослин дозволяє щорічно запроваджувати в практику нові високоефективні лікарські засоби з рослин.

Створення високоякісних лікарських форм (ЛФ), що забезпечують максимальну фармакотерапевтичну ефективність, можливе тільки на основі використання усього комплексу так званих фармацевтичних факторів (фізико-хімічного складу препарату, виду і кількості допоміжних речовин, способу приготування тощо) та проведення широких біофармацевтичних, фармакологічних і, нарешті, клінічних досліджень. Визнання ЛФ як складної фізико-хімічної системи, кожен компонент якої зумовлює ефективність лікарського препарату та зобов'язує особливу відповідальність вже на першій стадії створення лікарських засобів (ЛЗ) — пошуку та вибору допоміжних речовин (ДР) і способу виготовлення.

Методичні рекомендації видаються в Україні вперше й призначені для наукових і практичних працівників фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я, а також можуть бути використані як додатковий допоміжний інформаційний матеріал здобувачами вищої освіти другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти та слухачами підвищення кваліфікації фармацевтичних закладів вищої освіти.

4.8.1 Сучасні технологічні аспекти виробництва фітопрепаратів

Останнім часом спостерігається розширення діапазону наукових пошуків

щодо вивчення властивостей лікарських засобів рослинного походження та наукового обґрунтування доцільності широкого запровадження фітотерапії в клінічну медицину [451-454]. Це пояснюється перевагами фітотерапії при лікуванні різних захворювань, оскільки фітопрепарати виявляють виражену терапевтичну активність і мають менше побічних ефектів, що дозволяє застосовувати ці лікарські засоби без ризику серйозних ускладнень [455-458].

Величезне значення лікарські рослинні засоби мають у профілактиці захворювань. Оскільки абсолютно здорових людей у наш час немає, більшість знаходиться у так званому третьому стані – між здоров'ям і хворобою, на межі зриву адаптивних механізмів, коли організм потребує легкої коригувальної дії, нормалізації злегка змінених функцій організму.

Детальне вивчення хімічного складу, фармакологічних властивостей, а також клінічні випробування рослин дозволяють щорічно запроваджувати в практику нові високоефективні лікарські засоби з рослин.

Крім того, сьогодні існує велика кількість різних лікарських форм з лікарських рослин. Крім традиційно відомих таблеток, крапель, сиропів, випускаються лікувальні ванни, чаї, пастилки, що робить зручним застосування лікарської рослинної сировини в педіатричній і геріатричній практиці [459-463].

Розглядаючи лікарські рослини як природні джерела мінеральних комплексів (макро- і мікроелементів (МЕ)), слід мати на увазі, що МЕ знаходяться в них в органічно зв'язаній, тобто найбільш доступній для засвоєння живим організмом формі, а також у наборі, утвореному самою природою. У багатьох рослин збалансованість і кількісний вміст мінеральних речовин такий, якого немає в інших продуктах харчування. На сьогодні в рослинах знайдено 71 хімічний елемент [464-466].

Лікування рослинами з глибини століть дійшло до наших днів і наразі досить широко застосовується в багатьох країнах Європи. Так, наприклад, у Болгарії, росте понад 3000 видів рослин, 500 з яких застосовуються в народній медицині. Сьогодні до аптек потрапляють понад 150 видів лікарських рослин [467-469]. Досвід народного траволікування в Україні узагальнено в працях З.

Болтаровича, М. А. Носалея та І. М. Носалея, О. Попова, Г. Смика, В. Комендаря, В. Копухи, Є. Товстухи та ін. [470-472]. Сучасне відродження фототерапії обумовлено такими її перевагами:

1) фізіологічність: утилізація природних речовин не потребує напруження ферментних систем; проміжні продукти обміну речовин не токсичні й близькі до продуктів метаболізму тваринного організму;

2) структурованість: запобігання або ліквідація руйнації біологічних структур на молекулярному й клітинному рівнях; найбільшу спорідненість до організму людини виявляють соки рослин, водні й олійні витяжки з ЛРС;

3) полівалентність фармакологічної дії, яка зростає при спільному застосуванні ЛРС з різним хімічним складом діючих речовин;

4) системність, що передбачає мобілізацію механізмів підтримки гомеостазу та корекції метаболізму за рахунок впливу на керовану ланку - нервову систему, ферментні функції і потім на конкретні симптоми та синдроми хвороби;

5) ефективність та безпечність тривалої терапії фітопрепаратами хронічних захворювань, а також майже необмежене застосування в педіатрії й геронтології та мінімальна побічна дія;

6) доступність та економічна привабливість;

7) можливість взаємозаміни компонентів лікарських зборів і складання альтернативних рецептів.

Фітотерапія використовується як редуکتивна терапія, що поповнює в організмі нестачу продуктів проміжного обміну, як дезінтоксикаційна терапія, що забезпечує адсорбцію або хімічне зв'язування екзо- та ендотоксинів, підвищення резистентності до них організму та стимулювання видільних систем (жовчогінні, сечогінні, потогінні, проносні, відхаркувальні фітопрепарати). Важливим є використання нейротропної, імунотропної, гормоноподібної дії БАР рослин. Природні сполуки, що активно модифікують функції регуляторних систем, мають перспективу в лікуванні складних захворювань. Фітотерапію можна розглядати як процес усвідомленого використання природних БАР з

метою мобілізації механізмів саморегуляції організму, відновлення його структурних і функціональних порушень, пристосування до змін довкілля, поліпшення життєдіяльності [473-476].

У сучасній фітотерапії виділяють декілька складових інформаційної бази, що визначають її розвиток. Це біологічні та медичні знання, на яких ґрунтується народна медицина, або етнофармакологія, фармакогнозія, біофізика, фітофармакологія та клінічний досвід застосування фітопрепаратів. Експертна та статистична обробка методів лікування різних медичних шкіл і архівних матеріалів перетворює ці відомості на наукові дані, які надалі підлягають клінічній перевірці. Завдяки фармакогнозії стало можливим створення своєрідної базової системи, що містить набір біологічних та хімічних ознак, які характеризують (ідентифікують) певну лікарську речовину або фітопрепарат. Досягнення фітофармакології, знання фармакотерапевтичних властивостей БАР рослин дозволяють обґрунтовано використовувати фітотерапію при різних захворюваннях. На основі клінічного досвіду, аналізу об'єктивних даних контролю стану хворого формуються принципи фітотерапії, алгоритм лікування. Тисячолітній практичний досвід фітотерапії за своєю цінністю не менш значущий, ніж експериментальні та клінічні дослідження. Неможливо повністю передбачити, як взаємодіятимуть хімічні сполуки різних рослин у лікарській формі та в організмі людини, та які зміни це викличе. Однак накопичений досвід фітотерапії дозволяє правильно обрати рослини, прогнозуючи їх дію [477-479].

Сучасні технології виробництва лікарських засобів рослинного походження та їх застосування можна поділити на такі етапи:

- вибір об'єкта та вирощування "ідеальної рослини" в найбільш оптимальних природних умовах із найбільшим вмістом БАР з метою уведення в наукову медицину нових рослин і розширення можливостей використання фармакопейних видів лікарської рослинної сировини (ЛРС);
- стандартизація ЛРС і валідація аналітичних методик визначення біологічно активних компонентів в її складі;

- обробка та екстракція рослинної сировини (РС) і максимальним збереженням діючих речовин з використанням сучасних методів інтенсифікації екстрагування;
- виробництво субстанцій, стандартизація та виготовлення готового ЛЗ і контролем якості на всіх етапах;
- застосування принципів доказової медицини для дослідження ефективності та безпечності ЛЗ [480].

Створення ЛЗ рослинного походження починається з вибору виду рослини та її сировини.

РС одержують культивуванням або збиранням дикорослих рослин. Для їх гарантійної якості є належні умови культивування, збирання, сортування, сушіння, подрібнення та зберігання.

Для забезпечення найвищої можливої якості як сировини, так і готових продуктів ЛРС слід збирати протягом відповідного сезону або проміжку часу. Після максимального накопичення діючих речовин [481].

Перед сушінням видаляють сторонні домішки. ЛРС має бути, якщо можливо, вільною від забруднень, таких, як ґрунт, пил, сміття, а також грибів, комах та забруднень тваринного походження [482]. Після сушіння проводять сортування ЛРС за допомогою різних механічних пристроїв (віялок, сортувалок тощо) та пакування з урахуванням їх властивостей [482].

Виробники ЛЗ рослинного походження мають гарантувати, що вони використовують тільки ту сировину, яка вироблена відповідно до GMP (Належна практика виробництва препаратів) і реєстраційного досьє [482, 483]. Відповідно до правил GMP в Україні [483] технологія виробництва лікарського фітопрепарату має бути суворо регламентована і відображена у технологічному регламенті, а кожен етап виробництва лікарської рослинної сировини, зібраної у природних умовах або культивованої, з метою забезпечення її якості і використання при створенні препарату, має бути стандартизований згідно з GACP (Належна практика культивування і збору лікарських рослин) [483]. Якість лікарської рослинної сировини і, як наслідок, продукції, виготовленої на

її основі, залежить від багатьох факторів, одним з яких є дотримання належних правил збору та сушіння. На сьогодні в Україні документом, що регламентує цей етап, є „Правила збору та висушування лікарських рослин” [482, 483].

Лікарські рослини містять комплекс різноманітних природних біологічно активних речовин: алкалоїди, серцеві глікозиди, ефірні олії, вітаміни тощо. Кількісна перевага тих чи інших передбачає особливі умови висушування сировини. Умови висушування лікарської рослинної сировини мають забезпечити її збереження як за зовнішнім виглядом, так і за вмістом діючих речовин, не допускаючи їх втрат. Неправильне збирання або недбале висушування, зокрема порушення температурних режимів, може призвести не лише до погіршення якості, але й до повного псування сировини. Обираючи вид висушування і тип сушильного обладнання, а також установлюючи оптимальний режим цього процесу, слід спиратися на вимоги, які висуває нормативно-технічна документація до конкретного виду лікарської сировини.

Основною стадією отримання фітопрепаратів є екстрагування. Залежно від вмісту в рослинній сировині різних БАР екстрагенти добираються індивідуально [485]. Екстрагування широко використовується при отриманні таких препаратів, як настойки, екстракти рідкі, густі та сухі, екстракти-концентрати, максимально очищені препарати та ін.

Можливість найбільше інтенсифікувати процес екстрагування пов'язана з дією на коефіцієнт масовіддачі, який залежить від гідродинаміки процесу, тобто від швидкості відносного руху твердої фази. Цю швидкість називають ще швидкістю обтікання. Зі збільшенням швидкості руху екстрагента відносно частинок сировини молекулярний механізм перенесення змінюється на конвективний і різко зменшує величину дифузійного суміжного шару. Вибір доцільних гідродинамічних умов дає змогу замінити дорогі екстрагенти на більш доступні і, як наслідок, зменшити витрати, пов'язані з подрібненням сировини. Одним із факторів, що впливає на повноту процесу екстрагування є вологість матеріалу. Вологість впливає на змочування матеріалу екстрагентом і на дифузію олії всередині частин. Підвищена вологість погіршує змочування, як

внутрішньої так і зовнішньої поверхні. Це призводить до набухання частин і зменшення пористості, що є причиною значного злежування матеріалу [485].

Вагомим також є вплив ступеня подрібнення рослинної сировини на швидкість процесу екстрагування, метою якого є збільшення сумарної поверхні контакту сировини і розчинника [486]. Механічне перемішування в процесі екстрагування необхідне для поліпшення умов масовіддачі від поверхні частинок до екстрагента. Воно запобігає блокуванню поверхні одних частинок іншими, забезпечуючи участь всієї поверхні частинок у процесі. Температура процесу — фактор інтенсифікування екстрагування, що впливає на швидкість та повноту процесу. При збільшенні температури посилюється тепловий рух молекул, знижується в'язкість екстрагента, підвищується швидкість дифузії. На стадії підготовки сировини до екстрагування термічні методи спрямовані на зменшення внутрішнього дифузійного опору. Вони знижують стійкість цитоплазматичних мембран, призводять до розриву клітин сировини, екстрагент вільніше проникає в клітину і збільшується контакт сировини з розчинником [487]. Термічні методи інтенсифікації на стадії проведення процесу спрямовані на збільшення коефіцієнта дифузії речовини, що екстрагується. Проте вплив високих температур може призвести до погіршення якості одержуваного екстракту або зміни фізичних властивостей частинок. Так, наприклад, під дією високих температур можуть змінюватися пружні властивості сировини, що може призвести до погіршення умов масовіддачі і відповідного збільшення зовнішнього дифузійного опору, внаслідок чого сумарний дифузійний опір виявиться не меншим, а більшим. Тому термічні методи на цій стадії не можна вважати істотним засобом інтенсифікації процесу [488].

Поряд із традиційними методами інтенсифікації процесу екстрагування (подрібнення, перемішування, нагрівання) останнім часом широко почали застосовувати й нові способи, такі, як накладення поля коливань механічних (низькочастотних), звукових і ультразвукових, високовольтних розрядів рідини. При використанні як екстрагентів зріджених газів відкривається можливість

принципово нового способу подрібнення, що відрізняється від традиційних (розколювання, стирання, роздавлювання).

Останнім часом все більш широке застосування знаходять вакуумно-імпульсні технології переробки рослинної сировини, які дозволяють одержувати досить концентровані екстракти за короткий термін із найменшими витратами сировини та енергії.

Одержані витяги у виглядкі настоек, густих і сухих екстрактів, застосовують для одержання таблеток [489, 490], капсул [491, 492], мазей, гелів [493, 494], супозиторіїв та ін.

При виробництві кожного лікарського засобу використовують загальноприйняте обладнання з урахуванням фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей діючих речовин.

4.8.1.1 Добір допоміжних речовин для виробництва таблеток на основі рослинних екстрактів

Створення високоякісних ЛЗ, що забезпечують максимальну фармакотерапевтичну ефективність, можливе лише з урахуванням усього комплексу біофармацевтичних факторів (фізико-хімічних властивостей діючих та допоміжних речовин, кількості допоміжних речовин, способу приготування тощо) та проведенням біофармацевтичних, фармакологічних і, нарешті, клінічних досліджень. Визнання ЛЗ, як складної фізико-хімічної системи, кожен компонент якої зумовлює ефективність лікарського препарату, є особливо відповідальним вже перша стадія створення ЛЗ – пошук та вибір допоміжних речовин (ДР) і способу виготовлення.

При створенні ЛФ використовують різні групи ДР, асортимент яких щороку збільшується. Перелік ДР, які можна використовувати для виробництва ЛЗ в Україні, регламентований наказом МОЗ від 19.06.2007 р. № 339 і містить 586 найменувань.

Особливу увагу до себе привертають препарати, до складу яких входить

рослинна сировина у вигляді екстрактів і нативної сировини, які потребують більш досконалого вивчення при розробці твердих лікарських форм [495-497].

Із метою досягнення необхідної середньої маси таблеток, а також для забезпечення технологічних властивостей маси для таблетування і фармако-технологічних показників готової лікарської форми використовують наповнювачі [498]. Серед них найчастіше застосовують декілька основних груп, зокрема цукри (глюкоза, сахароза, лактоза) і поліюли (маніт, сорбіт), різні марки мікрокристалічної целюлози (МКЦ), полісахариди (крохмалі картопляний, кукурудзяний, рисовий), неорганічні солі, високомолекулярні сполуки [499,500].

Із групи наповнювачів лактоза моногідрат становить 50% випадків використання як допоміжної речовини у виробництві таблеток. Марки лактози різних виробників відрізняються формою і розмірами частинок, фракційним складом, характеристиками плинності та пресованості.

Використовується лактоза для виготовлення таблеток методом прямого пресування та вологої грануляції. Залежно від методу виробництва використовують лактозу з різними фармакотехнологічними властивостями. Широке її застосування зумовлене цілою низкою переваг, зокрема: природне походження, розчинність у воді, негігроскопічність, стабільність при зберіганні, індиферентність, економічна доступність, значний діапазон розмірів частинок. Для вологої грануляції розмір частин становить від — 70 до 230 меш, а для прямого пресування від 70 до 100 меш. Відомими є торгові марки агломерованої лактози моногідрату виробництва фірми "Meggler GmbH" під брендовими назвами "Таблетоза" 70, 80, 100, розроблені спеціально для прямого пресування, оскільки характеризуються задовільною сипкістю за рахунок збільшення кристалів та спресованістю. Відомою формою лактози моногідрату є лактоза, одержана шляхом розпилювального висушування з наступним пресуванням під торговою назвою "FlowLac". "FlowLac" 100, що дозволяє покращити властивості таблетної суміші при пресуванні і час розпаду таблеток. Вона має шароподібну форму частинок, середній розмір яких — від 100 до 200 мкм, добру сипучість і спресованість [501]. Згідно з літературними даними лактоза, одержана методом

розпилювального висушування, має вдвічі вищі показники когезії порівняно з лактозою одержаною гранулюванням [502]. При уведенні до складу таблеток лактози, одержаної розпилювальним висушуванням, покращуються сипкість таблеткової маси, але збільшується час розпадання таблеток [503].

Серед наповнювачів МКЦ посідає друге місце за частотою використання у виробництві таблеток. Як допоміжні речовини використовують різні типи мікрокристалічної целюлози (від МКЦ 12, МКЦ 101 до МКЦ 802). Тип МКЦ суттєво впливає на вибір схеми виробництва таблеток. Типи МКЦ розрізняють за розміром частинок, насипною щільністю і вмістом вологи, тому використовують у різних рецептурах залежно від властивостей діючої речовини. Так, МКЦ 101 використовують для отримання таблеток методом вологої грануляції, МКЦ 102 — при прямому пресуванні, МКЦ 500 - у технології таблеток.

На третьому місці в групі наповнювачів знаходиться маніт. До позитивних властивостей маніту відносять велику площу поверхні після гранулювання, відмінні зв'язувальні властивості, низьку гігроскопічність, хімічну інертність, можливість використання як для прямого пресування, так і для вологої грануляції. Існують різні поєднання лактози з іншими допоміжними речовинами. Ludipress — суміш лактози моногідрату і двох марок полівінілпіролідону (ПВП) — Kollidon 25, який покращує розчинення діючої речовини, та Kollidon CL, який виявляє дезінтегрувальні властивості. Цей наповнювач покращує розчинність активної речовини, разом з тим добре пресується і має відмінну сипкість [503, 504]. Так, при розробці складу таблеток натрію диклофенаку з пролонгованим вивільненням активної речовини методом прямого пресування як наповнювач використовували лактозу та Ludipress.

Cellactose 80 — комплексна сполука, яка містить 75% моногідрату лактози і 25% порошку целюлози, характеризується високою міцністю, доброю сипкістю, що дозволяє використовувати її при таблетуванні прямим пресуванням. MicroseLac — комбінація лактози моногідрату з целюлозою мікрокристалічною. StarLac — комбінація лактози моногідрату з крохмалем. Ці

двокомпонентні склади мають добру плинність, виявляють необхідні зв'язувальні і розпушувальні властивості.

У групі розпушувачів найчастіше використовують різні види крохмалю, серед яких на першому місці знаходиться кукурудзяний, на другому — картопляний. Інші види природних крохмалів рідше зустрічаються у складі таблеток.

Крохмалі, крім розпушувальних властивостей, у складі таблеток також виконують функцію ковзної та зв'язувальної речовини.

Було багато спроб змінити крохмаль, щоб поліпшити його ущільнення й особливості плинності. Тому з'явився крохмаль прежелатинізований, який отримав поширення у виробництві таблеток методом прямого пресування. Крім того, його можна використовувати як зв'язувальну речовину у вигляді суспензії.

Прежелатинізований крохмаль — це крохмаль, який хімічно і/або механічно оброблений, щоб розірвати всі або частину зерен, містить 5 % вільної амілози, 15 % вільного амілопектину і 80 % незміненого крохмалю.

На першому місці за частотою застосування у виробництві таблеток серед розпушувачів знаходиться натрію кроскармелоза. Завдяки своїй ефективності при низьких концентраціях вона ідеально підходить для таблеток, в яких активні речовини та інші інгредієнти потребують додавання дезінтегрантів у великих кількостях. При малих кількостях натрій кроскармелоза однаково ефективна в таблетках, які виготовляють за допомогою будь-якої технології таблетування.

До складу склад таблеток вводять натрій крохмаль гліколят у кількості від 2 до 8 %, оптимальною є концентрація близько 4 %. Добрі технологічні властивості натрій крохмаль гліколяту дозволяють використовувати його для отримання таблеток методом прямого пресування. Ефективність багатьох дезінтегрантів залежить від присутності гідрофобних речовин, наприклад, лубрикантів.

Натрію крохмаль гліколят виготовляється шляхом часткової етерифікації гідроксильних груп, які є частиною полімерних молекул картопляного крохмалю. Ця модифікація перетворює природний крохмаль на більш ефективну

добавку з доброю дезінтегрувальною і солюбілізувальною функцією. Швидко й ефективно адсорбує воду, що виявляється в значному набуханні частинок і приводить до швидкої дезінтеграції таблеток і гранул.

Також слід вказати на зростання зацікавленості до використання як розпушувача натрій карбоксиметилкрохмалю, який характеризується доброю сипкістю і може бути використаний для отримання таблеток методом прямого пресування.

Лідером групи зв'язувальних речовин є повідон (полівінілпіролідон, ПВП). Фармацевтична промисловість цю допоміжну речовину використовує у половині випадків із застосування методу вологої грануляції. Сучасний асортимент марок ПВП містить продукти з різним значенням К (К характеризує середню молекулярну масу). Середньомасові молекулярні значення для різних марок повідону складають: K12 — 2 000-3000; K17 — 7000-11000; K25 — 28000-34000; K30 — 44000-54000; K90 — 100000-1500000; K64 — 45000-70000. Проте властивості різних типів полівінілпіролідону відрізняються за фізичними і технологічними характеристиками. В одних випадках вони виконують роль зв'язувальних речовин (низькомолекулярні зразки ПВП), в інших — розпушувачів (поліплаздон XL 10, колідон CL), плівкоутворювачів та регуляторів вологовмісту. У виробництві таблеток використовують кросповідон (поліплаздон) типу ХС і ХС 10. Кросповідон, як дезінтегрувальний агент, забезпечує відчуття гладкості поверхні для швидкорозчинних та жувальних таблеток. Швидко набухає і вбирає воду за рахунок капілярності, забезпечуючи таким чином швидке розчинення при невеликій концентрації в складі таблетки. Має високу здатність до пресування, завдяки чому підходить для речовин з поганими компресійними властивостями, забезпечує добру плинність таблеткових мас [505].

Використання різних марок повідонів при виробництві таблеток і гранул як зв'язувального компонента можливе при прямому пресуванні таблеток, а також у всіх сучасних методах вологої і сухої грануляції, включаючи грануляцію

у псевдозріженому шарі, екструзію-сферонізацію і сушіння за допомогою мікрохвильового випромінювання.

Окремо у групі зв'язувальних речовин можна виділити коповідон, який використовують у фармацевтичній промисловості при виготовленні таблеток різними методами, покращує здатність до пресування діючих речовин, забезпечує міцність таблеток, що покращує розчинність і біодоступність погано розчинних діючих речовин.

Друге місце у групі зв'язувальних речовин посідають похідні целюлози, а саме: гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза), гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, ацетилфталілцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза. На третьому місці у групі зв'язувальних речовин знаходиться желатин.

Однією з проблем таблеткового виробництва є забезпечення належної плинності, усунення прилипання мас для таблетування до робочих поверхонь прес-інструментів. Для зняття або зменшення цих небажаних явищ застосовують антифрикційні речовини [501].

У групі ковзних та мастильних речовин провідні позиції займають похідні стеаринової кислоти: найбільше — магнію стеарат, потім — кальцію стеарат, кислота стеаринова та цинку стеарат.

Ці допоміжні речовини використовують у процесі таблетування на стадії опудрювання у незначній кількості для поліпшення антиадгезійних властивостей таблеткових мас, підвищення їх плинності та однорідності дозування.

Другим представником групи ковзних та мастильних речовин є аеросил (кремнію діоксид колоїдний), який має декілька видів: водний, гідрофобний, етильований та осаджений. Випускають аеросил різних марок: 200, 300, 380 і R972. Вказані числа для різних марок означають величину поверхні в м²г. У фармацевтичній технології аеросил застосовують є досить широко як для поліпшення якості готових лікарських форм, так і для уведення до складу таблеткових сумішей діючих речовин у вигляді рідин за рахунок великосорбційної поверхні, евтектичних сумішей. У концентрації 0,05-1%

покращує сипкість таблеткової маси, а в кількості 1-2 % є добрим розпушувальним засобом.

У групі групи ковзних та мастильних речовин можна виділити натрію стеарилфумарат, який менш гідрофобний, ніж магнію стеарат або стеаринова кислота і повільніше впливає на розчинність таблеток порівняно з магнію стеаратом. За рахунок розчинності у воді натрію стеарилфумарат використовують для виготовлення розчинних та шипучих таблеток. Натрію стеарилфумарат використовується замість магнієвих та кальцієвих солей стеаринової кислоти у разі несумісності діючої речовини з іонами кальцію або магнію. Таку саму дію має натрій лаурилсульфат. Як ковзну речовину часто використовують тальк [499].

Ще одним представником групи ковзних та мастильних речовин є поліетиленгліколь (ПЕГ). При виробництві таблеток використовують поліетиленгліколи з молекулярною масою 4000-6000 у формі водних або спиртових розчинів — як ковзні і мастильні допоміжні речовини, а як зв'язувальні речовини при прямому пресуванні.

ПАР, зокрема натрій лаурилсульфат, полісорбат 80 застосовують у поєднанні з крохмалем як капіляроутворювач та розпушувач. Комбінація розпушувача і ПАР діє синергічно на розпадання таблетки, зумовлюючи механізм змочування, капілярності й здатності до набрякання. Також до складу таблеток уводять олії гідрогенізовані, які у концентрації 1-6 % (зазвичай разом із тальком) виконують роль ковзної речовини. У таблетках можуть використовуватись як зв'язувальні речовини, а також як матеріал, що формує матрицю з ліпофільною основою для контрольованого вивільнення діючих речовин. Асортимент гідрогенізованих олій представлено олією рициновою гідрогенізованою, олією соєвою гідрогенізованою, олією бавовняною гідрогенізованою, гліцерину дистеаратом, гліцеридами, гліцерил дибегенатом, гліцерину моностеаратом.

У виробництві таблеток (у процесах гранулювання й пресування) використовуються циклодекстрини. Проте вони мають погану плинність, тому

потребують використання мастильних речовин, наприклад, магнію стеарату (0,1% при пресуванні таблеткової маси). У групі циклодекстринів найчастіше застосовують мальтодекстрин, рідко декстрин та циклодекстран.

Для забезпечення стабільності при зберіганні, подовження терміну їх придатності до складу лікарських засобів уводять консерванти [501]. Найчастіше у прописах таблеток зустрічається метилпарабен, пропілпарабен, бутилгідроксіанізол. Метилпарабен та пропілпарабен активні проти дріжджових і пліснявих грибів, а також проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Бутилгідроксіанізол використовують як антиоксидант з антимікробними властивостями. Найбільшу активність виявляє відносно пліснявих грибів та грампозитивних бактерій, менш активний відносно грамнегативних бактерій [498]. Також фармацевтичні виробники використовують натрію метилпарабен, натрію пропілпарабен, натрію метилгідроксибензоат, натрію пропілгідроксибензоат.

До складу таблетованих лікарських форм як антиоксидант та консервант уводять аскорбінову, лимонну, винну кислоти.

Барвники використовують у виробництві таблеток для надання естетичного зовнішнього вигляду, позначення фармакотерапевтично групи та для розрізнення дози діючих речовин у складі таблеток. Найбільше представлена ця група заліза оксидом червоним, заліза оксидом жовтим, «Жовтий захід БСЕ», барвником «Понсо 4» та індигокарміном. Враховуючи, що виробництво твердих лікарських форм потребує уведення допоміжних речовин і фармакотехнологічні властивості рослинного матеріалу, процес здебільшого потребує уведення гранулювальних агентів.

4.8.2 Грануляція та її переваги

У фармацевтичній технології визначальними для якості кінцевого продукту є властивості вихідного матеріалу [497, 498]. Від них залежить вибір технологічної схеми, методів одержання, обладнання і режимів проведення

процесу. При виробництві твердих лікарських форм покращити технологічні властивості порошкоподібних речовин можна за рахунок їх гранулювання [501].

Грануляція — це сукупність спеціальних прийомів, за допомогою яких відбувається збільшення розміру частинок: маленькі агломеруються, компактуються або перетворюються на більші, відносно стійкі структури, в яких первинні частинки не змінюють своїх хімічних властивостей [499]. Одержані «зерна», так звані гранули, мають розміри від 0,2 до 4,0 мм залежно від їх подальшого використання. Здебільшого вони є напівпродуктами у виробництві таблеток або капсул [502].

Стадія грануляції здійснюється після змішування сухих порошкоподібних речовин до однорідної маси для рівномірного розподілу кожного компонента в суміші [502].

Головними завданнями, які дозволяє вирішити грануляція, є:

- попередження розшарування компонентів суміші, оскільки через різні розміри частинок і щільність менші і щільніші осідають, більші і легші концентруються зверху контейнера, що також важливо для однорідності дозування твердих лікарських форм;
- поліпшення властивостей сипкості порошкової суміші, оскільки багато порошоків через їх маленькі розміри, нерівномірну форму і поверхневі характеристики зчіплюються між собою, що погіршує плинність, тому гранульований матеріал має більш-менш ізодіаметричну форму частинок;
- покращення здатності до ущільнення і підвищення твердості отриманих таблеток, оскільки використовуються зв'язувальні розчини як гранулювальні рідини [502].

При роботі з токсичними речовинами грануляція дозволяє знизити пилоутворення. Одержані при цьому гранули повинні мати відповідну механічну міцність і не бути пухкими [506]. Також цей процес дозволяє вирішити проблему агломерації гігроскопічних речовин, які при вбиранні вологи втрачають здатність рівномірно висипатися під дією власної маси. Гранульований матеріал навіть при абсорбції певної кількості вологи зберігає форму і розміри, а

відповідно, плинність [507].

Важливо те, що гранули, будучи щільнішими, ніж порошкоподібна суміш, займають менший об'єм на одиницю маси. Тому вони зручніші для зберігання або транспортування [508].

Існують два основних типи грануляції: волога, коли як зв'язувальні речовини використовуються розчини, та суха, коли не використовуються рідкі системи, а зв'язувальні речовини додають в масу у вигляді сухих порошоків [509, 510].

Є два види сухої грануляції:

а) брикетування – на високопотужних таблеткових машинах виготовляються великі таблетки – брикети, які потім подрібнюються;

б) валкове ущільнення – порошок стискається між двома валками для виготовлення матеріалу у вигляді шарів.

В обох випадках напівпродукт подрібнюють за допомогою відповідного обладнання для одержання гранульованого матеріалу, який, як правило, просіюється для відділення фракції з необхідними розмірами. Невикористана тонка фракція може перероблятися з метою уникнення втрат [510].

Зв'язувальний розчин або гранувальна рідина розподіляються в порошковій масі при механічному змішуванні мішалкою. На цьому етапі відбувається ріст гранул за рахунок двох основних механізмів: коалесценції (злиття) або нашаровування [509].

Тертя і розламування спричиняє зменшення розміру гранул і визначається їх міцністю і інтенсивністю змішування. Якщо сила ударів більша, ніж міцність гранул, то відбувається практично одночасне їх руйнування і злиття [511].

Виготовлення гранул вологою грануляцією може здійснюватися за двома напрямками залежно від обладнання, яке при цьому використовується. Є гранулятори, в яких для зволоження маси й одержання вологих гранул використовується деформація під дією різних зусиль зсуву: високих і низьких [509, 510].

Обладнання для вологої грануляції з високим зусиллям зсуву (наприклад,

калібратори) класифікується за геометричним розміщенням основного ротора, до якого монтується пристрій для перемішування. Він може бути встановленим зверху, знизу або з боку. Також є горизонтальні і вертикальні гранулятори [511].

Перевагами такого обладнання є те, що всі процеси (змішування, зволоження, перемішування і гранулювання) відбуваються в одному апараті за короткий проміжок часу [512].

Машини з низьким зусиллям зсуву поділяються на три класи залежно від моделі робочих елементів, що забезпечують деформацію маси шляхом бокових зміщень: роторні (планетарні), протинаправленої місильної дії (вимішувальні) і гвинтові.

В обладнанні першого типу коливається ротор, і лопать, що прикріплена до нього, проштовхує вологу масу крізь сито, розміри отворів якого визначають розміри отриманих гранул [510].

Використовуються перекидні гранулятори, які можуть відрізнятися геометричними розмірами і формою ємності для вимішування, а також типом розміщення висі, до якої кріпляться і надають руху робочі елементи [511].

Світові виробники обладнання для вологої грануляції, яке працює за принципом високого зусилля зсуву: «Littleford Day» (Італія), «Lodige» (Велика Британія), «Processal», «Aeromatic-Fielder», «GEA Niro» (Данія), «CEI-Collette» (Бельгія) [510].

В табл.1 наведено характеристику різних видів грануляції та їх особливості.

Таблиця 1

Характеристика видів грануляції

Вид грануляції	Особливості процесу гранулювання, переваги, устаткування
1	2
<p>Грануляція у псевдозрідженому шарі – процес переходу тонкого порошку в «киплячий» стан при контакті з повітрям.</p>	<p>В устатковинах псевдозрідженого шару суміш лікарських і допоміжних речовин поміщають у циліндричну камеру із перфорованим дном, крізь яке пропускають повітря, азот або діоксид вуглецю з швидкістю, що поступово зростає. Коли газ починає барботувати крізь порошкоподібну суміш, утворюється так званий «киплячий шар», який забезпечує рівномірне перемішування, зволоження суміші, висушування гранул, опудрювання, і все це в одному апараті. Псевдозріджений шар забезпечує нетривалу взаємодію ЛР зі зволожувальним розчином і нагрітим повітрям, що позитивно для нестабільних препаратів. Одержані гранули міцні, з гладкою поверхнею та доброю плинністю. Світові виробники устатковин псевдозрідженого шару, які можуть використовуватися не лише для грануляції, а й для висушування напівпродуктів і покриття таблеток оболонкою: «BWI Nuttlin», «Thomas Engineering» (США), «Aeromatic-Fielder», «GEA Niro» (Данія), «Fitzpatrick» (Бельгія), «Glatt» (Німеччина), «Vector» (США), «Heinen» (Німеччина), «Diosna» (Німеччина) та ін..</p>

1	2
<p>Екструзія/сферонізація як метод грануляції широко використовується у фармацевтичній</p>	<p>Вони використовуються як наповнювачі твердих желатинових капсул або для одержання таблеток, які після вживання розпадаються на окремі пелети. При застосуванні екструзії/сферонізації є можливість одержати продукт з такими необхідними показниками:</p>
<p>промисловості та дозволяє отримати сферичні частинки – однакового розміру пелети діаметром 0,25-1,5 мм.</p>	<p>задовільна плинність, невеликий вміст дрібної фракції (низьке пилоутворення), висока міцність, простота нанесення оболонки, можливість перепакування пелет із капсул. Крім того, отримані пелети мають також переваги з фармакологічного погляду: менше подразнюють шлунково-кишковий тракт, знижують ризик побічних ефектів за рахунок дозованого вивільнення і підтримують концентрацію лікарських речовин у крові.</p> <p>Перевагою цього методу є виключення використання органічних розчинників і води та ще деяких етапів, що спрощує виробництво, збільшує ефективність; процес проходить безперервно. Недоліком цього методу є складність і необхідність використання високої температури. Він застосовується для збільшення розчинності важкорозчинних лікарських речовин, маскування гіркого смаку і з метою одержання засобів з контрольованим вивільненням лікарських речовин, біодоступність яких у лікарській формі, одержаній</p>

1	2
	екструзією плавленням, є вищою. Обладнання для екструзії і сферонізації випускається такими фірмами, як «Glatt» (Німеччина), «GEA Niro» (Данія), «Freund» (Німеччина), «Vector» (США), «Aeromat ic- Fielder» (Данія), «Верех Носокava «(Німеччина) та ін..
Розпилювальне висушування є найбільш близьким до грануляції.	Цей метод є найстарішою формою сушіння й одним із кількох способів, що дають можливість перетворити рідину, суспензію або нев'язку пасту на сухе тверде тіло із задовільною плинністю в одному обладнанні. Простота і гнучкість процесу робить його зручним для одержання різноманітних фармацевтичних продуктів: ферментів, антибіотиків, вітамінів і допоміжних речовин, призначених для прямого пресування, таких, як лактоза, манітол, мікрокристалічна целюлоза та ін.. Як і всі процеси гранулювання, цей метод також має обмеження. Він не використовується для виробництва гранул із середнім розміром частинок понад 200 мкм; а також вимагає складнішого теплообмінного обладнання для відведення тепла. Перший етап здійснюється за допомогою або роторного розпилювача, або форсунок, вмонтованих у камері
	апарата. Є три типи роторних розпилювачів: лопатеві, з колесом на підшипниках і дискові (безлопатеві). Форсунки можуть бути акустичними, пневматичними, а також працювати під тиском. На етапі сушіння використовуються горизонтальні і вертикальні камери для висушування, з конічною або плоскою основою. Обладнання для розпилювального

1	2
	<p>висушування може відрізнятися не лише геометричними параметрами, а й робочими режимами. Воно випускається такими фірмами, як «Allgaier», «Glatt» і «Heinen» (Німеччина), «GEA Niro» (Данія).</p>
<p>Останнім часом з метою удосконалення процесу грануляції, для збільшення продуктивності виробництва твердих лікарських форм розроблено нові методи і підходи до проведення гранулювання порошкових сумішей, а саме: парова грануляція, термопластична грануляція плавленням, суха грануляція з активацією вологи, вологий метод гранулювання, термічний адгезійний процес грануляції, пінна грануляція [504].</p>	
<p>Суха грануляція з активацією вологи характеризується активним формуванням гранул при зволоженні без нагрівання і висушування маси.</p>	<p>Метод складається з таких етапів, як розподіл вологи шляхом абсорбції та агломерації. Одержані таблетки мають кращу однорідність вмісту; використовується дуже мало гранулювального розчину, за рахунок чого зменшується час висихання, і виходять гранули із задовільною плинністю. Під час агломерації лікарські речовини змішуються з наповнювачами і склеювальними допоміжними речовинами до однорідності. Одержана порошкова суміш становить 50-80 % складу маси для грануляції. Після чого при перемішуванні розпилюється вода (1–4 %). Склеювальні речовини, контактуючи з краплями води, адсорбують їх і стають клейкими, що при круговому перемішуванні мішалкою сприяє зв'язуванню лікарських і допоміжних речовин. У процесі утворюються агломерати невеликих розмірів (150–500 мкм), оскільки використовується невелика кількість води порівняно з іншими методами грануляції. Для адсорбування вологи використову-</p>

1	2
	ють спеціальні наповнювачі: мікрокристалічну целюлозу, кремнію діоксид, крохмаль картопляний. При контакті вони вбирають воду зі зволжених агломератів,
	унаслідок чого відбувається рівномірний розподіл вологи й отримана суміш стає відносно сухою. Рівномірний фракційний склад одержаного гранулята забезпечується також тим, що великі агломерати при адсорбуванні вологи руйнуються.
Метод грануляції зволоженням	Має аналогічний вищеописаному принцип активації склеювальної речовини шляхом додавання невеликої кількості рідини. Для видалення надлишку вологи додаються адсорбенти типу мікрокристалічної целюлози, що дозволяє виключити стадію висушування.
Процес термічної грануляції	Складається із таких стадій: змішування лікарських і допоміжних речовин до однорідної маси, додавання невеликої кількості рідини, формування гранул при нагріванні до температури 30–130°C й обертанні закритого корпусу гранулятора. Здебільшого висушування не проводиться, оскільки додається незначна кількість рідини. Після охолодження і просіювання одержується гранулят бажаного розміру, який має задовільну плинність і пресованість для одержання таблеток із низьким значенням крихкості, необхідною міцністю, які можуть містити у великій кількості лікарські речовини з низькою здатністю до пресування.
Пінна грануляція	Особлива тим, що зв'язувальні розчини додаються у вигляді піни. До переваг методу можна віднести те, що немає необхідності застосовувати форсунки для

1	2
	розпилювання зв'язувального розчину, використовується менша кількість води для грануляції, коротший технологічний цикл, тому нижча собівартість продукції, зв'язувальний розчин у вигляді піни рівномірно розподіляється, не відбувається перезволоження маси для грануляції. Крім того, метод дозволяє отримати гранулят із лікарських речовин, чутливих до дії вологи.

Широкий вибір методів грануляції дає можливість отримати масу для таблетування і наповнення капсул із лікарських речовин з різними фізико-хімічними і технологічними властивостями.

Різні значення спресованості можна пояснити зміною умов пресування. Тому для виготовлення гранул з бажаними властивостями необхідно правильно підбирати склад і режими проведення гранулювання [509].

Формування гранул при вологій грануляції у змішувачах із високим зусиллям зсуву залежить від рівня просоченості агломератів рідиною, який буде різним при різних кількостях гранулювального розчину [510].

Фізичні характеристики лікарських і допоміжних речовин, їх тип і кількість можуть впливати на швидкість і кінцевий ступінь ущільнення отриманих гранул [512].

Залежно від загальної площі поверхні вихідної сировини, пов'язана з розмірами частинок та їх пористістю, може бути необхідна різна кількість гранулювального розчину. Здатність вихідного матеріалу адсорбувати рідину може також впливати на цей показник [511].

При зменшенні розміру частинок для одержання у калібраторі гранул однакового розміру необхідна більша кількість розчину для гранулювання [512]. Такі параметри процесу, як швидкість мішалки, метод і швидкість уведення

гранулювальної рідини, рівень завантаження ємності змішувача і час вимішування після зволоження відіграють ключову роль при грануляції, оскільки вони впливають на розподіл зв'язуючого розчину в порошковій масі і на ступінь ущільнення [510].

Установлено, що пресованість гранул є дуже чутливою до умов процесу грануляції. Розмір гранул збільшується при збільшенні кількості рідини, швидкості мішалки і скороченні часу вимішування. Пористість при цьому зменшується, що викликає зниження міцності таблеток. Однак при зростанні швидкості мішалки одержують однорідний гранулят з вузьким діапазоном фракційного складу [511].

Для оптимального проходження процесу грануляції в змішувачах рівень їх завантаження не має перевищувати $2/3$ об'єму камери [512].

До факторів, які можуть впливати на якість гранул, відносять розміщення і тип форсунок, а також склад матеріалу для грануляції. Вплив таких змінних, як час змішування, параметри ємності змішувача і температура продукту, залежить від головних факторів, перелічених вище [510].

4.8.2.1 Визначення кінцевої точки при вологій грануляції

Властивості гранул визначають частково за якістю і характеристиками отриманої кінцевої лікарської форми. Найскладнішим завданням при проведенні вологій грануляції у змішувачах із високим зусиллям зсуву (наприклад, калібраторах) є установлення кінцевої точки процесу та відтворюваності, що досягається контролюванням різних змінних процесу [510, 513].

Кінцевою точкою може вважатися момент досягнення необхідного середнього розміру частинок або розподілу частинок за розмірами — фракційного складу. Було встановлено, що при досягненні бажаної кінцевої точки властивості гранул і в подальшому таблеток є дуже подібними, незалежно від режимів грануляції, наприклад з швидкості сікача або крильчатки чи швидкості уведення зв'язувального розчину [510].

Для визначення кінцевої точки виявляють зміни протягом грануляції. Це дозволяє оптимізувати процес, оскільки оцінюються вихідна сировина й оптимальна тривалість процесу; вдається досягти відтворюваності технології кожної серії (однорідність) за рахунок узгодженості між режимами їх проведення і дотримання протоколів серії. Можна усунути несправності шляхом виявлення механічних проблем і порушень при змішуванні [513].

Є різні підходи установаження кінцевої точки грануляції. Вони згруповані у дві категорії: непрямі і прямі вимірювання. При непрямому контролюються електричні і механічні параметри двигуна гранулятора, оскільки їх зміна пов'язана зі зміною консистенції порошкової маси при вологій грануляції. Існує тісний зв'язок між консистенцією вологої маси і фізико-технологічними властивостями отриманих гранул: розмірами, фракційним складом, щільністю, плинністю і крихкістю. Зміни складу і режимів процесу пов'язані консистенцією і властивостями сухих гранул, а також із енергоємністю мішалки гранулятора [510, 513].

При прямому вимірюванні в процесі грануляції контролюються фізико-хімічні властивості порошкової маси. Для цього використовують відповідні вимірювальні прилади, які допомагають досягнути відтворюваності процесу [509].

До електричних характеристик двигуна відносять швидкість його роботи й енергоємність, до механічних — крутний момент і тахометрію [512].

До режимів процесу грануляції, які впливають на його кінцеву точку, відносять швидкість роботи сікача і крильчатки, швидкість потоку і метод уведення гранулювального розчину, навантаження крильчатки (лопаті), час змішування після зволоження [511].

Параметри продукту, що піддається грануляції, які впливають на завершеність процесу: кількість і тип гранулювального розчину, поверхневий натяг, в'язкість, здатність до адгезії, фракційний склад, розчинність, змочуваність суміші, а також схильність до поліморфізму, утворення гідратів і сольватів, форма частинок і, відповідно, їх здатність до ущільнення [510].

Параметри і структура обладнання, які необхідно враховувати при грануляції: розміри і форма камери змішувача, лопаті мішалки і сітки [509, 510].

Споживання енергії двигуном гранулятора пов'язано з опором суміші лопатям мішалки, який змінюється при зміні консистенції порошкової маси. Енергоємність використовується для визначення кінцевої точки грануляції за рівнем просоченості агломератів рідиною, ущільненням маси і збільшенням гранул.

Для визначення кінцевої точки грануляції актуально вимірювання крутного моменту з метою контролю контролювання характеристик пресованих таблеток: твердість, крихкість, час розпадання [511, 513].

Властивості гранул для певного складу є функцією режимів процесу, таких, як швидкість крильчатки, кількість гранулювальної рідини і часу вимішування після зволоження. Тому час, необхідний для завершення грануляції, є критичною величиною.

Швидкість уведення рідини у масу, що гранулюється, необхідно підбирати таким чином, щоб уникнути локального перезволоження порошкової маси, разом з тим швидкість додавання розчину має бути достатньою для того, щоб час обробки не перевищував 2-5 хв.

Різні статті були опубліковані стосовно виявлення кінцевої точки вологості грануляції у змішувачах із високим зусиллям зсуву за допомогою звукових і вібраційних сигналів, а також інфрачервоних (ІЧ) датчиків [510, 512].

Кінцева точка може бути визначена кількісно за допомогою безрозмірних величин, які набувають певного числового значення для кожного стану грануляту; до них належать число Ньютона, Фруда і Рейнольда.

Отже, на основі аналізу літературних даних можна виділити декілька загальних правил проведення вологості грануляції:

- при гранулюванні частинок з більшими розмірами час вимішування зменшується;
- при використанні більшої кількості зв'язувального розчину необхідно менше часу для перемішування, що дозволяє отримати гранули з більшими

розмірами частин лікарських речовин з меншими розмірами мають більшу площу поверхні і потребують більше зв'язувального розчину і /або часу вимішування;

— при збільшенні часу вимішування і, відповідно, кількості уведеного зв'язувального розчину одержують гранули з більшим ступенем ущільнення (в певній точці);

— збільшення гідрофобності або зменшення змочуваності потребує більшої кількості зв'язувального розчину і /або часу вимішування.

Правильно установлена кінцева точка грануляції необхідна для спресування таблетки з відповідними показниками (розчинення, розпадання) [513].

4.8.3 Експериментальні дослідження з вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі сухого екстракту

При розробці складу таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської необхідно вибрати такі ДР, використання яких покращить плинність та пресованість, і раціональний зволожувач, що дозволить отримати таблетки з відповідними показниками якості.

Для цього було відібрано 25 речовин. Усі вони були згруповані в п'ять груп по п'ять факторів згідно з їх призначенням стосовно здатності змінювати технологічні властивості сумішей для гранулювання. Кожен фактор вивчався на п'яти рівнях. Як гранулювальний агент використовували воду та водні розчини зв'язувальних речовин — полівінілпіролідону та метилцелюлози. Перелік допоміжних речовин, що використовувались, наведено у табл. 1.

При розробці складу таблеток, що містили 50 мг сухого екстракту шоломниці байкальської (доза установлена на підставі фармакологічних досліджень), використовували такі допоміжні речовини в розрахунку на одну таблетку: речовини групи А – 9%, В – 57,5%, С – 17%, D – 1% та Е – 0,5%.

Допоміжні речовини, що вивчалися при розробці таблеток

Фактори	Рівні факторів
А – зв’язувальні речовини	<p>a₁ – розчин МЦ 1%</p> <p>a₂ – вода</p> <p>a₃ – водний розчин ПВП 5%</p> <p>a₄ – водний розчин ПВП 16%</p> <p>a₅ – водний розчин ПВП 10%</p>
В – формоутворювачі	<p>b₁ – ПВП</p> <p>b₂ – Гранулак 200</p> <p>b₃ – Таблетоза 80</p> <p>b₄ – Гранулак 200 + МКЦ</p> <p>b₅ – Ludipress</p>
С – розпушувальні речовини	<p>c₁ – натрію крохмаль гліколят</p> <p>c₂ – натрій кроскармелоза</p> <p>c₃ – крохмаль кукурудзяний</p> <p>c₄ – крохмаль картопляний + натрій кроскармелоза</p> <p>c₅ – Plasdon S630</p>
Д – мастильні речовини	<p>d₁ – натрію лаурилсульфат</p> <p>d₂ – магнію стеарат</p> <p>d₃ – кислота стеаринова</p> <p>d₄ – ПЕГ 4000</p> <p>d₅ – кальцію стеарат</p>
Е – ковзні речовини	<p>e₁ – Vitocel</p> <p>e₂ – арбоцель-300</p> <p>e₃ – тальк</p> <p>e₄ – аеросил</p> <p>e₅ – арбоцель-80</p>

Отримували таблетки масою 0,3 г, діаметром 10 мм плоскоциліндричної форми, які досліджували за показниками якості.

Із метою зменшення похибки експерименту був застосований метод математичного планування, а саме: латинський квадрат третього порядку, який дозволяє при проведенні 25 дослідів установити вплив 25 допоміжних речовин на основні показники якості маси і таблеток. Відгуками служили: насипна густина, плинність таблеткової маси, зовнішній вигляд таблеток, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, середня маса і однорідність маси, які оцінювали за загальноприйнятими методиками.

Досліди було реалізовано у двох повторюваностях [514, 515]. Матриця планування експерименту та отримані результати наведені у табл. 2. Для опрацювання результатів дослідження застосовували програму в режимі Excel, що дозволило оперативно здійснювати статистичну обробку результатів досліджень.

Отримані дані підлягали дисперсійному аналізу, після чого на наступному етапі для значущих факторів були проведені множинні порівняння отриманих результатів за допомогою критерію Дункана і відібрані кращі з них. Результати дисперсійного аналізу наведено в табл. 3.

Результати статистичної обробки даних показали, що на показники насипної густини таблеткових мас впливають фактори у залежностях $A > D > C > E > B$. При цьому вплив фактора А відображається таким ранжованим рядом: $a_4 = a_2 = a_3 > a_5 > a_1$. Допоміжні речовини з групи мастильних речовин на насипну густина впливають наступним чином: $d_5 > d_1 = d_2 > d_3 = d_4$. Найвище значення ефективності впливу рівнів фактора С на показник насипної густини має Plasdon S630, а найнижче — крохмаль картопляний + натрій кроскармелоза. При додаванні ковзних речовин найвищі значення отримували з використанням кремнію діоксиду, а найнижчі спостерігались при уведенні до таблеткової маси арбоцелю-80. Вплив виду наповнювача на досліджуваний показник можна проранжувати таким чином: таблетоза 80 = лактоза і МКЦ = Ludipress > ПВП > лактоза.

Під час проведених досліджень було встановлено, що на показник плинності таблеткових мас впливають фактори $A > E > B > D$, при незначущості фактора C . Ранжований ряд переваг для зразків зв'язувальних речовин має такий вигляд: $a_3 > a_2 > a_1 = a_4 > a_5$. Серед групи ковзних допоміжних речовин залежність відображається таким рядом: Vitocel > арбоцель-300 = аеросил = арбоцель-80 > тальк. Серед наповнювачів найвищі результати плинності забезпечує лактоза та суміш лактози з МКЦ і незначно поступаються ПВП, таблетоза-80 та Ludipress, що мали дуже схожі результати під час проведення експерименту. При використанні групи мастильних речовин провідні позиції займав ПЕГ-4000.

Порівняння середніх значень результатів показників стійкості таблеток до роздавлювання можна представити такою залежністю: $A > E > C > B > D$. Ранжований ряд досліджуваного показника для групи зв'язувальних речовин має такий вигляд $a_5 > a_4 > a_1 > a_2 > a_3$. Вивчені ковзні речовини, визначені за їх впливом на міцність отриманих таблеток, можна розмістити в такій послідовності: $e_1 > e_2 > e_5 = e_4 > e_3$. Отже, найкращі результати було отримано для таблеток, які містили Vitocel, незадовільний результат спостерігався при додаванні тальку. Проведені дослідження і підрахунки дозволили також визначити лідерів серед групи C (розпушувальних речовин). Найміцніші таблетки містять натрій кроскармелозу, найнижчі значення відмічено при додаванні натрію крохмаль гліколяту. Ранжований ряд для наповнювачів має такий вигляд: Ludipress > ПВП = лактоза = таблетоза-80 = лактоза і МКЦ. Для фактора D найкращі результати забезпечує використання ПЕГ-4000 і кальцію стеарату.

На показник зовнішнього вигляду таблеток статистично значуще впливають фактори $A > D > B$, при незначущості факторів C та E . Множинні порівняння фактора A дозволили встановити таку залежність: $a_2 = a_3 = a_4 > a_1 = a_5$, для фактора D – $d_4 = d_5 > d_1 = d_2 = d_3$, для фактору B – $b_1 > b_2 = b_3 = b_4 = b_5$.

На показник зовнішнього виду таблеток статистично значуще впливають фактори: $A > D > E$, при незначущості факторів B та C .

П'ятифакторний експеримент на основі 5 x 5 гіпер-греко-латинського квадрата та результати дослідження таблеткових мас для таблетування і таблеток

№	A	B	C	D	E	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '	y ₇	y ₇ '	y ₈	y ₈ '	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	0,44	0,42	3,4	3,6	69	66	4	5	4	5	0,46	0,48	4	5	5,02	4,98	0,33	0,37
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	0,45	0,45	3,8	4,0	68	71	4	4	4	4	0,54	0,56	8	8	5,34	5,65	0,76	0,77
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	0,40	0,43	2,0	2,3	65	67	5	5	5	4	0,64	0,63	5	4	4,77	4,65	0,87	0,88
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	0,41	0,43	3,8	3,6	66	68	4	4	5	5	0,45	0,50	5	5	5,56	5,30	0,78	0,76
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	0,47	0,45	2,9	3,3	78	75	4	5	4	4	0,44	0,43	4,5	8	5,40	5,55	0,67	0,63
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	0,48	0,47	4,8	5,2	57	58	4	4	5	5	0,95	0,84	5	6	6,78	6,74	0,75	0,74
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	0,45	0,48	4,6	4,9	56	54	5	5	5	5	0,87	0,93	4,5	5,5	6,93	6,95	0,56	0,54
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	0,59	0,57	4,7	5,0	61	64	5	5	5	5	0,91	0,99	6,5	6	6,99	6,89	0,85	0,81
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	0,61	0,64	4,7	4,5	55	57	5	4	5	5	0,55	0,60	6	6	5,40	5,47	0,64	0,67
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	0,54	0,53	2,1	2,5	45	49	4	5	4	5	1,50	1,45	4	5	5,76	5,64	0,77	0,76
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	0,64	0,61	5,00	5,4	44	42	5	5	5	5	1,15	1,20	3,50	4,5	5,00	5,40	0,87	0,83
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	0,42	0,40	5,5	6,0	37	38	5	5	5	5	1,23	1,25	4	3	6,29	6,40	0,85	0,84
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	0,57	0,55	4,6	5,4	42	46	5	4	4	5	0,95	1,00	3	3	5,89	5,99	0,65	0,62
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	0,52	0,55	6,4	6,2	34	33	5	5	5	5	0,89	0,85	3,5	3,5	6,14	6,08	0,89	0,91
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	0,55	0,50	6,7	6,6	75	74	5	5	5	5	0,52	0,49	8,5	8	6,20	6,34	0,81	0,86
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	0,50	0,50	4,0	3,0	76	78	5	5	5	5	0,46	0,44	7	8,5	4,32	4,45	0,77	0,75
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	0,52	0,57	3,4	3,4	77	79	5	5	5	5	0,56	0,61	9,5	7,5	4,45	4,67	0,79	0,83
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	0,53	0,50	3,7	3,2	74	72	5	5	5	5	0,53	0,48	7	8	4,05	4,20	0,85	0,84
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	0,50	0,55	2,0	3,0	75	77	5	5	5	5	0,35	0,33	8	9	3,50	3,42	0,92	0,91
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	0,59	0,60	3,5	3,3	69	69	4	5	5	4	0,69	0,69	8,5	8	3,50	3,30	0,85	0,89
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	0,47	0,52	2,0	2,5	87	85	5	5	5	5	0,42	0,46	14,5	13	4,98	4,96	0,45	0,42
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	0,49	0,54	2,7	2,3	86	89	5	5	5	5	0,35	0,36	13	12	4,44	4,32	0,73	0,78
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	0,56	0,57	2,0	2,2	89	90	4	4	4	4	0,34	0,29	14	15,5	4,76	4,84	0,66	0,67
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	0,54	0,53	3,0	3,5	95	97	4	4	4	4	0,44	0,50	14	13	4,66	4,54	0,79	0,8
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	0,48	0,46	2,0	2,5	100	98	4	4	4	4	0,23	0,30	15	14,5	4,48	4,40	0,33	0,34

Примітка: y₁ і y₁' – насипна густина, г/мл, y₂ і y₂' – плинність г/с; y₃ і y₃' – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₄ і y₄' – пресування, бали; y₅ і y₅' – зовнішній вигляд, бали; y₆ і y₆' – стираність таблеток, %; y₇ і y₇' – розпадання таблеток, хв; y₈ і y₈' – однорідність маси, %; D і D' – функція бажаності.

Таблиця 3

Дисперсійний аналіз експериментальних даних із визначення фармако-технологічних властивостей таблеток, отриманих методом вологої грануляції

Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середні квадрати	$F_{\text{експ.}}$	$F_{0,05}$	Гіпотеза H_0
1	2	3	4	5	6	7
u_1 – насипна густина						
Фактор <i>A</i>	4	0,07	0,02	43,9316	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	0,02	0,00	10,4528	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	0,022	0,005477	12,9200	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	0,024	0,005947	14,0259	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	0,021	0,005212	12,2924	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,03	0,006547	15,4410		
Похибка	25	0,01	0,00			
Загальна сума	49	0,20				
u_2 – плинність						
Фактор <i>A</i>	4	65,2200	16,30	155,2790	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	2,9900	0,75	7,1267	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	1,5152	0,3788	3,6100	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	2,0692	0,5173	4,9267	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	9,7932	2,4483	23,3171	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	4,69	1,1718	11,16		
Похибка	25	2,62	0,10			
Загальна сума	49	88,9002				
u_3 – стійкість таблеток до роздавлювання						
Фактор <i>A</i>	4	12170,68	3042,67	1170,2577	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	416,68	104,17	40,0654	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	729,08	182,27	70,10	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	296,08	74,02	28,4692	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	1002,88	250,72	96,4307	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	414,08	103,52	39,8153		
Похибка	25	65,00	2,60			
Загальна сума	49	15094,48				
u_4 – пресування						
Фактор <i>A</i>	4	2,52	0,63	5,2500	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	0,72	0,18	1,5000	2,74	$\beta_j = 0$
Фактор <i>C</i>	4	0,92	0,23	1,9200	2,74	$\gamma_k = 0$
Фактор <i>D</i>	4	1,72	0,43	3,5833	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	1,52	0,38	3,1667	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	1,12	0,28	2,3333		
Похибка	25	3,00	0,12			
Загальна сума	49	11,52				

y ₅ – зовнішній вигляд						
Фактор А	4	3,00	0,75	7,5000	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	1,60	0,40	4,0000	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,4	0,1	1,00	2,74	$\gamma_k = 0$
Фактор D	4	2	0,5	5	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,4	0,1	1	2,74	$\rho_r = 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,60	0,15	1,5		
Похибка	25	2,50	0,10			
Загальна сума	49	10,5				
y ₆ – стираність таблеток						
Фактор А	4	3,03	0,76	664,1298	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,18	0,05	40,4982	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,415492	0,103873	91,12	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,245732	0,061433	53,8886	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,384352	0,096088	84,2877	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,54	0,135623	118,9675		
Похибка	25	0,03	0,001			
Загальна сума	49	4,829672				
y ₇ – розпадання таблеток						
Фактор А	4	576,10	144,03	205,7500	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	11,00	2,75	3,9286	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	34,55	8,6375	12,34	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	2,15	0,5375	0,7679	2,74	$\delta_l = 0$
Фактор E	4	15,2	3,8	5,4286	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	5,00	1,25	1,7857		
Похибка	25	17,50	0,70			
Загальна сума	49	661,5				
y ₈ – однорідність маси						
Фактор А	4	37,16	9,29	755,2079	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	1,85	0,46	37,5115	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	1,909028	0,477257	38,80	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	1,818828	0,454707	36,9680	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	2,809988	0,702497	57,1136	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	1,28	0,320577	26,0632		
Похибка	25	0,31	0,01			
Загальна сума	49	47,129448	9,29			
D – функція бажаності						
Фактор А	4	0,39	0,10	247,5302	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,20	0,05	123,5101	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,155548	0,038887	97,71	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,097468	0,024367	61,2236181	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,042388	0,010597	26,6256281	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,37	0,092022	231,211055		
Похибка	25	0,01	0,0004			
Загальна сума	49	1,264138				

Згідно дисперсійним аналізом показників однорідності дозування отриманих таблеток вплив чинять усі п'ять груп допоміжних речовин: $A > E > C > B > D$ із такими ранжованими рядами переваг: $a_4 > a_5 > a_1 > a_3 > a_2$; $e_2 = e_3 > e_4 > e_1 = e_5$; $c_1 = c_3 > c_5 = c_2 > c_4$; $b_4 = b_5 > b_1 = b_3 > b_2$; $d_2 = d_3 > d_4 > d_1 = d_5$.

На стираність таблеток статистично значуще впливають усі п'ять факторів, ранжований ряд яких має такий вигляд: $A > C > E > D > B$. При цьому найкращі показники стираності при використанні зв'язувальних речовин отримували при додаванні 10% водного розчину полівінілпіролідону, а незадовільні результати — при додаванні води та 5 % водного розчину полівінілпіролідону. Провідні позиції серед розпушувачів займає натрій кроскармелоза, з групи ковзних речовин лідерами виявились аеросил та арбоцель. Визначено, що найкращі показники стираності таблеток спостерігаються при використанні комбінації гранулаку 200 з МКЦ та натрію лаурилсульфату як мастильної речовини.

Дисперсійний аналіз показників розпадання таблеток свідчить про статистичну значущість всіх факторів, окрім фактора D. Так, ранжований ряд зв'язувальних речовин має такий вигляд: $a_2 = a_3 > a_1 > a_4 > a_5$. Серед розпушувальних речовин залежність має такий вигляд: $c_1 = c_3 = c_4 = c_5 > c_2$. Аналітична оцінка групи фактора E за їх впливом на досліджуваний показник вказує на таку залежність: $e_3 = e_4 = e_5 > e_2 > e_1$.

Враховуючи, що при розгляданні ряду переваг за кожним з відгуків були отримані у деяких випадках суперечливі результати, для вибору оптимального складу використовували узагальнений показник – функцію бажаності (рис. 1). Для цього всі значення відгуків переводили у безрозмірні величини та проводили дисперсійний аналіз.

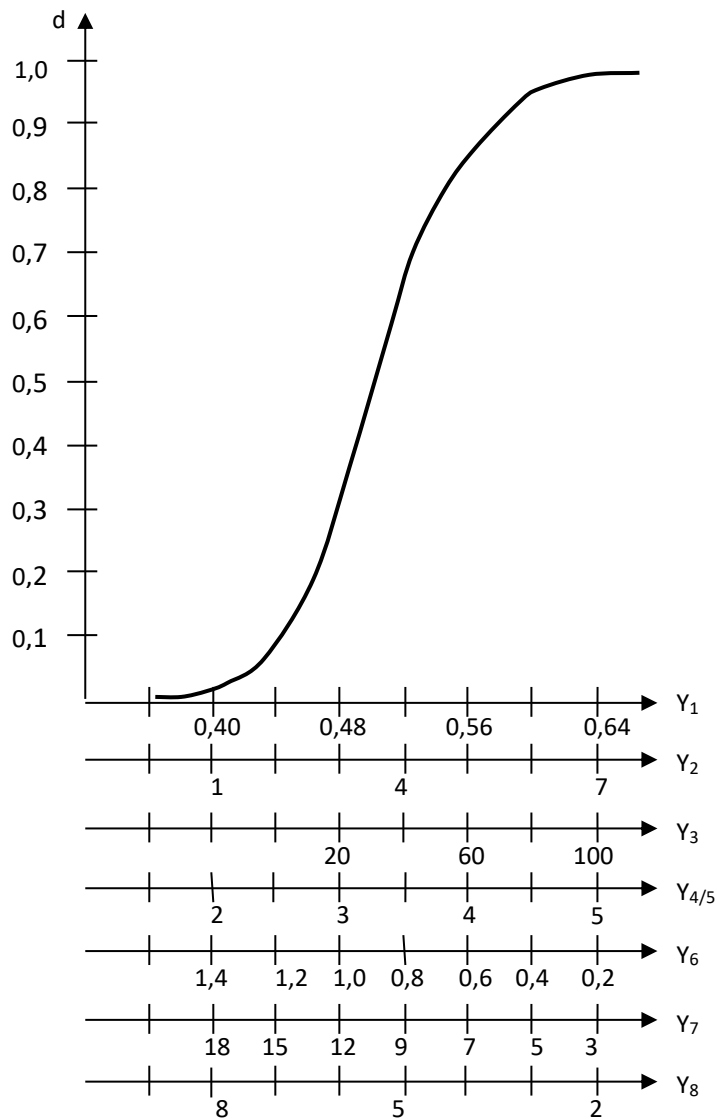


Рис.1 Функція бажаності

Порівняння отриманих середніх значень рівнів вивчених факторів показало, що за сукупністю всіх відгуків із використанням функції бажаності ряд переваг можна відобразити такими залежностями: $a_4 > a_3 > a_2 > a_1 > a_5$; $b_4 > b_3 = b_2 > b_5 > b_1$; $c_2 = c_3 > c_1 > c_4 > c_5$; $d_5 > d_2 = d_3 > d_4 = d_1$; $e_3 > e_4 > e_1 = e_5 > e_2$.

Отже, для подальших досліджень було відібрано: 16% водний розчин ПВП для використання як зв'язувальної речовини, суміш гранулаку 200 із МКЦ як наповнювач, натрію кроскармелозу та крохмаль кукурудзяний як розпушувальні речовини, кальцію стеарат як змастильну речовину і тальк та аеросил як ковзні речовини.

4.8.4 Експериментальні дослідження з вивчення кінетики сушки

У процесі гранулювання між частинками утворюються певні зв'язки, які забезпечують пластичність матеріалу і дозволяють змінювати форму гранул без їх руйнування [516]. Для отримання готового продукту необхідно зміцнити зв'язки, надавши жорсткості структурі, що була отримана в процесі гранулювання. Це досягається видаленням рідкої фази або переведенням її в тверду в процесі сушіння грануляту, що приводить до інтенсивної кристалізації твердих компонентів усередині гранули [517]. У процесі сушіння утворюються нові фазові контакти, кристалічні спайки між окремими частинками гранули, що приводить до підвищення міцності. Кінцевий вміст вологи в продукті значною мірою визначає його фізико-механічні властивості (міцність, злежуваність, гігроскопічність та ін.), а зі збільшенням вмісту вологи фізико-механічні властивості значно погіршуються. Волога, що входить до складу гранул, включає поверхневу вологу, що утримується в гранулах механічними силами зчеплення, сорбційну вологу, утримувану внаслідок адсорбції і абсорбції та капілярну вологу, що заповнює капіляри і пори гранул [518]. Для дослідження кінетики сушіння масу висувували за допомогою поличкової сушарки та «Glatt» HP 10. Вивчення кінетики сушіння особливо важливе при виробництві твердих лікарських форм на рослинній основі, коли необхідно забезпечити мінімальний вплив температури впродовж сушіння й отримати якісний готовий продукт.

Проведено дослідження з вивчення сушки в різних сушарках. При сушінні в сушарці поличкового типу втрата вологи в перші 40 хв. відбувається досить інтенсивно, далі цей процес сповільнюється. Для отримання необхідної залишкової вологості гранул (2,5 – 3 %) час сушіння в поличковій сушарці має становити 1,5 год при температурі $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Цей показник значно скорочується в сушарці псевдозрідженого шару, де процес тепломасообміну йде інтенсивніше: вже через 5 хв вміст вологи в гранулах становить 9 %, а через 10 хв досягає оптимального значення – 2,5 – 3 %. Однак за рахунок великої швидкості дифузії вологи з грануляту, а також значного потоку повітря в сушарці

псевдозрідженого шару утворюється більша кількість дрібної фракції. Тому були проведені дослідження впливу способу сушіння на плинність грануляту і вивчені показники якості отриманих таблеток: стійкість до роздавлювання і міцність на стирання. Результати наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Характеристика гранул, отриманих у сушарках різного типу

Показники	Одиниці вимірювання	Гранули, отримані в сушарках	
		поличкового типу	псевдозрідженого шару «Glatt»
Текучість гранул	с/100 г зразка	15,7 ± 1,75	21,18 ± 1,28
Стійкість таблеток до роздавлювання	Н	75 ± 2,3	70 ± 1,8
Стираність таблеток	%	0,24 ± 0,01	0,47 ± 0,012

Примітка: n = 5, P = 95%.

Як видно з наведених у таблиці даних, гранули, висушені в сушарках обох типів, мають хорошу текучість, а таблетки за стійкістю до роздавлювання і міцністю на стирання відповідають вимогам ДФУ. Текучість знижується незначно – з 15,7 до 21,18 с при використанні сушарки з псевдозрідженим шаром, що не впливає на точність дозування при таблетуванні, але час сушіння вологого грануляту скорочується майже в 10 разів.

З огляду на те, що процес сушіння гранул у псевдозрідженому шарі супроводжується зміною фракційного складу грануляту за рахунок інтенсивної стираності гранул, на наступному етапі вивчали стираність гранул у псевдозрідженому шарі. Гранули сушили при температурі 55-60⁰С і швидкості повітря від 1,5 до 3,5 м³/хв. Отримані гранули розподіляли на фракції крізь набір сит з діаметром отворів 0,063; 0,1; 0,2; 0,25; 0,315; 0,5; 0,8; 1,0; 2,0 мм, визначаючи середній розмір гранул через кожні 5 хв протягом 25 хв. Отримані результати досліджень свідчать, що стирання змінює фракційний склад грануляту (рис. 4).

Із плином часу змінюється середній розмір гранул (через 25 хв зменшується з 0,65 до 0,45 мм). Однак такі зміни не впливають на основні технологічні параметри отриманої таблеткової маси.

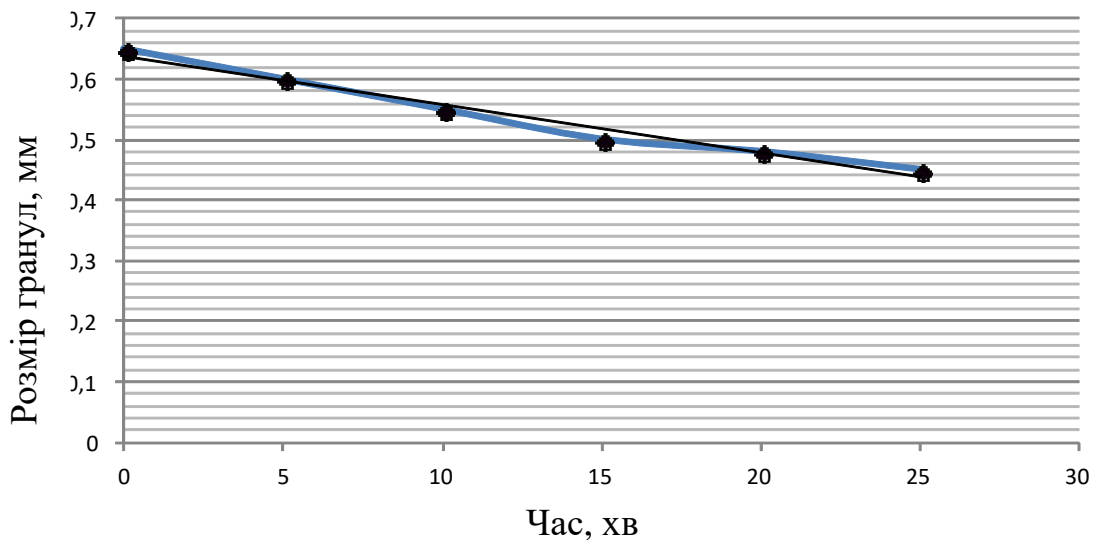


Рис. 4. Залежність середнього розміру гранул в сушарці псевдозрідженого шару від часу сушіння

Також проведені дослідження з вивчення вмісту в таблетковій масі фракції розміром менше 0,1 мм (рис. 5).

Із рис. 5 видно, що з плином часу швидкість стирання зменшується, а кількість дрібної фракції (< 0,1 мм) у шарі змінюється. Це пояснюється тим, що на початку процесу псевдозрідження руйнуються найбільші і не дуже міцні частинки, що мають неправильну форму з виступаючими кутами, при цьому

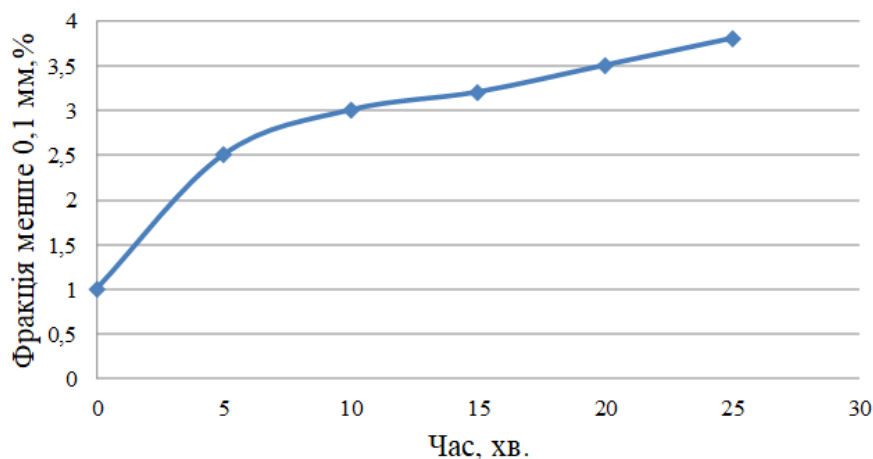


Рис. 5 Швидкість утворення пилової фракції в процесі сушіння

вони поступово округлюються. Сферична форма частинок дає менше можливостей для стирання, ніж неправильна. Утворені в шарі дрібні частинки на початку процесу псевдозрідження зменшують стирання, оскільки пом'якшують зіткнення більших частинок, виступаючи амортизаторами при зіткненні. Істотний вплив на інтенсивність стирання чинить швидкість повітря, що продувається при псевдозрідженні.

Зі збільшенням швидкості повітря, що продувається, зростає інтенсивність перемішування частинок і кількість їх взаємодій, що призводить до стирання гранул. Тому на наступному етапі було вивчено вплив швидкості псевдозрідження на кількість пилоподібної фракції. Сушіння проводили при швидкості повітря від 1,5 до 3,0 м³/хв. Отримані дані зображено на рис. 4.27.

Для запобігання значному стиранню гранул доцільно проводити процес сушіння в більш м'яких умовах псевдозрідження. Слід зазначити, що зниження швидкості псевдозрідження буде призводити до збільшення часу сушіння.

Результати дослідження (рис. 6) показали, що для досягнення 3 % залишкової вологості при зміні швидкості псевдозрідження з 1,8 до 1,5 м³/хв час сушіння збільшується з 10 до 15 хв і сприяє утворенню меншої кількості пилової фракції та однорідних гранул.

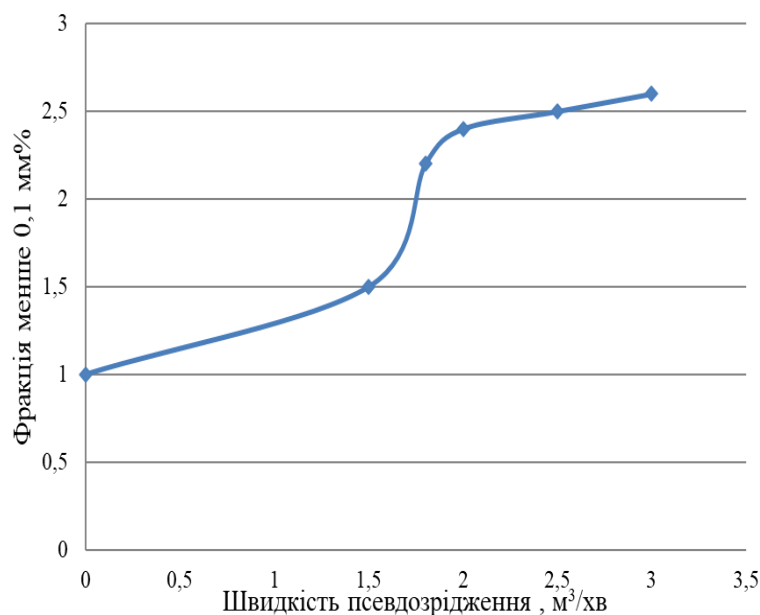


Рис. 6 Залежність утворення фракції пилу від швидкості псевдозрідження протягом сушіння

4.8.5 Процес пресування таблеток та його особливості. Чинники, які впливають на якість таблеток

Створення таблеток є складним технологічним процесом. Одним із визначальних етапів виробництва таблеток є процес пресування, від якого залежить якість отриманих таблеток [519]. Раніше було вивчено такі етапи: характеристика процесів подрібнення, процес і методи грануляції у виробництві таблеток, процес сушіння гранул, волога грануляція, вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування [516].

Процес формування таблетки можна розглядати як послідовне перетворення порошку (твердої фази) на компакту форму під дією механічної сили. Тому таблетки можна розглядати як двофазну систему, що складається з твердої (стислий порошок) і газоподібної фази (повітря). Повітря може бути як між частинками, так і всередині них [515].

Фаза твердого тіла виступає зв'язуювальною частиною і характеризується різними розмірами і формами. Речовини з малим розміром частинок мають більшу питому поверхню, об'ємну масу, площу поверхні та сприяють кращому виштовхуванню таблеток із матриці. Сферичні агломеровані кристали піддаються пластичній деформації, що забезпечує краще пресування, ніж кристали кислоти аскорбінової. Трирозмірні гексагональні кристали або частинки малого розміру при дії тиску 300-450 МПа краще пресуються порівняно з кубічними кристалами і частинками великого розміру.

На основі дослідження здатність до пресування ефірів целюлози при відносній вологості 38, 57 і 75% встановлено, що ступінь полімеризації чинить негативний вплив на абсолютний вміст води, ізотерми сорбції і здатність до пружно-пластичної деформації. Збільшення вологості мас для таблетування зменшує міцність таблеток. Крім цього, залишкова волога утруднює витіснення повітря з таблеток, що, зі свого боку, призводить до крихкості таблеток [514].

На основі результатів реологічного дослідження для кожного виду

лікарського порошкового матеріалу мають бути підібрані відповідні параметри (вологість, розмір гранул і фракцій, вид допоміжних речовин).

Під час пресування маса для таблетування ущільнюється, що приводить до зменшення об'єму газоподібної фази. Подальше збільшення сили призводить до перестанови і деформації частинок. Виділяють три основні способи деформації:

– пружна деформація: процес зміни форми частинок, при якому порошкова маса ще може повернутися до оригінальної форми. Більшість матеріалів при незначному тиску піддається пружній деформації, прикладом може бути каучук;

– пластична деформація: при перевищенні тиску пресування пружна межа деформації матеріалу може перетворитись на пластичну, що супроводжується необоротними змінами форми поверхні частинок. Основним механізмом деформації при пресуванні досліджуваної рецептури є пластична деформація, описана рівнянням Хекеля. Вважається, що целюлоза мікрокристалічна, крохмаль, натрію хлорид, кислота стеаринова є прикладами речовин, які в основному піддаються пластичній деформації;

– крихкий злам: після перевищення межі деформації матеріалу частинки піддаються крихкому зламу і супроводжуються їх подрібненням. Більшість препаратів і деякі допоміжні речовини мають тенденцію до руйнування під тиском, як наприклад - парацетамол, сахароза і кальцію фосфату дигідрат двоосновний (ЕтсотргевБ®).

Розроблено новий метод оцінки ущільнення різних фармацевтичних матеріалів, що дозволяє оцінити пружну деформацію різних частин таблеткової машини. Запропонований метод засновано на застосуванні функції Фрезера-Сузукі, модифіковано для урахування співвідношення зусилля-час. Функція має три параметри, що описують ущільнення фармацевтичних матеріалів: два параметри, що дають кількісну оцінку необоротної деформації в процесі пресування, і параметр, що надає інформацію про еластичність матеріалу, який пресується.

Для пояснення процесу зв'язування таблеток при пресуванні запропоновано також теорію активації, положення якої пов'язують пластичну

деформацію при таблетуванні з кількістю і розміщенням дефектів кристалічної решітки. Процес утворення таблеток включає два етапи: перший — руйнування кристалічної структури, перетворення на аморфну й активація частинок; другий — реакції, подібні до злипання між активними частинками.

Пресування відбувається у три стадії. На першій стадії таблетування під впливом зовнішньої сили відбувається ущільнення матеріалу за рахунок зміцнення частинок відносно одна до одного і заповнення пустот. Спочатку дрібні частинки рухаються в порожнинах між більшими. Частинки, які мають правильну форму, легше пресуються порівняно з частинками неправильної форми. Неізометричні частинки мають високу тенденцію до утворення порожнин усередині шару порошку порівняно з частинками правильно форми. Це сприяє утворенню повітряних порожнин між частинками порошку.

При подальшому ущільненні на другій стадії пресування відбувається пружно-пластична деформація частинок за рахунок відсутності вільного простору для додаткового відносного руху частинок. У процесі пресування сила прикладного тиску переважає над силами зчеплення між частинками, які, пристосовуючись, змінюють своє положення відносно одна до одної і деформуються. У цей момент у точок контакту частинок матеріал пружно деформується. У подальшому матеріал починає деформуватися необоротно. Залежно від матеріалу частинки можуть почати розпадатися на дрібніші або піддаватися пластичній деформації.

Третя стадія процесу пресування характеризується стисканням тіла, що утворилося. При збільшенні сили стиснення частинки подрібнюються або деформується. При безпосередній близькості частинок одна від одної утворюються постійні зв'язки, що теоретично може привести до утворення суцільного матеріалу.

Порогом процесу є найбільше ущільнення частинок і найбільш рівномірна міцність матеріалу. При дослідженні впливу тиску (0-300 МПа) і швидкості пресування (8 або 40 циклів/хв) на фізичні властивості 4-х сортів мальтодекстрину встановлено, що при тиску, що дорівнює 90 МПа, існує межа

пластичної деформації.

Таблетуванню лікарських речовин характерні лише перша і друга стадії пресування, оскільки утворення таблеток відбувається при тиску 25-250 МПа. Характер зчеплення частинок при таблетуванні залежить від природи і структури матеріалу, що таблетується. Установлення взаємозв'язку між властивостями матеріалу, який таблетується, допоміжними речовинами, режимами подрібнення зі структурно-механічними характеристиками мас, що таблетуються. В кожному конкретному випадку можуть діяти певні зв'язки (механічний, сплавлювання або спікання, адсорбційні сили та ін.).

Виділяють п'ять домінантних механізмів утримання частинок разом:

- відстань залучення сил (ван-дер-ваальсівські сили, еластичні сили, водневі зв'язки);
- міцні зв'язки (пропонуються у формі плавлення, дифузії атомів між поверхнями або перекристалізацією розчинних матеріалів);
- не вільнорухливі сполучні зв'язки (можливі, якщо частинки знаходяться у безпосередній близькості та сорбують залишкову вологу);
- склеювання через наявність рухомих рідин при розчиненні (капілярні і поверхневі сили натягу);
- механічне блокування. Великокристалічні частинки неправильної форми можуть зчеплюватися і скручуватися. Довгі голки утворюють волокна і частинки неправильної форми. Прикладом є мікрокристалічна целюлоза.

Для визначення механізмів ущільнення порошку залежно від тиску пресування запропоновано найпоширеніші математичні моделі Купера та Ітона (1962 р.), Хекеля (1961 р.), а також Кавакіта (1956 р.) [464]. За допомогою рівнянь Купера та Ітона можна оцінити заповнення пустот і перегрупування частинок залежно від їх розміру і ступеня агломерації, а також за рахунок пластичної деформації або фрагментації частинок. Взаємозв'язок між силою тиску пресування і густиною маси для таблетування описується рівнянням Хекеля.

Кавакіт запропонував емпіричне рівняння, що описує зміну ступеня ущільнення порошків залежності від прикладеного тиску [474].

При таблетуванні матеріалу витрачається певна кількість енергії, яку можна розрахувати за діаграмою «Сила стиснення — шлях верхнього пуансона». Близько 90% механічної енергії пресування перетворюються на теплову, а близько 10% акумулюються таблеткою у вигляді енергії напруги.

Одним з відповідальних моментів у регулюванні якості таблеток є вибір оптимального тиску пресування. Процес пресування таблеток визначається вільним тиском на пуансонах, боковим тиском на стінки матриці, коефіцієнтом зовнішнього тертя пресованої таблетки до стінки матриці, температурою пресованого матеріалу. В таблетованих модельних порошках лактози і маніту спостерігали максимальний тиск на стінки матриці (МТМ), залишковий тиск на стінки матриці (ЗТМ), а також високе співвідношення МТМ/ЗТМ [473].

Підвищення питомого тиску приводить до зменшення об'єму пор, утворення часткових зв'язків між частинками, до збільшення міцності і подовження часу розпадання таблеток. Тиск пресування впливає не лише на якісні показники таблеток (міцність, розчинність та ін.), але й на зношуваність, витривалість прес-інструмента таблетної машини. Між міцністю, тиском пресування, відносною густиною і твердістю матеріалу існує лінійна залежність. Речовини з вираженою пластичною деформацією мають позитивне значення параметра ущільнення матеріалу, тоді як у крихких речовин цей параметр наближається до нуля.

Висока ефективність тиску досягається при відносно низькій швидкості руху пуансона. Швидкість пресування визначається тривалістю витримки пресованих мас під тиском, від якого залежить повнота перебігу деформаційних процесів і розподіл густини в таблетці. На прикладі моногідрату альфа-лактози, безводної бета-лактози і таблетози, використовуючи рівняння Кавакіти, встановлено, що зі збільшенням швидкості руху пуансона при пресуванні (від 1 до 30 мм/хв) збільшується ступінь зняття напруги.

При пресуванні ібупрофену досліджено вплив швидкості компресії пресування на міцність таблеток. Встановлено, що при рівності швидкостей компресії і декомпресії міцність таблеток на зламі зменшується при збільшенні

швидкості руху пуансона. Бак та інші науковці встановили, що при збільшенні швидкості пресування опірність матеріалу до деформації зростає лінійно з логарифмом швидкості таблетування. При дослідженнях швидкості пресування деформаційне напруження обернено пропорційне коефіцієнту початкового стиснення.

Для одержання таблеток однакової міцності при збільшенні швидкості пресування необхідно докласти більше зусилля, оскільки енергетичний коефіцієнт корисної дії зменшується зі збільшенням швидкості пресування. При пресуванні з великою швидкістю можуть змінюватися фізичні властивості частинок матеріалу: поріг щільності, поріг плинності, коефіцієнт зовнішнього і внутрішнього тертя частинок. Для характеристики залежності між тривалістю окремих фаз циклу таблетування і здуванням чи розшаруванням таблеток вказаний цикл у вигляді чотирьох сегментів кривої переміщення у часі. Криві містять незалежні змінні: сегменти пресування, декомпресію, утримання і виштовхування.

Вивчення тривалості циклу пресування і дії максимальної сили пресування на щільність таблеток показали, що при зростанні тривалості циклу пресування до 10 с щільність таблеток зростає. Збільшення дії максимальної сили пресування до 20 с приводить до підвищення щільності таблеток. Процес прикладання і зняття головного тиску може супроводжуватися застосуванням додаткового. При збільшенні часу дії та величини додаткового тиску зменшується відновлення деформації і збільшується щільність таблеток. Якщо прикладений додатковий тиск на рівні 20% від головного тиску пресування, щільність таблеток може зростати у три рази. Для зняття напруги з таблеток, що мають тенденцію до розшарування, запропоновано після зниження тиску таблетки покривати матеріалом, що має високий рівень пружності. Тобто для отримання якісних таблеток необхідно підібрати певні режими пресування.

4.8.5.1 Експериментальні дослідження впливу питомого тиску пресування на фармакотехнологічні показники якості таблеток

Із метою вибору оптимального режиму пресування для отримання якісних таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської нами було досліджено вплив питомого тиску пресування на основні фармакотехнологічні показники таблеток: висоту, стійкість до роздавлювання, стиранисть та розпадання.

Для визначення використовували таблеткову масу, яку пресували по 0,32 г на гідравлічному пресі з діаметром пуансонів 10 мм у діапазоні тиску 60-400 Мпа. Отримані таблетки контролювали за такими показниками: висота та стійкість до роздавлювання, стиранисть та розпадання. Випробування виконували згідно з методиками, наведеними в ДФУ та будували графічні залежності [516].

Нами встановлено, що фізичні і технологічні властивості сухого екстракту шоломниці байкальської потребують використання методу вологої грануляції. При проведенні пресування високий тиск може призвести до збільшення щільності зв'язку між гранулами в таблетці, що може позначитись на розчинності та розпадаємості та зменшувати біодоступність. Вважається, що оптимальними властивостями характеризується така таблеткова маса, яку можна пресувати в широких діапазонах, змінюючи тиск, а отримані при цьому таблетки відповідають вимогам ДФУ.

Спочатку нами було вивчено вплив тиску пресування на висоту отриманих таблеток. Отримані дані зображено на рис. 2, з якого видно, що при збільшенні тиску пресування в інтервалі від 60 до 325 МПа висота таблетки зменшується, а після 325 МПа висота практично не змінюється. Висота таблетки при тиску пресування від 120 до 325 МПа відповідає вимогам ГСТ 64-072-89 та становить $3,2 \pm 0,4$ мм.

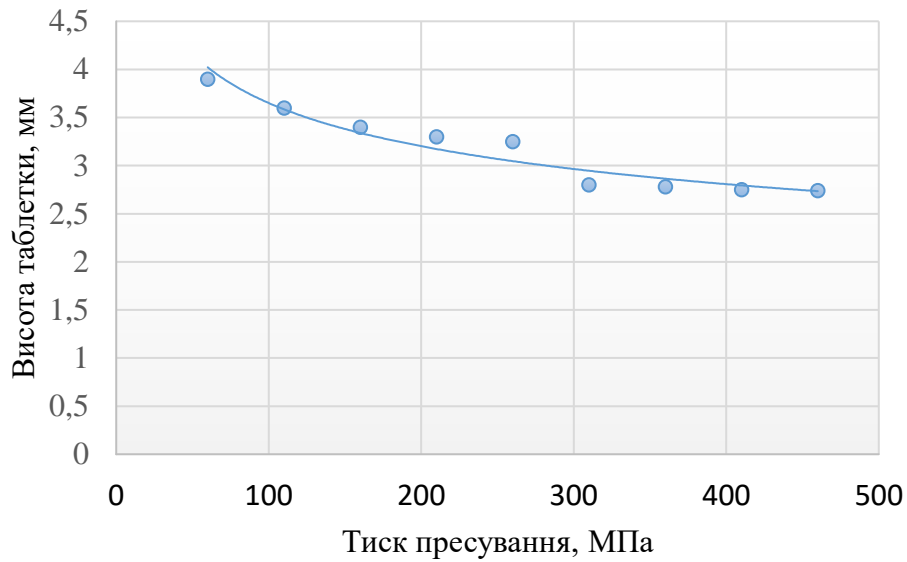


Рис. 2 Вплив тиску пресування на висоту таблеток

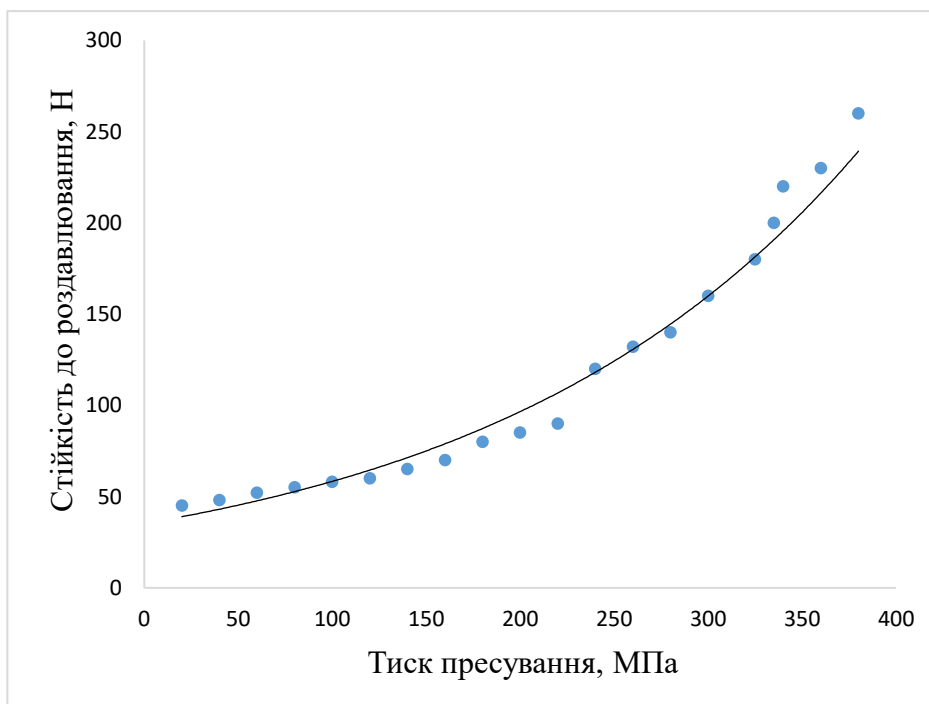


Рис. 3 Вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання

На наступному етапом нами вивчено вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання (на рис. 3).

Дані рисунка 3 свідчать, що у разі збільшення значень тиску пресування від від 60 до 400 МПа спостерігається підвищення стійкості таблеток до роздавлювання. Суттєве збільшення відбувається при тиску в межах від 120 до

240 МПа, коли стійкість таблеток до роздавлювання збільшується від 60 до 140 Н, подальше збільшення тиску збільшує стійкість таблеток до роздавлювання в межах 30-40 Н. Отримана крива процесу пресування свідчить про пряму залежність між питомим тиском та механічною міцністю отриманої лікарської форми, а також про відсутність пластичної деформації порошкової маси.

Наступним кроком ми вивчали вплив тиску пресування на стиранисть таблеток (рис. 4.).

Для визначення використовували таблетки, які пресували в діапазоні від 60 до 400 МПа. При тиску пресування 60 МПа стиранисть таблеток складала близько 2%.

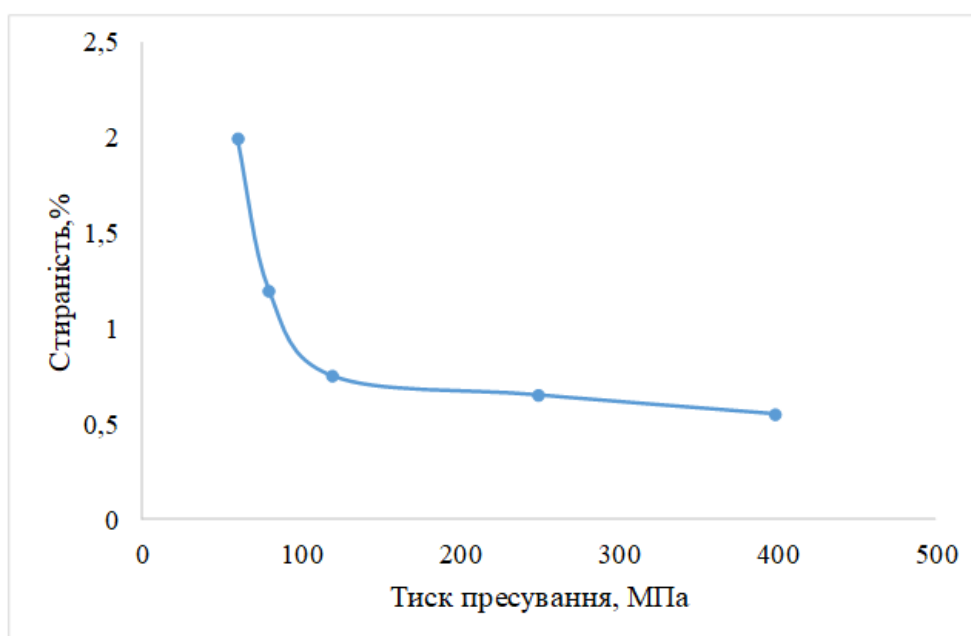


Рис. 4. Вплив тиску пресування на стиранисть.

При збільшенні тиску пресування спостерігали чітку залежність – збільшення тиску викликало зменшення стиранисті таблеток. Дослідження показали, що лише після застосування тиску вище 100 МПа стиранисть таблеток відповідає вимогам ДФУ (менше 1%).

Вплив тиску пресування на розпадання таблеток зображено на рис. 5, з якого видно, що таблетки, спресовані при значеннях питомого тиску пресування до 120 МПа, розпадаються протягом 3-4 хв. Збільшення тиску пресування від 120 до 250

ПМа приводить до збільшення часу розпадання до 8 хв. Наступне підвищення питомого тиску пресування від 250 МПа приводить до збільшення часу розпадання до 17 хв.

Проведені дослідження дозволили установити суттєву залежність якості досліджуваних таблеток від прикладеного тиску пресування й обрати оптимальні режими таблетування. За результатами досліджень встановлено, що питомий тиск пресування від 120 до 250 МПа забезпечує одержання якісних таблеток і відповідає вимогам ДФУ за такими показниками, як висота таблеток, стійкість до роздавлювання, стиранисть та розпадаємість.

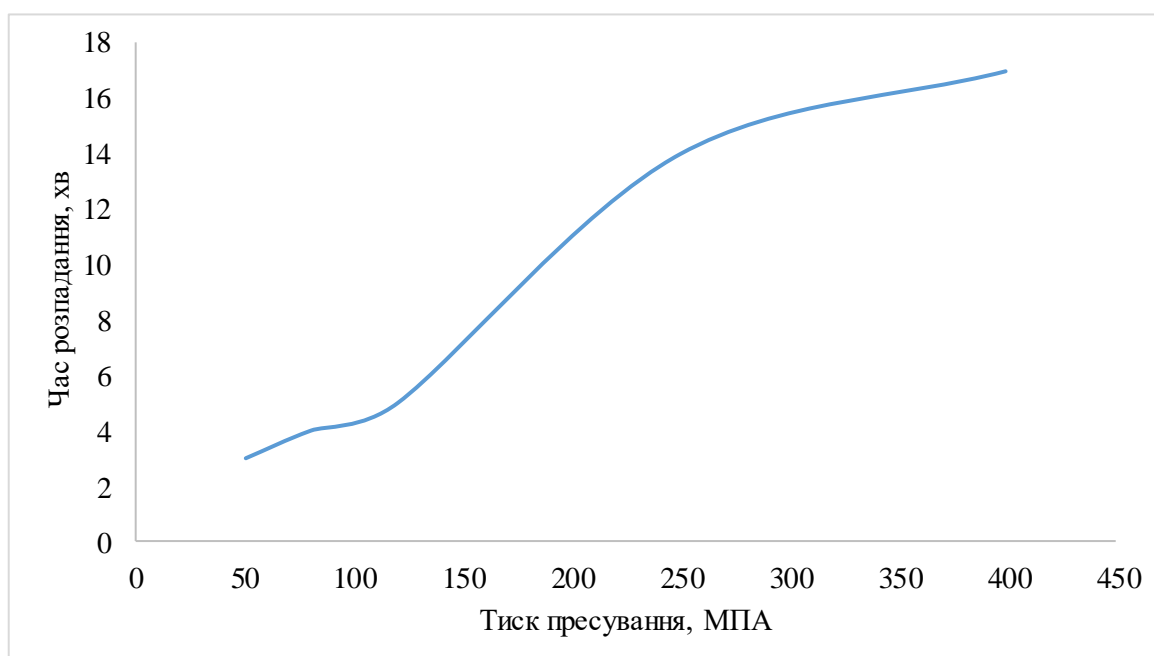


Рис 5. Вплив тиску пресування на розпадання.

ВИСНОВКИ

1. Розглянуто сучасні технологічні аспекти виробництва фітопрепаратів.
2. Розглянуто основні групи допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі сухих екстрактів та особливості використання гранулювання.

3. Ескпериментально показано вибір допоміжних речовин і технології отримання таблеток на основі сухого екстракту за допомогою математичного планування експерименту.
4. Розглянуто особливості процесу пресування та чинники, які впливають на якість отриманих таблеток.
5. Ескпериментально досліджено вплив питомого тиску пресування на фармакотехнологічні показники якості таблеток.

SECTION 5. PREVENTIVE MEDICINE

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1.5.1

5.1 ^{137}Cs radionuclides and the state of the cardiovascular system in children 30 years after the Chernobyl Nuclear Power Plant accident

After the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant (ChNPP), only the damage caused by ^{131}I radionuclides to the thyroid gland of people living in affected areas of the countries of the former USSR has been officially recognized [520].

However, studies conducted at Gomel State Medical University in the 90s of the 20th century showed high levels of ^{137}Cs radionuclides in the internal organs and brain of deceased persons living in regions of the Republic of Belarus affected by the ChNPP accident. At the same time, dystrophic and necrobiotic changes in cardiomyocytes were recorded in the myocardium [521, 522].

An electrocardiographic examination of children aged 3-6 years showed a direct association between the concentration of radionuclides-gamma emitters (Cs^{137} and ^{134}Cs) in their body and the frequency of cardiac arrhythmias [523-525].

30 years after the ChNPP accident, during the implementation of the European Commission project in Ukraine "Health and Ecological Programmes around the Chernobyl Exclusion Zone: Development, training and coordination of health-related projects", significantly lower levels of ^{137}Cs radionuclides were found in the body of children compared to results of a study of a cohort of Belarusian children in the 90s of the 20th century [526]. However, at the same time, heart rhythm disturbances were reported in a large number of Ukrainian children living near the Chernobyl Exclusion Zone (ChEZ) [527].

Analysis of the correlations of objective indicators reflecting the content of radioactive elements and the state of the cardiovascular system in the body of children will reveal the elements of the pathogenesis of the disorders that have arisen and outline ways for developing adequate preventive and therapeutic measures.

The purpose of this study is to determine the correlations between the indicators of the specific activity of ^{137}Cs in the body, the activity of transaminases in the blood

serum, indicators reflecting the state of cardiac activity (systolic and diastolic blood pressure, heart rate, changes in the electrocardiogram) in children living after 30 years after the accident at the ChNPP, in areas bordering the ChEZ.

The study was carried out as part of the implementation of the European Commission project “Health and Ecological Programs around the Chernobyl Exclusion Zone: Development, training and coordination of health-related projects” in Ukraine (2013-2017). 434 children (216 boys and 218 girls) from Ivankovsky and Polessky districts of Kyiv region underwent laboratory and instrumental examination. The territories of the districts are contaminated with ^{137}Cs and ^{90}Sr radioactive elements according to the data of dosimetric certification of settlements [528], as well as radiometric analysis of soils of Ivankovsky district, carried out during the implementation of the project of the European Commission in 2014 [529].

At the time of examination, the average age of the children was 13.9 ± 0.1 years (95 % CI 13.0 – 15.0 years).

All the children who attended school had blood drawn from the ulnar vein after fasting in the morning to determine the activity of enzymes – transaminases. The blood sample analysis procedure was agreed with the parents.

Serum activity of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) was measured on an XL640 with ISE&PC spectrophotometer (Germany). Reference range for serum AST was 5.0-34.0 U/L, for serum ALT - 4.0-36.0 U/L.

^{137}Cs specific activity in the children was recorded for 10 minutes using a three-detector human radiation spectrometer SICH-AKP-3 (OOO NPP "ATOMKOMPLEKSPRIBOR", Ukraine). The spectra were automatically processed, the specific activity of radioactive elements was calculated and the information obtained was saved using the AKWin device software.

All the children examined had their systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure and heart rate (HR) measured automatically using a patient monitor system (PM 9000, Penton Ltd).

Twelve-lead (three standard, three unipolar limb and six precordial leads) electrocardiograms were recorded using a HCard Gold 3 electrocardiograph (Poland). The child's age at the time of examination was taken into account in each individual case when interpreting electrocardiograms.

To carry out correlation studies, electrocardiograms were assessed in points (0-3), depending on severity of recorded cardiac abnormalities in each case analyzed. At the same time, an electrocardiographic abnormality score (ECGS) was assessed as follows:

«0» - electrocardiogram without deviations from physiological parameters;

«1» - electrocardiogram with signs of slowing or accelerating the heart rate (sinus bradycardia or tachycardia);

«2» - electrocardiogram reflecting unstable sinus rhythm, impaired repolarization processes, first-degree atrioventricular blockade, ectopic atrial rhythm, incomplete right bundle branch block, migration of the pacemaker through the atria, impaired intraventricular conduction, slowing of atrioventricular conduction, moderate changes in the ventricular myocardium, single atrioventricular extrasystoles.

«3» – electrocardiogram reflecting early ventricular repolarization syndrome (ERS), short PQ syndrome, pronounced changes in the ventricular myocardium, high electrical activity of the left ventricular myocardium, left atrial hypertrophy, S-type ECG, right atrial hypertrophy, second degree sino-auricular blockade (SAB), left ventricular hypertrophy, supraventricular extrasystole.

The statistical processing of the findings was performed using the IBM SPSS Statistics 22 software (USA). The arithmetic mean (M), \pm standard error of mean (m), confidence interval for the mean value (95 % CI), median (Me), interquartile range (IQR), minimum and maximum parameter values and percentiles were calculated for the variables analysed. The distribution hypothesis was tested (a Kolmogorov-Smirnov test). All the studied parameters did not conform to the normal distribution law, thus, a non-parametric Mann-Whitney U test was used to compare values. The statistical significance of variables was assessed by determining a significance level for p with the help of the statistical software programme.

The Student's t-test was used to compare relative values. The critical level of significance for the null hypothesis (p) was set at 0.05. Associations between ^{137}Cs specific activity, blood levels of AST, ALT, SBP, DBP, HR and ECGS in the studied number of cases were identified with the help of Spearman's rank correlation coefficient (r_{xy}). The strength of the association was assessed according to a typical scale: weak – 0 to ± 0.299 ; moderate – ± 0.3 to ± 0.699 ; strong – ± 0.7 to ± 1.0 . The critical level of significance for the null hypothesis (p) was set at 0.05.

In the course of the studies, it was found that electrocardiograms suggesting the development of significant cardiac abnormalities (Points 2-3 according to the presented classification) occurred most frequently in the total group and the group of boys (Table 1). In total, this amounted to 65.44 % in the total group, and 75.0 % of all analyzed cases in the group of boys.

In the group of girls, the largest number of electrocardiograms with a 2 evaluation point were presented in the 3rd subgroup (Table 1).

In the total group of children and the group of boys, ERS was most frequently recorded - 74.45 % and 81.63 % of all cases of Subgroup 4 respectively (Table 2). Among all cases of pronounced ECG changes (Subgroups 3 and 4), the number of cases of ERS was 35.92 % in the total group and 49.38 % in the group of boys.

In the group of girls, unstable sinus rhythm was most often observed (Table 2), making up 55.42 % of all cases in Subgroup 3, or 37.70 % of all cases of ECG changes (Subgroups 3 and 4).

Table 1.

Statistics of electrocardiographic changes in children

Groups of children	Number of children in groups	Subgroups of children with electrocardiographic changes							
		Subgroup 1		Subgroup 2		Subgroup 3		Subgroup 4	
		Abs. number	%	Abs. number	%	Abs. number	%	Abs. number	%
Total	434	63	14.52	87	20.04	147	33.87	137	31.57
Boys	216	21	9.72	33	15.28	64	29.63	98	45.37
Girls	218	42	19.27	54	24.77	83	38.07	39	17.89

Note. Subgroup 1 - 0 points; Subgroup 2 -1 point; Subgroup 3 - 2 points; Subgroup 4 - 3 points.

Table 2.

Number of children with the most common ECG changes

Groups of children	Number of children in groups	ECG ¹		ECG ²		ECG ³		ECG ⁴	
		Abs. number	%	Abs. number	%	Abs. number	%	Abs. number	%
Total	434	102	23.50	22	5.07	79	18.20	35	8.06
Boys	216	80	37.04	11	5.09	33	15.28	22	10.19
Girls	218	22	10.09	11	5.05	46	21.10	13	5.96

Note. ECG¹– early ventricular repolarization syndrome ERS; ECG² – ectopic atrial rhythm; ECG³ – unstable sinus rhythm; ECG⁴– incomplete right bundle branch block.

¹³⁷Cs specific activity in the body, as well as values of AST, SBP, DBP and HR did not differ statistically in the subgroups of children of Subgroups 1 and 4. At the same time, serum activity of ALT in the Subgroup of children 4 was significantly higher than in the Subgroup of children 1 (Tables 3, 4). Taking into account that cases of ERS made up 74.45 % in Subgroup 4, the above variables were compared between Subgroup 1 and Subgroup 5 (included only cases of ERS). A statistically significant predominance of serum ALT activity was found in children from Subgroup 5 in comparison with those from Subgroup 1 (Table 5).

Table 3.

Statistical characteristics of the analyzed indicators in subgroups of children

Variables	Subgroup 1		Subgroup 2		Subgroup 3		Subgroup 4		Subgroup 5	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
¹³⁷ Cs, Bq/kg	1.64	1.529-1.977	1.69	1.579-1.978	1.76	1.57-2.0	1.66	1.521-1.921	1.67	1.525-2.055
ALT, U/L	14.1	12.4-17.0	14.8	11.8-17.6	14.4	11.2-18.3	16.2	13.35-20.65	15.65	13.85-22.48
AST, U/L	31.4	27.1-34.9	31.7	24.80-37.40	29.9	19.7-34.4	32.9	27.5-38.6	32.8	27.5-38.6
SBP, mm Hg	126.0	121.0-131.0	126.0	119.0-132.0	125.0	118.0-130.0	126.0	120.0-134.5	127.0	121.0-135.0
DBP, mm Hg	70.0	61.0-77.0	73.0	64.0-78.0	72.0	66.0-78.0	71.0	62.0-77.0	71.0	62.0-77.0
HR, bpm	75.0	72.0-81.0	67.0	58.0-95.0	79.0	70.0-88.0	75.0	67.0-82.0	73.0	64.0-81.0

Note. Subgroup 5 - cases of ERS.

Table 4.

Statistically significant differences when comparing variables of analyzed parameters in children in Subgroups 1¹ and Subgroups 4² of the total group

Variables	¹³⁷ Cs, Bq/kg	ALT, U/L	AST, U/L	SBP, mm Hg	DBP, mm Hg	HR, bpm
Average rank 1 (n=63)	98.90	83.72	93.00	96.95	99.77	106.12
Average rank 2 (n=137)	101.24	108.22	103.95	102.13	100.84	97.92
U-test values	4214.50	3258.50	3843.00	4092.00	4269.50	3961.50
Asymptotic significance (2-tailed), p	0.791	0.005	0.214	0.556	0.904	0.351

Values above the reference range for AST were reported in 157 cases (36.18 %) in the total group of children, in 95 cases (43.98% of the number of boys) in the group of boys and in 62 cases (28.44 % of the number of girls) in the group of girls.

Values above the reference range for ALT were recorded in 5 cases (1.15 %) in the total group of children, in 4 cases (1.85 % of the number of boys) in the group of boys and in 1 case (0.46 % of the number of girls) in the group of girls.

Correlation analysis showed that ¹³⁷Cs had a direct association with AST and an inverse one with SBP in the total group of children and the group of boys (Table 6, 7). Only inverse association was reported between ¹³⁷Cs and SBP in the group of girls (Table 8).

Table 5.

Statistically significant differences when comparing variables of analyzed parameters in children in Subgroups 1 and Subgroups 5 of the total group

Variables	¹³⁷ Cs, Bq/kg	ALT, U/L	AST, U/L	SBP, mm Hg	DBP, mm Hg	HR, bpm
Average rank 1 (n=63)	79.61	70.56	77.86	77.91	82.24	92.37
Average rank 2 (n=102)	85.09	90.69	86.18	86.14	83.47	77.21
U-test values	2999.50	2429.00	2889.00	2892.50	3165.00	2622.50
Asymptotic significance (2-tailed), p	0.474	0.009	0.277	0.282	0.872	0.047

In the total group of children, a direct association was found between ECGS and ALT (Table 6). Direct associations were reported between ECGS and ALT, ECGS and AST in the group of boys (Table 7). These associations were absent in the group of girls (Table 8).

Direct associations were observed between values of HR and SBP, HR and DBP in all three studied groups (Tables 6-8), while in the group of boys a direct association was found between HR and ALT (Table 7).

Direct associations between AST and ALT, SBP and DBP, identified in all three analyzed groups (Tables 6-8), reflect physiological processes in the body.

The results obtained suggest the effect of incorporated ^{137}Cs radionuclides on the cardiovascular system.

The previously identified ability of ^{137}Cs incorporated into the body to cause a decrease in blood pressure [530] is confirmed.

At the same time, a direct association between ^{137}Cs and AST suggests a negative effect of these radionuclides on the mitochondria of cells with a high energy potential, in particular, heart cells. Also, a higher level of ALT (an enzyme present mainly in the cytoplasm of liver cells [531]) in the children with marked ECG abnormalities also attracts attention.

Table 6.

Correlations between indicators of ^{137}Cs specific activity (Bq/kg) and the state of the cardiovascular system in the total group of children

Variables analyzed	Correlation coefficient	Variables analyzed						
		^{137}Cs	ALT	AST	SBP	DBP	HR	ECGS
^{137}Cs	Spearman's	1.000	-.041	.193**	-.290**	-.080	-.047	-.015
	Sign. (2-tailed)	,	.396	.000	.000	.097	.329	.755
	N	434	434	434	434	434	434	434
ALT	Spearman's	-.041	1.000	.284**	.056	-.018	-.004	.162**
	Sign. (2-tailed)	.396	,	.000	.249	.706	.927	.001
	N	434	434	434	434	434	434	434
AST	Spearman's	.193**	.284**	1.000	-.089	-.014	-.048	.051
	Sign. (2-tailed)	.000	.000	,	.063	.776	.316	.289
	N	434	434	434	434	434	434	434
SBP	Spearman's	-.290**	.056	-.089	1.000	.333**	.236**	.034
	Sign. (2-tailed)	.000	.249	.063	,	.000	.000	.479
	N	434	434	434	434	434	434	434
DBP	Spearman's	-.080	-.018	-.014	.333**	1.000	.279**	-.021
	Sign. (2-tailed)	.097	.706	.776	.000	,	.000	.664
	N	434	434	434	434	434	434	434

Continuation of table 6

HR	Spearman's	-.047	-.004	-.048	.236**	.279**	1.000	-.003
	Sign. (2-tailed)	.329	.927	.316	.000	.000	,	.945
	N	434	434	434	434	434	434	434
ECGS	Spearman's	-.015	.162**	.051	.034	-.021	-.003	1.000
	Sign. (2-tailed)	.755	.001	.289	.479	.664	.945	,
	N	434	434	434	434	434	434	434

Note. * - Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). ** – Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

A direct association is traced between both transaminases and changes in the electrocardiogram in the group of boys. Considering that a larger number of cases of ECG abnormalities (in particular, ERS) are recorded in the group of boys, it can be reasonably stated that the boys born in the second Chernobyl generation is more susceptible to the negative influence of ^{137}Cs radionuclides incorporated into the body compared to the girls. The findings allow to conclude that disturbed metabolic processes in the myocardium, liver and other vital organs occur under the influence of incorporated ^{137}Cs radionuclides, and it contributes to the occurrence of ERS and other pronounced electrophysiological abnormalities. The importance of this conclusion lies in the fact that ERS increases the risk of sudden death from arrhythmia [532-535]. Thus, 30 years after the accident at the Chernobyl nuclear power plant, living in areas contaminated with radioactive elements poses a threat to life for children and young people.

Table 7.

Correlations between indicators of ^{137}Cs specific activity (Bq/kg) and the state of the cardiovascular system in the group of boys

Variables analyzed	Correlation coefficient	Variables analyzed						
		^{137}Cs	ALT	AST	SBP	DBP	HR	ECGS
^{137}Cs	Spearman's	1.000	-.056	.263**	-.300**	-.109	-.065	-.067
	Sign. (2-tailed)	,	.409	.000	.000	.109	.342	.326
	N	216	216	216	216	216	216	216
ALT	Spearman's	-.056	1.000	.224**	.136*	.062	.153*	.206**
	Sign. (2-tailed)	.409	,	.001	.045	.363	.024	.002
	N	216	216	216	216	216	216	216

Continuation of table 7

AST	Spearman's	.263**	.224**	1.000	-.082	.027	-.054	.146*
	Sign. (2-tailed)	.000	.001	,	.232	.695	.433	.032
	N	216	216	216	216	216	216	216
SBP	Spearman's	-.300**	.136*	-.082	1.000	.299**	.200**	.046
	Sign. (2-tailed)	.000	.045	.232	,	.000	.003	.499
	N	216	216	216	216	216	216	216
DBP	Spearman's	-.109	.062	.027	.299**	1.000	.204**	-.067
	Sign. (2-tailed)	.109	.363	.695	.000	,	.003	.330
	N	216	216	216	216	216	216	216
HR	Spearman's	-.065	.153*	-.054	.200**	.204**	1.000	.102
	Sign. (2-tailed)	.342	.024	.433	.003	.003	,	.135
	N	216	216	216	216	216	216	216
ECGS	Spearman's	-.067	.206**	.146*	.046	-.067	.102	1.000
	Sign. (2-tailed)	.326	.002	.032	.499	.330	.135	,
	N	216	216	216	216	216	216	216

Note. * - Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). ** - Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Conclusions.

The study showed significant electrocardiographic abnormalities in 65.4 % of cases in the total group of children and in 75.0 % of cases in the group of boys.

Table 8.

Correlations between indicators of ^{137}Cs specific activity (Bq/kg) and the state of the cardiovascular system in the group of girls

Variables analyzed	Correlation coefficient	Variables analyzed						
		^{137}Cs	ALT	AST	SBP	DBP	HR	ECGS
^{137}Cs	Spearman's	1.000	-.038	.113	-.254**	-.021	.024	.018
	Sign. (2-tailed)	,	.572	.097	.000	.755	.728	.797
	N	218	218	218	218	218	218	218
ALT	Spearman's	-.038	1.000	.317**	-.015	-.042	-.027	.016
	Sign. (2-tailed)	.572	,	.000	.820	.534	.695	.819
	N	218	218	218	218	218	218	218
AST	Spearman's	.113	.317**	1.000	-.079	.001	.081	-.128
	Sign. (2-tailed)	.097	.000	,	.246	.990	.235	.058
	N	218	218	218	218	218	218	218
SBP	Spearman's	-.254**	-.015	-.079	1.000	.365**	.294**	.042
	Sign. (2-tailed)	.000	.820	.246	,	.000	.000	.538
	N	218	218	218	218	218	218	218

Continuation of table 8

DBP	Spearman's	-.021	-.042	.001	.365**	1.000	.315**	.118
	Sign. (2-tailed)	.755	.534	.990	.000	,	.000	.081
	N	218	218	218	218	218	218	218
HR	Spearman's	.024	-.027	.081	.294**	.315**	1.000	.121
	Sign. (2-tailed)	.728	.695	.235	.000	.000	,	.075
	N	218	218	218	218	218	218	218
ECGS	Spearman's	.018	.016	-.128	.042	.118	.121	1.000
	Sign. (2-tailed)	.797	.819	.058	.538	.081	.075	,
	N	218	218	218	218	218	218	218

Note. * - Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). ** – Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

In the total group of children and that of boys, ERS was most frequently reported in 23.5 % and 37.9 % of cases respectively.

Unstable sinus rhythm cases observed more frequently - in 21.1 % of cases in the group of girls.

Values above the reference range for AST were reported in 36.2 % of cases in the total group of children, while in the group of boys they made up 44.0 %.

In the total group of children, a direct association was observed between ^{137}Cs specific activity in the body and AST values, suggesting the involvement of this radionuclide in damaging myocardial cells.

An inverse association between the specific activity of this radionuclide and systolic blood pressure reflects the negative effect of ^{137}Cs radionuclides on the cardiovascular system.

Disturbed metabolic processes in the myocardium and liver under the influence of incorporated ^{137}Cs radionuclides lead to cardiac activity abnormalities as evidenced by direct associations between blood values of transaminases and the electrocardiographic abnormality score, which are most pronounced in the group of boys.

The occurrence of ERS and other pronounced electrophysiological abnormalities of cardiac activity is associated with disturbed metabolic processes in the heart and liver, arising under the influence of incorporated ^{137}Cs radionuclides.

The boys born in the second Chernobyl generation is more susceptible to the negative influence of ^{137}Cs radionuclides incorporated into the body compared to the girls.

5.2 Hyperhomocysteinemia and the state of the genetic system of the folate cycle in Ukrainian children 35 years after the accident at the Chernobyl nuclear power plant

The accident at the Chernobyl nuclear power plant in 1986 was characterized by the release of a huge amount of short- and long-lived radioactive elements into the environment [536].

The largest amount of long-lived radionuclides is concentrated in the soil and growing forest trees within a 30-kilometer zone, called the Chernobyl exclusion zone [537]. Due to the circumstances, in Ivankovsky and Polesky districts of the Kyiv region, bordering on the specified zone, in 2020 more than 30 thousand people lived, including more than 4 thousand children [538].

During the socio-medical projects of the European Commission, carried out in 2013-2017, in the territory of these districts, significant violations of the health status of most of the examined children were revealed [539]. Of particular note is the violation of the metabolism of the essential amino acid methionine, registered in most of the examined children aged 12-17 years and manifested by an increase in the blood content of the amino acid homocysteine (H_{cy}) [540].

It is known that hyperhomocysteinemia is accompanied by impaired functioning of vital organs and systems, including cardiovascular and nervous systems, leading to oncological diseases [541, 542, 543]. This is especially important to note, since 5.6 % of children in the Ivankovsky and Polesky districts have structural changes in the thyroid gland, and 35.5 % have impaired production of thyroid hormones [539].

The analysis performed showed that the environmental factor associated with the presence of radioactive elements of Chernobyl origin in the environment played the greatest role in the induction of hyperhomocysteinemia in children.

An increase in the level of H_{cy} in the blood of children after the fires of the radioactive forest in the Chernobyl exclusion zone was registered [544]. At the same time, the role of the genetic factor, primarily the folate cycle (FC) genes, cannot be ignored as the cause of this condition. In each specific case of hyperhomocysteinemia,

it is important to determine the significance of external and internal factors, which allows you to identify the right ways to correct metabolism.

The purpose of the work is to determine the cause-and-effect relationships of the occurrence of a state of hyperhomocysteinemia in children living under conditions of constant radiation exposure, 35 years after the accident at the Chernobyl nuclear power plant.

The study was carried out with the financial support of the public organization "Children of Chernobyl" (France).

In January 2022, 217 children aged 12-17 from the Ivankovsky district of the Kyiv region were subjected to laboratory and instrumental examinations, the territory of which, to this day, remains radioactively contaminated after the accident at the Chernobyl nuclear power plant in 1986, in particular, ^{137}Cs and ^{90}Sr [545]. Blood samples were taken from children attending school on an empty stomach.

The blood samples were tested in a quality-certified laboratory and agreed with the parents.

The determination of H_{cy} in the blood was carried out using the immunochemical method with chemiluminescent detection (ECLIA). Analyzer and test system kit: Architect 1000 (ABBOT Diagnostics (USA)). The level of H_{cy} in the blood of children over $10 \mu\text{mol/l}$ was defined as a state of hyperhomocysteinemia.

In the genetic study of FC, allelic variants C677T and A1298C of the MTHFR gene (methylenetetrahydrofolate reductase), A2756G of the MTR gene (B_{12} -dependent methionine synthase), A66G of the MTRR gene (methionine synthase reductase) were determined. The method used was: PCR in Real-time mode. Analyzer and test kit DT-96 detecting cyler; "DNA-Technology" (Russia).

Genetic subgroups were formed, taking into account the genotypes of FC, 100 % representation of one specific genotype, or a combination of genotypes.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the IBM SPSS Statistics 22 program (USA). The relationship between H_{cy} and Risk levels of the analyzed genetic polymorphisms was determined using Spearman's rank correlation coefficient (r_{xy}).

The statistical significance of the indicators was assessed by determining the significance level p using a statistical program. To compare the indicators, Student's t -test was used. The critical confidence level of the null hypothesis (p) was taken as 0.05.

The strength of the correlation was assessed according to the traditional scale: weak - from 0 to 0.299; medium - from 0.3 to 0.699; strong - from 0.7 to 1.0.

In the studied group of children, only in 5 cases (2.3 %) there were no risk alleles for all analyzed PC polymorphisms. Carriership of risk alleles of two polymorphisms occurred the most frequently. Risk alleles for all four polymorphisms were found in 20 children, or in 9.25 % of cases (Table 1).

At the same time, no relationship was established between the number of polymorphisms with defective alleles and the relative number of cases of hyperhomocysteinemia (Table 1).

The proportion of cases with a homozygous variant of the neutral allele A of the MTR polymorphism: A2756G is greater than the proportion of cases with the risk allele G of the same polymorphism.

In the case of MTHFR:C677T, MTHFR:A1298C, and MTRR:A66G polymorphisms, variants with the risk allele predominated (Table 2).

No statistical differences were found between the proportion of similar genotype variants of the studied polymorphisms in groups of children from the Ivankovsky district in 2015 and 2022 (Tables 2, 3).

Table 1.

The frequency of occurrence of genetic polymorphisms in the examined group of children, ($n = 217$)

Number of polymorphisms, subgroup No	Total number of children		$H_{cy} > 10.0, \mu\text{mol/L}$	
	Abs. number	%	Abs. number	%
1 st – «0»	5	2.30	4	80.00
2 nd – «1»	33	15.21	21	63.64
3 rd – «2»	105	48.39	68	64.76
4 st – «3»	54	24.88	40	74.07
5 st – «4»	20	9.25	9	45.00

Table 2.

Percentage of polymorphic alleles of folate metabolism genes in the examined children from Ivankovsky district in 2022, (n = 217)

Gene, polymorphism	Genotype variants					
	«Neutral» allele Homozygous variant		«Risk allele» Heterozygous variant		«Risk allele» Homozygous variant	
	Abs. number	%	Abs. number	%	Abs. number	%
MTR:A2756G	133	61.29	74	34.10	10	4.61
MTHFR:A1298C	105	48.39	92	42.40	20	9.21
MTHFR:C677T	99	45.62	100	46.08	18	8.30
MTRR:A66G	43	19.82	106	48.85	68	31.33

The proportion of cases of hyperhomocysteinemia in the currently analyzed general group of children from the Ivankovsky district was 65.44 %, while in 2015 it was 73.2 % in the general group of children from the same district [546].

At the same time, it should be noted that in 2015 in the Chernobyl exclusion zone there were fires of radioactive forest over a large area [544].

When considering individual genetic subgroups, the largest proportion of cases of hyperhomocysteinemia was registered in the subgroup with the homozygous variant T/T MTHFR:677 - 94.44 %. In other genetic subgroups, this indicator was significantly lower, however, in most of them, it exceeded the 50.0 % barrier (Table 4).

Table 3.

Percentage of polymorphic alleles of folate metabolism genes in the children from Ivankovsky district, (n = 179) [546]

Gene, polymorphism	«Neutral» allele		Risk allele «Heterozygous variant»		Risk allele «Homozygous variant»	
	Abs. number	%	Abs. number	%	Abs. number	%
MTR:A2756G	106	59.2	62	34.6	11	6.2
MTHFR:A1298C	90	50.3	80	44.7	9	5.0
MTHFR:C677T	81	45.2	83	46.4	15	8.4
MTRR:A66G	27	15.1	94	52.5	58	32.4

A similar situation was also observed during the examination of children in 2015 [547].

A direct correlation between H_{cy} and the severity of the genetic risk of the MTHFR:C677T polymorphism also confirms the involvement of the risk allele T in the occurrence of hyperhomocysteinemia (Table 5). This relationship is more pronounced in the group of children with an H_{cy} level of more than $10.0 \mu\text{mol/l}$ (Table 6).

The inverse correlation between Hcy and the severity of the genetic risk of the MTHFR:A1298C polymorphism is due to the fact that the number of cases with the T allele of the MTHFR:677 polymorphism progressively decreases along the line of the A/A, A/G, G/G MTHFR:1298 genotypes (Table 7).

The conducted studies indicate that the problem of elevated H_{cy} levels in the blood of children living near Chernobyl exclusion zone is relevant at the present time.

A genetic factor in the form of the T allele of the MTHFR:677 polymorphism, which negatively affects the activity of methylenetetrahydrofolate reductase, can significantly impair H_{cy} metabolism.

Table 4.

Percentage of hyperhomocysteinemia cases in subgroups of children from Ivankovsky district

Subgroup No	Polymorphisms, genotypes	Number of children in groups	Number of hyperhomocysteinemia cases	
			Abs. number	%
1	MTR:2756AA	133	92	69.17
2	MTR:2756AG	74	45	60.81
3	MTR:2756GG	10	5	50.00
4	MTHFR:1298AA	105	74	70.48
5	MTHFR:1298AC	92	57	61.96
6	MTHFR:1298CC	20	11	55.00
7	MTHFR:677CC	99	63	63.64
8	MTHFR:677CT	100	62	62.00
9	MTHFR:677TT	18	17	94.44
10	MTRR:66AA	43	25	58.14

11	MTRR:66AG	105	72	67.92
12	MTRR:66GG	68	45	66.18
13	MTR:2756AA+ MTHFR:677CC	67	45	67.16
14	MTR:2756AG+ MTHFR:677CT	39	22	56.41
15	MTHFR:1298AC+ MTHFR:677CT	46	28	60.87
16	Total group	217	142	65.44

Note. * - statistically significant differences between the indicator of the group and the indicator of group No. 9 ($p < 0.05$).

In particular, the homozygous variant of the T allele of the MTHFR:677 polymorphism may indeed be the main cause of hyperhomocysteinemia. However, this genotype was registered in 8.3 % of all examined children.

In most cases, an increase in the level of H_{cy} in the blood was associated with the constant exposure of the child's body to radioactive elements present in the environment.

Through food chains, long-lived radionuclides ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{241}Am penetrate into the body and are incorporated by the cells of vital organs [548], as a result of which the metabolism, including the sulfur-containing amino acids methionine and H_{cy} , is disturbed. The toxic effect of barium, as a decay product of ^{137}Cs , should be taken into account.

Table 5.

Correlations between H_{cy} and the genetic risk index (Risk) of analyzed polymorphisms in a group of children

Parameter	Correlation coefficient	Parameters			
		¹ Risk MTHFR: C677T	² Risk MTHFR: A1298C	³ Risk MTR: A2756G	⁴ Risk MTRR: A66G
H_{cy}	Spearman's	0.206**	- 0.165*	- 0.034	0.093
	Sign. (2-tailed)	0.002	0.015	0.618	0.172
	N	217	217	217	217

Note. * - Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). ** - Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). ¹Risk MTHFR:677 - CC, CT, TT; ²Risk MTHFR:1298 - AA, AC, CC; ³Risk MTR:2756 - AA, AG, GG; ⁴Risk MTRR:66 - AA, AG, GG.

Table 6.

Correlations between H_{cy} and the genetic risk index (Risk) of the analyzed polymorphisms in the group of children with hyperhomocysteinemia

Parameter	Correlation coefficient	Parameters			
		¹ Risk MTHFR: C677T	² Risk MTHFR: A1298C	³ Risk MTR: A2756G	⁴ Risk MTRR: A66G
H _{cy}	Spearman's	0.308**	- 0.161	0.098	0.146
	Sign. (2-tailed)	0.000	0.056	0.244	0.083
	N	142	142	142	142

Note. * - Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). ** – Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). ¹Risk MTHFR:677 - CC, CT, TT; ²Risk MTHFR:1298 - AA, AC, CC; ³Risk MTR:2756 - AA, AG, GG; ⁴Risk MTRR:66 - AA, AG, GG.

Table 7.

Percentage of the T allele of the MTHFR:C677T genetic polymorphism in subgroups of children in the Ivankovsky district

Sub-groups No.	Polymorphisms, genotypes	Number of children in subgroups	Number of cases with allele T MTHFR:C677T polymorphism	
			Abs. number	%
1	MTR:2756AA	133	66	49.62
2	MTR:2756AG	74	46	62.16
3	MTR:2756GG	10	6	60.00
4	MTHFR:1298AA	105	72	68.57
5	MTHFR:1298AC	92	46	50.00
6	MTHFR:1298CC	20	0	0
7	MTHFR:677CC	99	0	0
8	MTHFR:677CT	100	100	100.0
9	MTHFR:677TT	18	18	100.0
10	MTRR:66AA	43	26	60.47
11	MTRR:66AG	105	56	53.33
12	MTRR:66GG	68	36	52.94
13	MTR:2756AA+ MTHFR:677CC	67	0	0
14	MTR:2756AG+ MTHFR:677CT	39	39	100.0
15	MTHFR:1298AC + MTHFR:677CT	46	46	100.0
16	Total group	217	118	54.38

The most vulnerable are the processes of formation of 5-methyltetrahydrofolate with the help of methylenetetrahydrofolate reductase, and the transfer of the methyl group from 5-methyltetrahydrofolate to cobalamin, with the participation of B₁₂-methionine synthase.

Considering the danger for the developing organism of methionine metabolism disorders, and the resulting hyperhomocysteinemia, it is necessary to regularly assess the level of H_{cy} in the blood, as well as the state of the genetic system that controls FC in children living under conditions of constant radiation exposure. At the same time, it is mandatory to regularly monitor the content of radionuclides in the body of children and locally produced food.

Metabolic correction in most adults and children exposed to radiation can be carried out with methylated forms of folic acid and vitamin B₁₂, in particular, 5-methyltetrahydrofolate and methylcobalamin, which will prevent the accumulation of H_{cy} in the body in large quantities.

The conducted studies allow us to draw the following conclusions:

1. In the blood of 65.44 % of children aged 12-17 years from the Ivankovsky district of the Kyiv region, 35 years after the accident at the Chernobyl nuclear power plant, the H_{cy} level was above 10.0 μmol/l.

2. Carriership of the risk allele T of the MTHFR:677 polymorphism, which negatively affects the activity of methylenetetrahydrofolate reductase, predisposes to an increase in the content of H_{cy} in the blood. The largest proportion of cases of hyperhomocysteinemia was recorded in a subgroup of children with a homozygous variant of this allele.

3. In most cases, the causes of hyperhomocysteinemia were environmental factors, including radioactive elements and their decay products.

4. As preventive measures for hyperhomocysteinemia in children living in areas affected by the accident at the Chernobyl nuclear power plant, one should consider regular monitoring of the content of radionuclides in the body of children and locally produced food, as well as recording the level of H_{cy} in the blood and assessing the state of FC genes.

5. Correction of metabolism in case of hyperhomocysteinemia in a large number of children from the Chernobyl regions should be carried out with methylated forms of vitamins B₉ and B₁₂.

5.3 Correcting efficiency of milk phospholipides under conditions of animal poisoning by cadmium

Today, due to the intensive development of industry, the environment has significantly increased the content of heavy metals. Among toxic metals - cadmium, mercury, arsenic, lead, included in the group of highly dangerous ecotoxicants. The wide distribution of cadmium in minerals, along with its use in industrial production, determines the gradual increase in the content of this element in the environment (air, soil, water). Anthropogenic cadmium load can induce a complex of factors that can cause disturbances at almost all levels of the ecosystem and directly in the human body, as its integral part. Heavy metals affect the body, which leads to the emergence of various pathological conditions, not only due to acute intoxication, but also in conditions of entry into the body at relatively low concentrations [549–551].

The toxic effect of cadmium is associated with its effect on the structural state of cell membranes. Biological membranes are that cellular structure, changes and damages of which cause disturbances in the structure and functioning of the cell as a whole. The effects that develop as a result of the action of cadmium can be either specific or non-specific (the absence of a strict dependence on the structure of the substance). Due to the nonspecific action of cadmium ions, the structural integrity of the membranes can be violated, which leads to deformation, lysis of the cell and its death. The selective effect of cadmium on membrane-bound enzymes, transport systems, and receptor complexes is mediated mainly through its interaction with protein SH-groups [551, 552].

Today, we have proved that the use of a liposome form of a phospholipid-containing dietary supplement “FLP-MD” in animals under conditions of toxic effects on the cadmium organism is characterized by high prophylactic and therapeutic effects, which is explained by the membrane-stabilizing properties of its components, stimulation of antioxidant processes in organs and tissues and prevention of metabolic disorders the status of their body [553–555].

Cytotoxicity of Cadmium and its manifestation. There are three main ways in which cadmium enters the body: through the gastrointestinal tract with food (feed) and water, through the lungs with air, and through the skin. Cadmium that enters through the lungs is more easily absorbed by the body – 10–30%. When entering through the gastrointestinal tract, the absorption rate is only 4–7% (0.2–5 $\mu\text{g Cd}$ per day). The average daily rate of cadmium withdrawal from the body is insignificant, approximately 0.001% of its total content. Slow excretion of cadmium, mainly in urine, is explained by the absence of a specific biochemical mechanism of metal removal from the body associated with reabsorption processes in the proximal tubules, which ensures the formation of nephrotoxicity mechanisms without its additional supply [556–559].

When cadmium enters the body through the gastrointestinal tract, its absorption mainly occurs in the small intestine. The process of absorption of cadmium ions in the intestine is characterized by its rapid accumulation in the mucous membrane with subsequent slow entry into the circulation system. When cadmium enters the cavity of the small intestine, its digestive functions may be impaired. As a result of absorption, the metal is absorbed in the intestine, and then enters the liver with portal blood flow and is intensively absorbed by hepatocytes [559–562].

Cadmium metabolism in the body is characterized by the following features:

- 1) The lack of an effective mechanism for homeostatic control;
- 2) Retention (cumulation) in the body with a long half-life (average 25 years);
- 3) The predominant accumulation in the kidneys and liver;
- 4) intense interaction with other divalent metals both in the process of absorption and accumulation.

It was found that cadmium combines with negatively charged groups of membranes and thus modifies the charge of their surface. At the same time, a significant increase in the microviscosity of the lipid phase of the membrane is recorded without changing its polarity. This situation is associated with the fact that the metal "cross-links" the negatively charged groups of phospholipids located nearby and, thus, limits their mobility [562–568].

Due to the presence of UFA, phospholipids of cell membranes are most susceptible to the oxidation reaction initiated by free radicals that form in the cell. Activation of the process of formation of free radicals leads to an increase in the intensity of production of highly reactive secondary radicals, easily diffuse over considerable distances, and activation of lipid peroxidation [551, 559].

An important mechanism of damage to biological membranes is the hydrolysis of phospholipids due to activation of phospholipases (especially phospholipases A2). The result of the action of phospholipase A2 on lipids of biological membranes is the release of arachidonic acid. The latter, in turn, is a substrate of cyclooxygenase. The conversion of arachidonic acid with the participation of cyclooxygenase leads to the formation of eicosanoids (prostaglandins, thromboxane, prostacyclins) - substances that activate the development of inflammatory processes in tissues. Under the influence of another enzyme (5-lipoxygenase), arachidonic acid is converted into leukotrienes and eicosatetraenoic acids. They are neutrophil chemoattractants - substances that regulate vascular permeability [552, 556].

Biological effects of heavy metals on membranes:

- 1) As a result of the growth of membrane permeability, the rate of entry of ions and substrates into the cell and the exit of metabolic products from it changes. This leads to metabolic disorders in the cell, electrical properties of the membranes;
- 2) The structural organization and functional activity of the cell are disrupted, cell death is possible;
- 3) The formation of a number of active substances that are involved in the pathogenesis of the toxic process.

One of the main mechanisms by which most heavy metals realize their toxic effect is the activation of free radical oxidation, which is accompanied by damage to macromolecules and supramolecular complexes, including biological membranes. A variety of biologically important molecules can be drawn into the processes of free radical oxygen transformations. The formation of oxygen reduction products in living systems creates the possibility of their interaction between themselves and other

molecules or ions, the appearance of toxic products and the launch of pathological processes such as LPO [556].

Lipoperoxidation processes play an important role in the mechanisms of toxic action of cadmium ions [549, 550]. This element, unlike other heavy metals, does not directly generate free radicals in cells. However, numerous data indicate the generation of superoxide radical, hydroxyl radical and NO - radicals in the cells as a result of the indirect action of cadmium. The generation of cadmium hydrogen peroxide is shown, which becomes a significant source of free radicals as a result of the Fenton reaction. Cadmium can replace ferum and copper in a number of proteins like ferritin, which, in turn, leads to an increase in the concentration of Fe^{2+} and Cu^{2+} .

The study of the prooxidant effect of cadmium on liver cells showed that the mechanism of induction of lipid peroxidation by metal is associated with the displacement of ions that initiate the oxidation process from cellular structures [559]. In addition, it was found that animal intoxication with cadmium promotes the production of oxygen radicals in the mitochondria and microsomes of hepatocytes, and also leads to a decrease in the content of reduced glutathione (RGL) in the liver. The obtained similar results also indicate that under the influence of cadmium, oxygen radicals are produced in the cells. The introduction of cadmium chloride to animals leads to a significant activation of lipid peroxidation in the cerebral cortex and myocardium, however, there is no change in the activity of antioxidant enzymes in these organs.

Studies of the activity of a number of antioxidant protection enzymes (AO) - protection (catalase (Cat), superoxide dismutase (Cu, Zn-SOD, Mn-SOD) of the liver and kidneys after chronic intake of cadmium with drinking water indicate their sensitivity to the action of this element. In vitro experiments have shown that a decrease in the content of TBA-active products as a result of vitamin E supplementation does not restore the activity of AO-defense system enzymes under the action of cadmium. It is believed that cadmium binds to the imidazole group His-74 protein. This is caused by the disruption of the decomposition of hydrogen peroxide. Cadmium acts as an

inhibitor of the activity of the Mn-dependent SOD of the mitochondria of the liver, probably due to the replacement of Mn (II) by cadmium ions [551].

It was shown that acute intoxication of animals with cadmium leads to an increase in the activity of enzymes of the AO-defense system: Cu, Zn-SOD, Cat, glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR) and glutathione transferase (GT). In particular, the influx of metal into the animal organism causes a significant increase in the LPO intensity (the intracellular level of TBA-active products increases) and inhibition of the activity of antioxidant enzymes (SOD, Cat, GP, GR). Activation of free radical oxidation due to the action of heavy metals is associated with the depletion of the reserve of natural antioxidants (ascorbic acid and tocopherol) in cells along with a change in the activity of antioxidant enzymes (Cat and SOD) [551].

The administration of large doses of cadmium or arsenic salts to animals leads to overproduction of superoxide radicals and the accumulation of metabolites of the oxidative reaction. A previous incubation of cells with methionine and cysteine, protects them from oxidative stress caused by the action of mercury, cadmium, and copper, which indicates the leading role of inactivation of SH-groups of proteins in the induction of free radical oxidation by metals [552, 556].

It is known that active radicals can cause oxidative modification of not only lipids, but also proteins. Tryptophan, tyrosine, histidine and cysteine are actively oxidized. In addition, the hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$), as a rule, causes aggregation of proteins, and in combination with O_2 and O_2 – fragmentation. Fragmentation of proteins can also cause lipid radicals. Attack of $\cdot\text{OH}$ aromatic and sulfur-containing amino acid residues is accompanied by their irreversible changes. Oxidative modification of enzymes of the AO-defense system leads to changes in their activity: $\text{O}_2\cdot$ inhibits the activity of Cat and GP; H_2O_2 causes inactivation of SOD and cytochrome P-450. Thus, free aggressive radicals affect various target structures of cells: membrane lipids, free amino acids, polysaccharides, receptor molecular complexes, transport proteins, etc. [559, 562].

The result of this is a change in the functional condition of the cell, a mutation of the genetic code, at the macroorganism level, leads to mutagenesis and neoplasms in the remote periods after the action of the toxicant, necrosis, cell lysis and accelerated

apoptosis. That is why drugs with membrane-active properties acquire significant relevance in cadmium intoxication of animals, stimulate the development of reparative processes in damaged cell structures [552, 556].

Again, the liposomal form of dietary supplement “FLP-MD” contains a mixture of various classes of phospholipids isolated from milk (butterdish), which have a natural fatty acid spectrum for animals, a mixture of unsaturated fatty acids (oleic, linoleic, linolenic) and antioxidants (vitamins A and E) [558–562].

For clinical trials, outbred male rats, weighing 180–200 g, contained in a standard vivarium diet were used. Animals were divided into 4 groups of ten animals each. The duration of the experiment was 20 days. Group I included control animals (intact); Group II – healthy animals were orally administered dietary supplement “FLP-MD” (13.5 mg/kg body weight) for 14 days; Group III – for animals, cadmium chloride was administered orally at a dose of 1.0 mg per 1 kg of body weight for 14 days (once a day), corresponds to 1/50 LD50 (single dose); Group IV – animals were given dietary supplement “FLP-MD” (13.5 mg/kg body weight) for 6 to and 14 days after daily administration of cadmium chloride at a dose of 1.0 mg / kg body weight.

During slaughter, by decapitation, in laboratory animals, for the study of biochemical parameters, samples of the liver and small intestine were taken to obtain homogeneous preparations, as well as blood, from which serum was further obtained.

Corrective properties of liposomes based on milk phospholipids for cadmium poisoning of animals. Cadmium, which is recognized as one of the significant pollutants of the biosphere, upon entry into the body of animals causes a number of toxic effects, affecting various organs and systems. The main target organs for cadmium intoxication are the gastrointestinal tract, liver and kidneys. It is known that one of the main mechanisms by which most heavy metals realize their toxic effect is the activation of free radical oxidation, accompanied by damage to all major classes of biological macromolecules and supramolecular complexes, including biological membranes. There is evidence that disruption of lipid peroxidation processes also plays an important role in the mechanism of toxic effects of cadmium ions on the body. It is

believed that cadmium causes a significant increase in lipid peroxidation and a decrease in the activity of antioxidant enzymes: GP, SOD, Cat [549–552, 555].

The determination of the content of lipid peroxidation products for the action of harmful factors of various origin is highly informative, determines its use in order to diagnose the effectiveness of treatment and prevention of diseases of various etiologies.

Constant monitoring of the content of reactive oxygen species, free radicals, etc. clearly regulates the reaction of lipid peroxidation and is aimed at maintaining homeostasis in the body. Failure of such a control, which may occur as a result of exogenous or endogenous exposure, leads to intensification of lipid peroxidation, an increase in the concentration and accumulation in the body of lipid peroxidation products, which are characterized by a high reactivity with respect to systemic damaging effects on cells. Indicators that determine the level of lipid peroxidation and the state of the antioxidant system that characterize the functioning of the body's protective and adaptive mechanisms, and therefore, can be sensitive tests for the effects of various exogenous factors.

So, under the conditions of administration of cadmium chloride to blood rats, a significant increase in the concentration of creatinine (on average by 21%) and glucose (by 30%) was established. It is likely that the regular intake of cadmium chloride in the body of animals within 14 days causes metabolic disturbances in the renal parenchyma, glomerular filtration and tubular reabsorption. In addition, under the conditions of the introduction of cadmium into the body, a pancreatic function may be impaired, which leads to a weakening of the glycogen-forming and glycogen-fixing functions of the liver and is manifested by an increase in the concentration of glucose in the blood. At the same time, this condition is accompanied by a characteristic increase in enzyme activity: AST - by an average of 22% and GGT – by 40%, which indicates the hepatotoxic effect of cadmium. Oral administration to animals of the liposomal form of dietary supplement “FLP-MD”, against the background of cadmium intoxication, leads to partial normalization of GGT activity and serum glucose concentration, and AST activity and creatinine content do not differ from control values. It should be noted

that the introduction of the liposomal form of dietary supplement “FLP-MD” to control animals does not lead to changes in the biochemical parameters of blood serum.

The activation of LPO intensity was evaluated by the accumulation of the final product, TAC-active products. It was found that the introduction of cadmium chloride into the animal organism leads to the accumulation of TBA-active products in the epithelial cells of the small intestine (on average by 300%), in liver cells (by 50%) and blood serum (by 36%). Under the conditions of the introduction of the liposomal form of dietary supplement “FLP-MD”, along with the intake of cadmium chloride, the level of accumulation of TBA-active products remains increased (by 203% compared to control values) only in blood serum.

The results of determining the activity of SOD and Cat indicate multidirectional changes in their activity under experimental conditions.

Under the conditions of cadmium administration, the activity of SOD in liver cells decreases, on average, by 50%, and in epithelial cells of the small intestine – by 37%. At the same time, the activity of Cat in the studied organs under these conditions does not change. However, in the blood serum, Cat activity decreases – by 77%, while the activity of SOD does not change. The introduction of the liposomal form of dietary supplement “FLP-MD”, along with the intake of cadmium chloride, indicates the normalization of SOD activity indicators in the studied objects. At the same time, Cat activity in liver and blood serum preparations even exceeds the control values by 39 and 25%, respectively. Since Cat is involved in oxidative phosphorylation and oxygen transfer to intracellular structures, an increase in the activity of this enzyme may indicate the mobilization of the body's defenses.

The content of RGL under the conditions of cadmium administration decreases, on average, by 26%, 12 and 18% in preparations of the liver, mucous membrane of the small intestine and blood. Under these conditions, the activity of the studied enzymes – HT and GP – decreases. The greatest changes are observed for blood, respectively, at 61 and 37%.

Under the conditions of the introduction of cadmium chloride against the background of the liposomal form of dietary supplement "FLP-MD", less pronounced

changes in the studied parameters are observed. Although the content of RGL in blood serum and liver remains reduced, respectively, by 18 and 27% relative to the control, as in the conditions of cadmium administration, the activity of the enzymes HT and GP decreases to a lesser extent. Thus, the activity of HT and GP changes in blood serum by 43 and 19%, respectively, and in the liver by 9 and 17% relative to control values.

The obtained results indicate the intensification of lipid peroxidation against the background of a decrease in the potential of enzymatic and non-enzymatic AO-defense units in the blood, liver and mucous membrane of the small intestine under the conditions of 14-day intake of cadmium chloride in animals at a dose of 1.0 mg/kg body weight. The accumulation of the final product of LPO – TBA-active products is observed in all the studied objects. Oral administration of cadmium chloride to rats leads to the activation of lipid peroxidation in the cells of internal organs. Intoxication of animals with cadmium chloride causes an increase in the content of oxygen radicals in cells, including mitochondria and hepatocyte microsomes. It is known that cadmium ions have a pro-oxidant effect: active radicals can cause oxidative modification of not only lipids, but also proteins and nucleic acids.

When LPO is activated, the state of the AO-system of the body becomes important. The activity of Cat and SOD, which are involved in the neutralization of active oxygen compounds, varies in different ways in the internal organs when cadmium is introduced into the body of rats. SOD activity, especially in the liver, decreases, which can be explained by damage to the enzyme molecule or an increase in the concentration of hydrogen peroxide as its inhibitor. Confirmation is the results that indicate that in the liver and small intestine, according to the studied conditions, the activity of Cat almost does not change, and the activity of the GP, enzyme, also participates in the neutralization of hydrogen peroxide, decreases. The glutathione peroxidase system is one of the universal systems for the decomposition and neutralization of peroxides, which prevents the initiation of secondary lipid oxidation reactions and is involved in the inactivation of xenobiotic oxidative metabolism products.

Glutathione transferase plays a leading role in the biotransformation and detoxification of xenobiotics of various origins by catalysis of their conjugation reactions with reduced GL [555, 569–570]. A decrease in the activity of this enzyme, along with a decrease in the content of RGL, as well as a decrease in the activity of GP, Cat, and SOD, testifies to the inhibition of the functioning of the OA-defense systems of the body under the conditions of cadmium chloride administration.

Simultaneously with cadmium, the liposomal form of dietary supplements “FLP-MD” enters the body of animals, leading to an improvement in the state of pro-antioxidant balance. A less pronounced accumulation of TBA-active products in the studied biological objects is observed. The activity of SOD almost does not differ from the control values, and the activity of Cat even exceeds their value, which may indicate the mobilization of the body's defenses.

Thus, the obtained results allow us to recommend the specified liposomal form of dietary supplement “FLP-MD” as a means of drug protection of the animal's body during cadmium poisoning.

So, the cytotoxic effects of heavy metals, including cadmium, are based on various mechanisms, which include the following: impaired energy metabolism and intracellular calcium homeostasis activation of free radical processes in cells; damage to cell membranes. The use of membrane stabilizing drugs can be used in the complex treatment of cadmium intoxication.

The study of the correcting properties of milk phospholipids in the form of liposomal dietary supplement "FLP-MD" was carried out in vivo experiments under the action of cadmium chloride.

Studies of the biochemical parameters of blood serum, epithelial cells of the liver and small intestine of rats indicate a damaging effect (the presence of destructive processes in the cells) of cadmium on the cellular structures of the animal organism under experimental conditions. Preventive administration to animals of the liposomal form of dietary supplement “FLP-MD” based on milk phospholipids is effective because it leads to less pronounced changes in the values of the studied biochemical parameters of blood serum, liver and small intestine relative to control values.

According to the toxic effect of cadmium on the body, the main factor loads are introduced by indicators characterizing: the functioning of the glutathione system in the tissues of the liver, small intestine and blood serum, the functioning of the body systems (indicators of blood serum), as well as the processes of pro-antioxidant balance of the body. The state of the object of research under the conditions of the action of cadmium for using the liposomal form of dietary supplement "FLP-MD" is approaching the control group. That is, the use of poisoned animals liposomal form of dietary supplement "FLP-MD" exhibits a pronounced corrective effect. First of all, this is due to the composition of the dietary supplement "FLP-MD", since its main component is phospholipids, which, on the one hand, undergo oxidation due to the action of oxygen radicals and, on the other hand, stabilize cell membranes. The liposomal form of dietary supplement "FLP-MD" also includes vitamins with membrane-active and antioxidant properties.

Thus, simultaneously with the introduction into the body of rats of cadmium chloride for fourteen days, the use of the liposomal form of dietary supplement "FLP-MD" with the original combination of lipids, mainly phospholipids, which are fatty acid in their composition, obtained from natural and cheap raw materials (oilers) correspond to membrane lipids of animal cells, a mixture of mono- and polyunsaturated fatty acids obtained from linseed oil, and fat-soluble vitamins – α -tocopherol and retinol acetate, stimulates the development of reparative processes in damaged tissues and restores the metabolic status of the organism of animals exposed to cadmium ions, and also has a stabilizing effect on the pro-antioxidant balance.

5.4 Біогенетичний моніторинг циркуляції ендемічних штамів вірусу кору

Згідно програм спрямованих на елімінацію вірусу кору, що проводиться ВООЗ та ЮНЕСКО (WHO-UNICEF, 2002), генотипування виділених ізолятів вірусу кору є важливим компонентом стеження за захворюваністю [571-574]. Дослідження генотипів вірусу кору, циркулюючих на певній території, дозволяє відстежувати шляхи передачі вірусу [572] і допомагає відрізнити поствакцинальні ускладнення від випадків захворювання, викликаних інфікуванням штамми «дикого» [575] типу.

Відомо, що для всіх генотипів вірусу кору описані еталонні штамми. Як правило, це штамми історично ізольовані першими або відображають гетерогенність представників, що циркулюють останнім часом. Для кожного регіону можна виділити характерні штамми, які є еталонними на даний час.

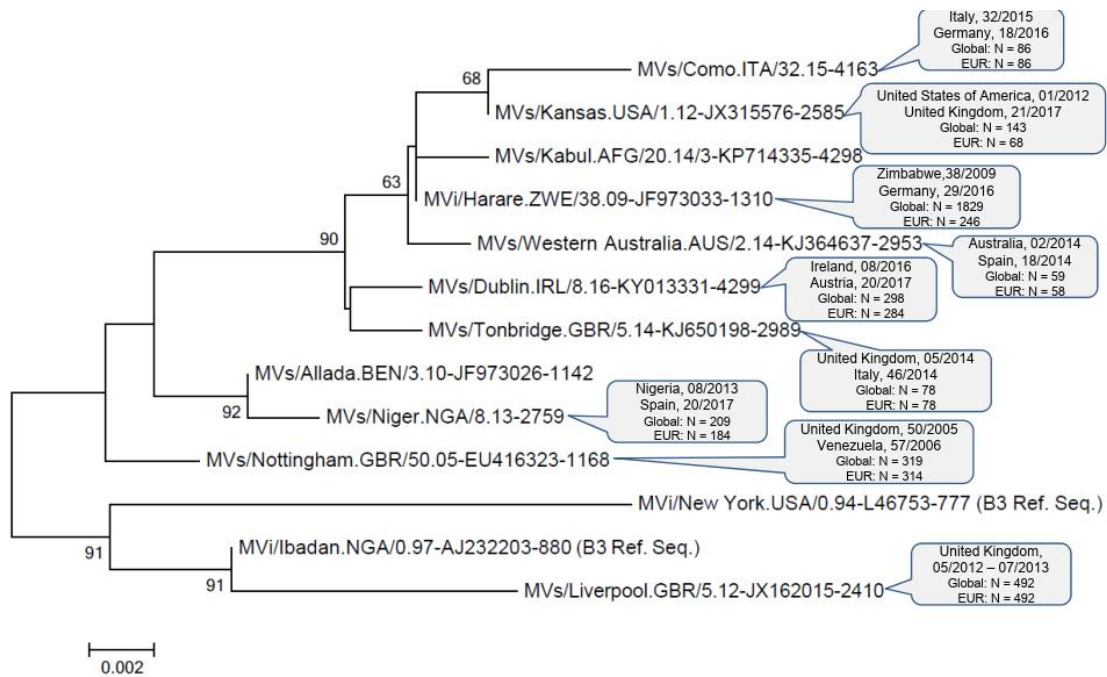
Однак відомо, що антигенні відмінності між штамми вірусу кору – представниками різних генотипів, мінімальні, всі відомі генотипи вірусу належать до одного серотипу [576-579].

З початку молекулярного спостереження в Європі на початку 1990-х були виявлені лише два генотипа ВК (С2 та D6), які були поширені у всьому регіоні і тому їх називають корінними Європейськими генотипами [580-584]. Ці генотипи були характерні і для територій України, в тому числі і Північно-Східного регіону. Згодом спостерігалось зникнення генотипів С2 та D6 в період між 2000 і 2007 роками, що збіглося з початком періоду послідовних циклів ініціації та припинення тривалої передачі різних імпортованих генотипів, наприклад як у Німеччині та інших країнах Європи [585-592]. В Україні з'явилися генотипи В3, D4, D5, D7 і D8, які походили з ендемічних районів за кордоном та ініціювали великі спалахи в Європі [585-588, 593-596]. Доведен постійний ризик міграцій вірусу в Європі біженцями та особами незахищеними специфічною вакцинацією, які подорожують в ендемічні райони. Рухливість різних груп ризику з високим відсотком незахищених осіб з відсутнім імунітетом у межах Європи ще існує серед населення деяких країн, що надає перевагу наднаціональним ланцюгам

передачі які пов'язані з великими спалахами захворюваності [596-598]. Для визначення епідеміологічно важливих варіантів послідовностей ВК в Північно-східному регіоні України ми узагальнили дані з баз MeaNS щодо переважаючих штамів які назвали «названими штамми» генотипів, а саме D8 і В3, проаналізувавши їх філогенез (область N-450 нуклеотиди).

Виявлено, що генотип ВК В3 ендемічний (характеризувався безперервним виявленням того ж штаму ВК більше 12 місяців, що говорить про ендемічний характер передачі) на Північно-східному регіоні України і був часто імпортований до країн Європи [593, 599, 600]. Велика кількість з «названих штамів», представлені цим генотипом, розповсюджувались в країнах Євросоюзу. Відомо, що найросповсюдженішими штамми на території Північно-Східного регіону України в період з 2017 року вважають Gir Somath D8, Cambridg D8 та Kabul В3. На рисунку 3.1 представлена філогенетична залежність між епідеміологічно відповідними послідовностями штамів («названі штами» в MeaNS) генотипу В3 вірусу кору.

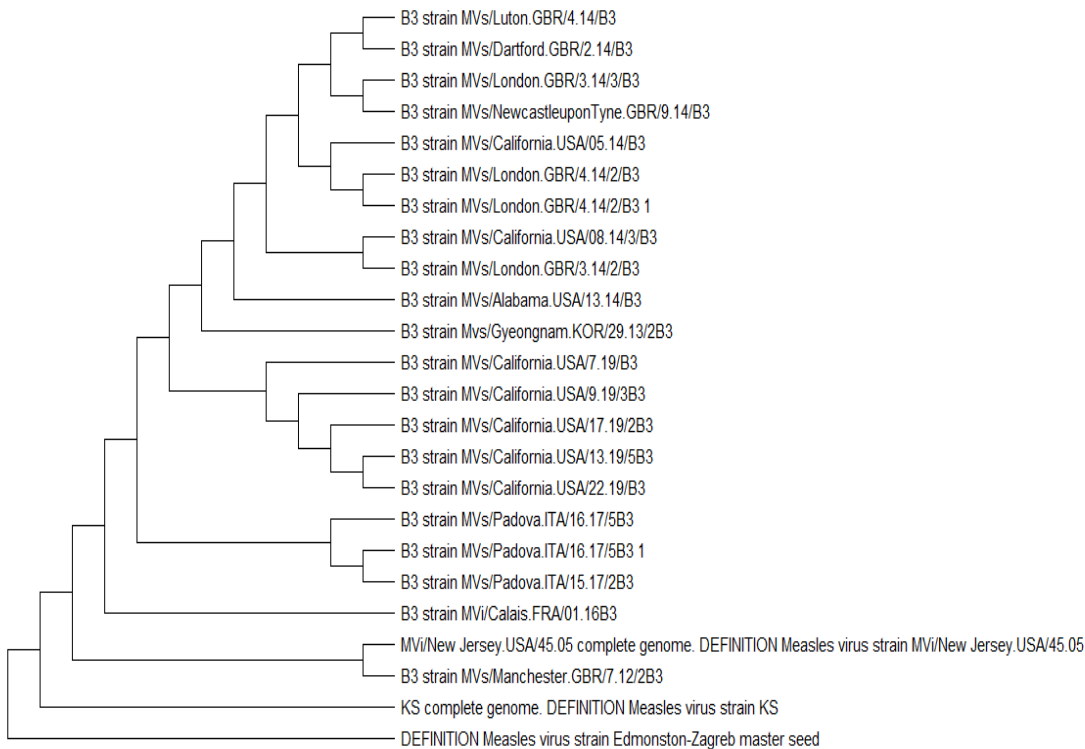
Як бачимо, на території Європи зустрічаються штами характерні для Північно-Східного регіону України, а також близькоспоріднені їм послідовності. Наприклад, штам Kabul генотипу В3 циркулював раніше та на даний час переважно виявляється в Північно-східному регіоні України. Близькі за генетичними послідовностями штами також виявляються на вказаній території. Відомий на Україні Kabul має спільні коріння з MVs/ComoITA/32.15-4163, який виявлявся в Італії, та детектувався в Германії та інших країнах Європи. Кабул має відгалуження до відомого MVs/Dublin.IRL/8.16, який доречі, є близькоспорідненим до MVs/Western.Australia.AUS/2.14 та має похідні MVs/TonbridgeGBR, MVs/Niager NGA тощо (малюнок 1) [600].



Малюнок 1. Філогенетична залежність між епідеміологічно відповідними послідовностями штамів («названі штами» в MeaNS) генотипу В3 вірусу кору.

Примітка. Назва за даними ВООЗ, номер приєднання GenBank (якщо такий є) та використаний «окремий ідентифікатор послідовності» у MeaNS наведені для кожного варіанту послідовності. Найбільш поширені штами в Європі (≥ 50 записів у MeaNS) зазначається з інформацією про місцезнаходження та дату першого і останнього виявлення в усьому світі (дані на 21 червня 2017 року) та кількість поданих записів в усьому світі та в країнах Європи. Філогенетичний аналіз базується на 450-nt послідовність, що кодує С-кінець N-білка вірусу кору. Древа були побудовані за допомогою алгоритму суміжного приєднання та методу *p-distance* включено до MEGA7 [601]. Тільки значення завантажувальної стрічки (1000 повторень) принаймні 60 показано. Шкала вказує на відхилення 2 nt на 1000-nt послідовність

Нами були проаналізовані генетичні співвідносини та еволюційні відстані між близькоспорідненими штамами генотипу В3 (малюнок 2). Для цього, використовуючі останню версію програми MADx, за допомогою якої можливо співставити данні з серверів по всьому світі, ми побудували генеалогічне древо філогенетичних послідовностей близькоспоріднених штамів генотипу В3. З рисунку 3.2 видно, що від визначеної лінії Edmonston-Zagreb генеалогічне древо росте у східчастому характері, але утворює кілька важливих кореневих вузлів в області MVsB3CaliforniaUSA, MVsB3PadovaITA та MVsB3LondonGBR, які з мінімальними генетичними відмінностями дають початок великій кількості Європейських штамів вірусу кору.

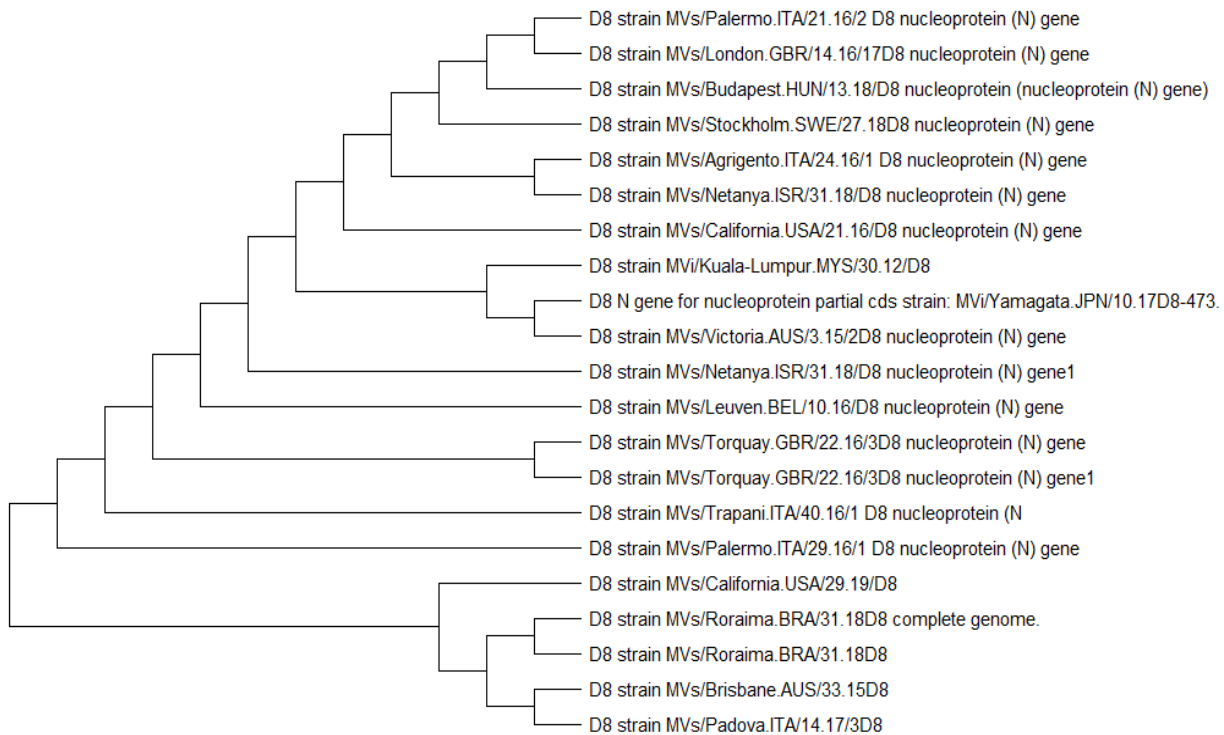


Малюнок 2. Еволюційні взаємовідносини таксонів генотипу
В3 вірусу кору.

Примітка. Історія еволюції була виведена з використанням методу Neighbor-Joining. Показано оптимальне древо штамів послідовностей. Еволюційні відстані були розраховані з використанням методу Метод корекції Пуассона Poisson correction method та виражені в одиницях кількості амінокислотних замін на сайт. У цьому аналізі брала участь 24 нуклеотидна послідовність. Кодуючі послідовності включали 1-й + 2-й + 3-й + некодуючий. Усі неоднозначні позиції були видалені за кожною парою послідовностей (варіант попарного видалення). В остаточному наборі даних було всього 14172 позиції. Еволюційний аналіз проводився за допомогою програми MEGA X [602].

Як бачимо з малюнку 2, B3 stain MVsPadovaITA16.17/5B3, є розповсюдженим та має коріння з іншими ендемічними для України та країн Європи штамми, такими як California в різних таксономічних варіаціях та інші. До речі, MVs Padova ITA 16 17/5 генотипу B3 є близькоспорідненим з штамми генотипу D 8, D8 stain MVs Padova ITI 14/17/3D8. Даний штам MVs Padova ITI 14/17/3D8 є відгалуженням ендемічного на території України штаму Cambridge.

На малюнку 3 представлені еволюційні взаємини таксонів штаму MVs/Cambridge.GBR/17.16 генотипу D8, гени нуклеопротейну (N), часткові cds.



Малюнок 3. Філогенетичні взаємовідносини в межах MVs/Cambridge.GBR/17.16 [D8] генотипу вірусу кору D8, штаму за нуклеопропротеїном (N), частковій cds.

Примітка. Історія еволюції була виведена з використанням методу Neighbor-Joining. Показано оптимальне древо штамів послідовностей. Еволюційні відстані були розраховані з використанням методу Метод корекції Пуассона Poisson correction method [603] та виражені в одиницях кількості амінокислотних замін на сайт. У цьому аналізі брала участь 21 нуклеотидна послідовність. Кодуючі послідовності включали 1-й + 2-й + 3-й + некодування. Усі неоднозначні позиції були видалені з кожної пари послідовностей (варіант попарного видалення). В остаточному наборі даних було всього 12 573 позиції. Еволюційний аналіз проводився в MEGA X [602].

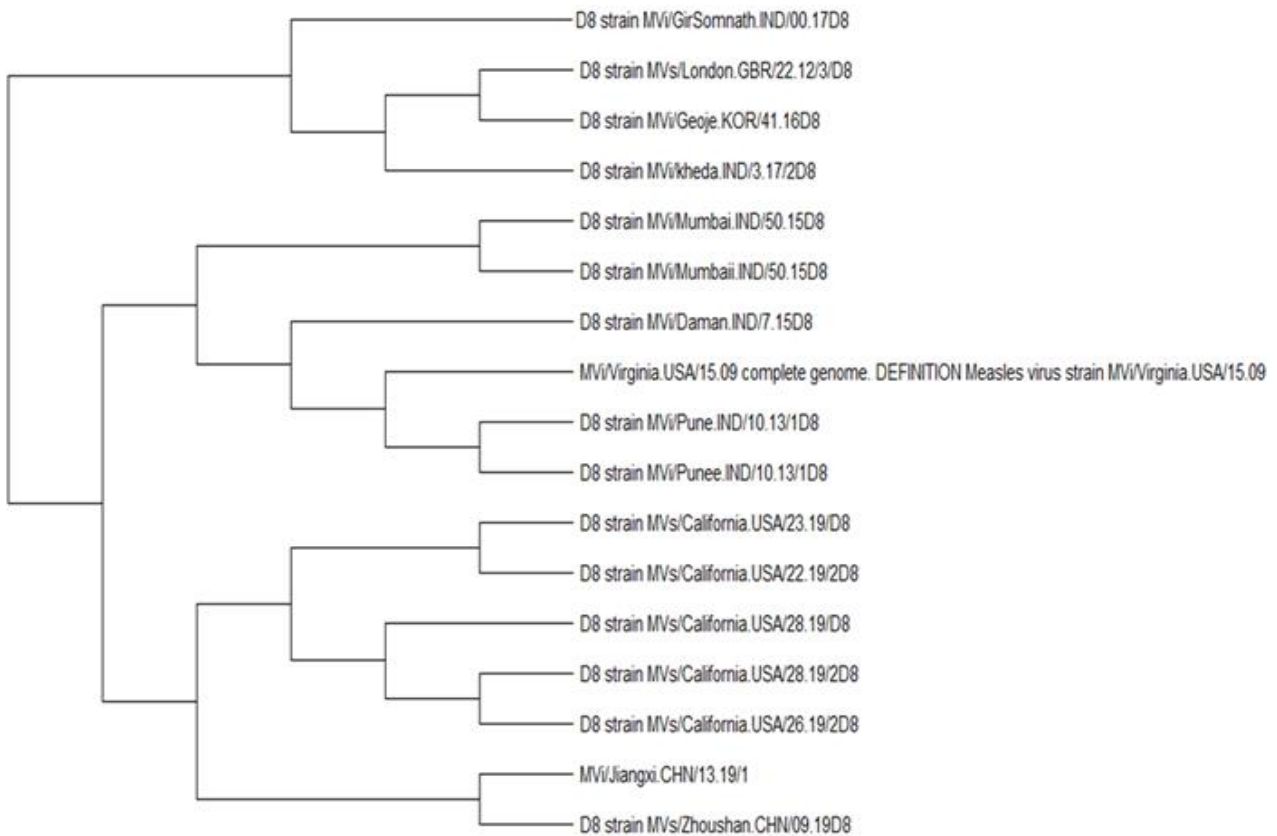
З малюнку 3 видно, що штами MVsD8CaliforniaUSA та MVsD8PadovaITA, в межах відгалуження MVsD8/CambridgeGBR, є корневими вузлами, які дають початок генетичному розгалуженню з великою кількістю послідовних генетичних змін і поступового східчастого утворення термінальних вузлів з корінням з США та Італії до великої різноманітності країн Європи [604, 605]. Проаналізувавши філогенетичні відносини та еволюційні відстані послідовностей в межах MVs/Cambridge.GBR D8 можна констатувати близько спорідненість і з штамами В3, що доводить належність всіх відгалужень вірусу до одного серотипу [577, 606, 607]. Бачимо, що ендемічний для України

MVs/Cambridge.GBR D8 характеризується філогенетичною різноманітністю і має коріння в багатьох країнах Європи.

За епідеміологічною довідкою ВООЗ щодо геномної послідовності 2345 випадків внесених в базу даних нуклеотидних послідовностей вірусів кору (MeaNS) в Італії, Сербії, Греції, Франції та Україні виявлено такі генотипи: D8 (n=1196), B3 (1144), H1 (28) та D4 [608]. Переважним варіантом генотипу D8 був Herborn.DEU/05.17/ (54% всіх варіантів D8), також були виявлені такі домінуючі штами генотипу B3: Dublin.IRL/8.16/ (37% усіх варіантів B3) та MVs/Saint Denis.FRA/36.17 (33%) [609, 610].

Ці данні та дані отримані нами говорять про високу мутагенність та отже, генетичну різноманітність вірусу кору.

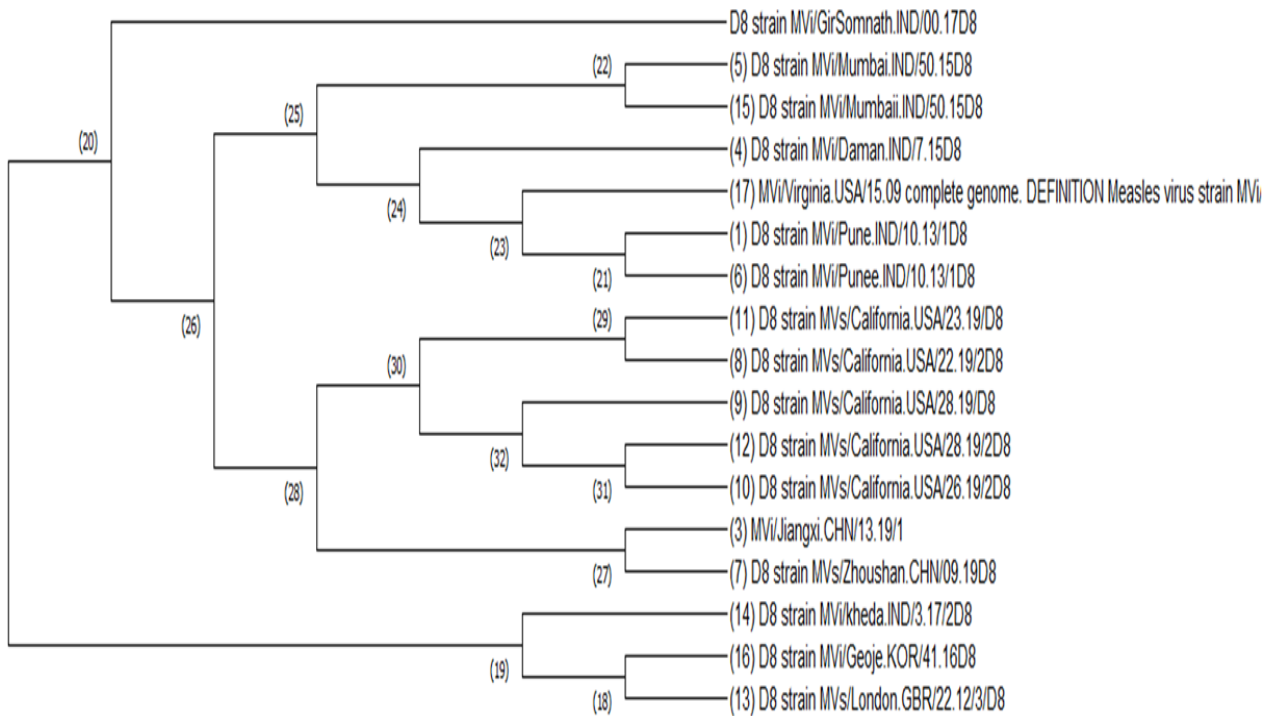
Нами було побудовано генеалогічне древо філогенетичної спорідненості штамів генотипу D8 вірусу кору (малюнок 4). Якщо розглядати штам MVsD8GirSomnath як кореневий вузол, який характеризується найбільшою частотою зустрічальності в Північно-східному регіоні України, бачимо що він є родоначальником генетичної гілки з двома розгалуженнями з внутрішніми та термінальними вузлами, одна з яких дає початок великій різноманітності послідовностей MVsD8 California, а інша переважно штамам першочергово виявленим в Індії [589, 611].



Малюнок 4. Філогенетичні зв'язки штамів генотипу D8 вірусу кору.

Примітка. Історія еволюції була виведена з використанням методу Neighbor-Joining [612]. Показано оптимальне дерево. Еволюційні відстані були розраховані з використанням методу виправлення Пуассона і виражені в одиницях числа амінокислотних замін на сайт. Цей аналіз включав 17 амінокислотних послідовностей. Усі неоднозначні позиції були видалені за кожної пари послідовностей (варіант попарного видалення). В остаточному наборі даних було лише 4989 позицій. Еволюційний аналіз проводився в MEGA X [602]

Якщо позначити вузли ідентифікаторами які утворюється шляхом конкатенації всіх ключів екземплярів споріднених груп та утворюють повний зчеплений ключ – ідентифікатор запису, отримаємо наступний вигляд древа (малюнок 5). Бачимо, що MVs D8GirSomnath є близькоспорідненим з MVs D8Kheda IND і утворює вузол 20, який і дає початок двом відгалуженням в вузлі 26, на 25 і 28, які в свою чергу дають початок великій генетичній різноманітності вузлів-нащадків з великою висотою вузла до крайових представників.



Малюнок 5 - Філогенетичні зв'язки штамів генотипу D8 вірусу кору з ідентифікаторними вузлами.

Примітка. Історія еволюції була виведена з використанням методу Neighbor-Joining [612]. Показано оптимальне дерево. Еволюційні відстані були розраховані з використанням методу виправлення Пуассона [613] і виражені в одиницях числа амінокислотних замін на сайт. Цей аналіз включав 17 амінокислотних послідовностей. Усі неоднозначні позиції були видалені за кожної пари послідовностей (варіант попарного видалення). В остаточному наборі даних було лише 4989 позицій. Еволюційний аналіз проводився в MEGA X [602].

Для наочності представлення даних ми побудували генеалогічне древо, керуючись метою виявлення найближче споріднених генетичних одиниць. Як бачимо, з малюнку 6 саме штами MVs D8GirSomnath та MVs D8Kheda IND є родоначальниками великої гілки, що розгалужується на два великі вузли нащадків. При повторному моніторингу на Північно-східному регіоні України з великою вірогідністю, можливо виявити нащадків MVs D8GirSomnath, який є на даний час ендемічним для цього регіону.



Малюнок 6. Філогенетичні зв'язки штамів генотипу D8 вірусу кору.

Примітка. Історія еволюції була виведена з використанням методу Neighbor-Joining [612]. Показано оптимальне дерево. Еволюційні відстані були розраховані з використанням методу виправлення Пуассона [613] і виражені в одиницях числа амінокислотних замін на сайт. Цей аналіз включав 17 амінокислотних послідовностей. Усі неоднозначні позиції були видалені за кожної пари послідовностей (варіант попарного видалення). В остаточному наборі даних було лише 4989 позицій. Еволюційний аналіз проводився в MEGA X [602].

Все вищевикладене, та дані отримані раніше і висвітлені в літературі, свідчать про високу мутагенність вірусу кору, як і всіх РНК вмістних вірусів. Також, виявлено характерну ендемічність окремих штамів вірусу кору на Північно-східному регіоні України, що має велике значення для вивчення шляхів передачі та удосконалення заходів епідеміологічного надзору над захворюваністю цією страшною хворобою. Це має актуальність та потребує подальшого докладного вивчення [614-615].

5.5 Патогенез і профілактика екозумовленої остеопенії у дітей

Проблема остеопенії при різних захворюваннях у дітей досить широко вивчається на сучасному етапі. Останнім часом проблеми, пов'язані із структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини в дітей, набули значної актуальності й усе частіше привертають на себе увагу як науковців, так і лікарів [617].

Аналіз наукових публікацій дає загальні уявлення про механізм розвитку остеопенічного синдрому на фоні різноманітної соматичної патології. Раніше вважалось, що остеопороз – це прерогатива людей похилого віку, переважно жінок, Однак зниження мінеральної щільності кісткової тканини приходить не тільки з віком, але ще в більшому ступені – при всіх станах, що приводять до зміни балансу гормонів гіпоталамо – гіпофізарної системи, щитовидної залози та наднирників [618].

Зростає кількість структурно – функціональних порушень кісткової тканини і при патології сполучної тканини у дітей. Одним з найчастіших проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини, які реєструються у 80% випадків, є різноманітні диспластикозалежні зміни кісткової тканини, які мають важкий перебіг і виражені косметичні дефекти, що зумовлює не тільки медичну, але й соціальну значущість, погіршуючи якість життя і психоемоційний стан хворих, серед яких переважають діти пре- і пубертатного віку [619].

Порушення метаболізму кісткової тканини і зниження МЩКТ спостерігалось і при захворюваннях дихальної системи у дітей. Зміни стану кісткової системи у дітей спостерігались і при ревматичних захворюваннях. Ревматичним хворобам у дітей властиві затримка лінійного росту й розвиток остеопорозу, вираженість яких залежить від віку дитини в дебюті захворювання, часу початку застосування глюкокортикостероїдної терапії та корелює з тяжкістю і тривалістю хвороби. У дітей, хворих на ревматоїдний артрит, рано розвивається системний остеопороз, який найбільш виражений і швидко прогресує у випадках тяжкого перебігу захворювання із залученням в

аутоімунне запалення внутрішніх органів. При ювенільних артритах в структурі патології опорно – рухового апарату відмічається ріст питомої ваги сколіозу, раннього остеохондрозу, частоти переломів кісток, що викликані неадекватно малою травмою [620].

В останні роки велике значення надають негативному впливу екологічно забрудненого довкілля (зокрема, ксенобіотиків) на організм дитини [621].

На думку академіка Ю.Г.Антипкіна, за ступенем чутливості до дії негативного впливу ксенобіотиків, перше місце займає щитовидна залоза дитини, далі – печінка, легені, нирки і кісткова система дитини [622]. Багаточисленні дані літератури поєднують екозалежні ендокринопатії та остеопатії як в Західному регіоні України, так і за її межами [623].

Не дивлячись на успіхи сучасної медицини по зниженню рівня захворюваності дітей та дорослих, він все ще залишається достатньо високим. Як відомо, для організму людини притаманна висока чутливість до дії несприятливих (економічних, соціальних, екологічних тощо) факторів навколишнього середовища, що можна пояснити незрілістю компенсаторних та захисних механізмів. При дії таких факторів часто виникають виражені метаболічні порушення, в тому числі і в кістковій тканині. На сьогоднішній день показник поширеності захворювань кістково-м'язової системи у населення України займає третє місце після захворювань органів дихання та шлунково-кишкового тракту. За останні п'ять років у всіх регіонах нашої країни, а особливо у промислових, кількість захворювань та патологічних змін кісткової системи у дітей збільшилась у 8-10 разів, а патологія кісток зустрічається у 3-4 рази частіше [624].

В структурі патології опорно-рухового апарата у дітей та дорослих домінують малі ортопедичні аномалії (порушення осанки, плоскостопість), а також відмічається ріст питомої ваги сколіозу, раннього остеохондрозу, частих переломів кісток, викликаних неадекватно малою травмою із збільшенням терміну загоєння в 2,5 рази. Різноманітність патогенетичних механізмів

формування та особливостей клінічного протікання метаболічних порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей та дорослих спричинює пошук нових алгоритмів їх діагностики та профілактики [625].

За останні десятиріччя проблема остеопорозу у дітей набула значної актуальності і постійно привертає до себе увагу науковців та лікарів. Це зумовлено різними причинами, серед яких погіршення екологічної ситуації в Україні, в т.ч. і внаслідок аварії на Чорнобильській атомній станції. Показано, що патологія кісткової тканини у дітей, які постійно проживають на радіаційно контрольованій території, виявляється вдвічі частіше, ніж у дітей з умовно чистих регіонів України. Значно частіше у них також зустрічаються диспропорційність будови скелета та диспластичні зміни кісток, що його утворюють. Англійськими дослідниками виявлено накопичення радіонуклідів у плаценті вагітних, кістках скелета та зародках зубів у плода та у новонароджених під впливом малих доз іонізуючого випромінювання. В українській популяції дітей після аварії на ЧАЕС, що постійно перебувають на забруднених радіонуклідами територіях, виявлено накопичення радіонуклідів у фетальних зубах, запізніле та раннє прорізування зубів, а також схильність до раннього карієсу [626].

У дітей раннього віку також може проявитись порушення МЩКТ та прояви рахіту, якщо вони народжувались від матерів з остеопенічним синдромом. На стан ремоделювання кісткової тканини у дітей може також впливати і підвищений вміст фтору у питній воді [627].

Для кращого вивчення остеопенічних порушень вченими створювався експериментальний остеопороз. Експериментальне моделювання дозволяє вивчити патогенез даного процесу, клітинні та системні зміни в організмі на молекулярному рівні та оцінити терапевтичні можливості застосування тих чи інших препаратів при даній патології. Порушення обміну Са вивчалось і на тваринах (лабораторних щурах) [628] для кращого розуміння патогенезу цього стану та для подальшої діагностики, лікування та профілактики остеопенічного синдрому [629].

Ефективність детоксикації ксенобіотиків в організмі залежить від функціональної повноцінності ферментних систем, що кодуються відповідними генами. Зниження активності цих ферментів зумовлене наявністю в генотипі певних алелей, що робить їх носіїв більш чутливими до несприятливого впливу довкілля. А молекулярно – генетична детекція цих алелей допоможе вірно оцінити негативний вплив ксенобіотиків на дитячий організм [630].

Як при остеопенії, так і при остеопорозі найбільше значення приділяють кальцію. Він в організмі людини виконує не тільки опорно – структурну (в кістковій тканині, дентині зубів, міжклітинному біоколоїді), але й інші надзвичайно важливі функції – скорочуючу (контроль збудження, скорочення та розслаблення м'язів); регуляторно – сигнальну (вторинний міжклітинний месенджер в гормональній регуляції ферментних систем в клітинах – мішенях, звільнення нейромедіаторів); гемокоагуляційну (кофактор компонентів згортаючої системи крові). У фізіологічних умовах потреба організму в кальції задовольняється за рахунок надходження його з їжею. Найважливішим джерелом Са для людини, особливо в дитячому та підлітковому віці, є молоко (в 1 л – 1,2 г елементарного Са. [631].

В останні роки в регуляції біологічних процесів в організмі, велика увага приділяється ролі вітаміну Д3 та катіону Са. Доведено, що завдяки участі в ряді важливих біохімічних функцій саме кальцію належить значна роль у здійсненні процесів життєдіяльності. Іонізований кальцій бере участь у регуляції транспорту речовин у мембрани, нервового збудження, м'язового скорочення. Він має зв'язок з секрецією та вивільненням нейромедіаторів. За участю іонів Са відбувається активація ферментів системи згортання крові, глікогенолізу, глюконеогенезу та ін. Зменшення вмісту Са асоціюється з погіршенням міжклітинної адгезії. Нарешті, молекула кальцію є інформаційною молекулою для багатьох процесів, виконуючи роль біологічного сигналізатора [632]. Особливість гомеостазу кальцію є те, що на певному рівні (побудова кісткової тканини, деякі регуляторні процеси) він виступає як мікроелемент. В інших випадках (регуляція мембранного збудження, зв'язок збудження з секрецією) іон

Са поводить себе як мікроелемент. Відомо, що рівень кальцію у сироватці крові стабільний в усі фізіологічні періоди життя людини, що робить його однією з найбільш досконалих констант організму. Але цей факт не означає, що потреба в цьому елементі також стабільна. Особливо це помітно в так звані критичні періоди розвитку, які відносяться до дитячого та похилого віку, коли спостерігається найбільший дисонанс між потребою та вживанням. Кальцієвий гомеостаз регулюється за рахунок впливу на процеси всмоктування кальцію у кишечнику, його резорбції у нирках та мобілізації з кісткової тканини, а також кальцій регулюючими гормонами (паратгормон, кальцитонін), рівнем фосфору та інших гормонів через їх вплив на обмін вітаміну Д3 [632].

Основна фізіологічна функція вітаміна Д заключається в регуляції транспорту іонів Са в організмі, що дало підставу називати його кальціферолом (“несучий кальцій”). Це здійснюється за рахунок регуляції всмоктування іонів Са в кишківнику, посилення реабсорбції кальцію в ниркових каналцях, стимуляції процесів мінералізації кісткової тканини. Не дивлячись на те, що екстремально низька щільність при екопатології кісткової тканини в педіатричній практиці зустрічається крайне рідко, все - таки це може спостерігатись у дітей із хронічними захворюваннями. Пік формування кістки приходить на підлітковий період, тож педіатри та інші спеціалісти повинні розуміти всю складність цього процесу. Поступлення вітаміна Д із їжею повинно бути оптимізовано, необхідно своєчасно проводити медикаментозну корекцію у випадку зниження кісткової щільності. Оцінка кісткової щільності є доволі складною маніпуляцією, яка повинна враховувати високий ризик переломів у дітей [633].

Активна профілактика остеопороза являється ключовою задачею у вирішенні даної проблеми [634].

На даний час існують ефективні програми профілактики та лікування остеопороза, які включають в себе поєднання нефармакологічних методів із сучасними протиостеопоротичними препаратами. Кальцій і вітамін Д виконують різні функції у фізіологічних процесах в кістковій тканині. Однак в багатьох

клінічних дослідженнях вивчали різноманітні комбінації цих двох лікарських засобів, тому окремі ефекти кожного з них не зовсім зрозумілі. Монопрепарати Са здійснюють незначну терапевтичну дію на МЦКТ і можуть незначно знижувати частоту переломів кісток. Низька ступінь забезпечення організму вітаміном Д асоціювалась із зниженням МЦКТ, високою швидкістю відновлення кісткової тканини і підвищеним ризиком падінь і переломів стегна [635].

У дітей, як правило, застосовуються препарати Са як і для лікування, так і для профілактики остеопенічних порушень при екопатології. Поповнення дефіцита кальція у дітей рекомендується здійснювати сбалансованим у всіх відношеннях харчуванням (за кальцієм та іншими мінералами, білком, вітамінами, мікроелементами), а також за рахунок призначення препаратів, що містять кальцій. Для профілактики і корекції дефіцита кальція рекомендуються різноманітні препарати, що містять солі кальція [636].

Серед різноманіття препаратів кальція для профілактики і лікування остеопенічних порушень, на найбільшу увагу заслуговують комбіновані препарати, що містять не менше 400 мг кальція і 200 – 400 МО вітаміна Д (комплівіт кальцій Д3, кальцій – Д3 нікомед). Препарати, що безпосередньо містять кальцій (донори кальція), поділяються на неорганічні та органічні за характером солей, що у них входять. Широко використовується карбонат (400 мг чистого Са в 1000 мг солі). Найменше кальція містить глюконат Са. Ефективність комбінації карбоната Са і вітаміна Д3 (кальцій - Д3 нікомед) підтверджена декількома зарубіжними контрольованими дослідженнями у пацієнтів із високим рівнем недостатності вітаміна Д для попередження його дефіциту та пов'язаного із ним підвищеного кісткового обміну [637].

Таким чином, в результаті правильної профілактики остеопенічних змін поповниться недостача кальцію в період росту організму, особливо з 9 - и до 15 - и років, для попередження зниження піка кісткової маси, яке може стати причиною підвищеного ризику розвитку переломів [638].

Профілактику остеопороза при екопатології у дітей можна умовно розділити на первинну і вторинну. Не дивлячись на те, що для остеопенічних змін описано багато факторів ризику, основну увагу слід приділяти середовищним факторам, що впливають на досягнення максимального піку кісткової маси, таким як харчування (адекватне поступлення в організм кальція і вітаміна Д), фізична активність та інсоляція. При початковому зниженні кісткової маси (тобто остеопенії), профілактичні міри повинні бути скеровані на збереження та покращення осанки та розширення рухової активності дитини, так як м'язева сила і рухова активність дитини являються важливою компонентою здорового стану скелета. Зниження м'язевої сили через відсутність фізичної активності та сидячого способу життя може призвести до зміни осанки та погіршення м'язевого тонуса [639].

Оскільки остеопенічний синдром у дітей розглядається як прояв екологічно зумовленого захворювання, то і принципи його профілактики повинні бути скеровані на попередження всіх змін у дитячому організмі під дією антропогенних чинників [640].

Принципами такої профілактики повинні бути наукова основа та комплексний підхід до всіх проблем дитячого організму, зумовлених дією ксенобіотиків. Причому профілактика негативного впливу екологічно забрудненого довкілля повинна поширюватись на дитячий організм, організм плода і організм вагітної жінки – майбутньої матері. Крім профілактики екозалежних змін кісткової системи дитини, потрібно попереджувати і екозумовлені зміни дихальної і серцево – судинної систем, сечовидільної системи і шлунково – кишкового тракту, а також ендокринної системи [641].

Безумовно, завданнями профілактики екозумовлених захворювань є і покращення екологічної ситуації в нашій країні. На вирішення проблем екозумовлених захворювань можна сподіватися тільки за умови, коли охорона здоров'я стане предметом всебічно обґрунтованої політики у всіх галузях діяльності людини. Для України питання екологічної безпеки набувають

пріоритетного значення, оскільки саме екологія і визначатиме у найближчому майбутньому норми і стиль життя суспільства [642].

5.6 Гігієнічна оцінка процесів формування та розвитку психофізіологічних функцій студентів медичних закладів вищої освіти як детермінанта розроблення здоров'язберігаючих технологій

Найважливішою передумовою для забезпечення успішного перебігу процесів професійно-орієнтованої навчальної підготовки у сучасних закладах вищої освіти (ЗВО), в тому числі у медичних ЗВО є високий рівень психофізіологічної готовності до адекватного здійснення навчальної діяльності, ефективного та глибокого засвоєння значущих з професійної точки зору дій і прийомів, а також алгоритмів виконання стереотипних операцій, становлення робочого динамічного стереотипу та використання здоров'язберігаючих технологій [643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650]. Саме тому важливе місце в структурі досліджень, які проводились, займали питання щодо здійснення цілком адекватної відповідно до сучасних вимог психогігієнічної оцінки процесів формування психофізіологічних функцій (ПФФ) та показників розумової працездатності студентів, які перебувають в умовах сучасних медичних ЗВО.

Дослідження із використанням сучасних психофізіологічних методик проводились на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, де під наглядом перебували 467 студентів 1, 3 і 6 курсів, в тому числі 230 юнаків і 237 дівчат.

Отже, дані щодо проведення поглибленої психогігієнічної оцінки особливостей розвитку показників функціонального стану вищої нервової діяльності і, передусім, швидкісних характеристик простої зорово-моторної реакції (ПЗМР), показники якої дозволяють провести адекватне визначення рівня сформованості критеріальних характеристик зорово-рухової координації, які перебувають в основі адекватної реалізації різноманітних як соціально-, так і професійно-значущих сенсомоторних актів і, таким чином, типових рухових прийомів, вельми потрібних для здійснення успішної теоретичної і практичної діяльності, засвідчували, що серед юнаків і дівчат, які навчались на 1 курсі, величини латентного періоду (ЛП) ПЗМР становили відповідно $164,63 \pm 2,11$ мс та $166,81 \pm 2,57$ мс, серед юнаків і дівчат, які навчались на 3 курсі, – відповідно $147,76 \pm 3,08$ мс ($p(t)_{1-3} < 0,001$) та $159,14 \pm 3,95$ мс

($p(t)_{1-3} > 0,05$), серед юнаків і дівчат, які навчались на 6 курсі, – відповідно $157,30 \pm 3,67$ мс ($p(t)_{3-6} < 0,001$; $p(t)_{1-6} > 0,05$) та $150,65 \pm 3,83$ ($p(t)_{3-6} > 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники характеристик вищої нервової діяльності студентів у динаміці навчання в медичному закладі вищої освіти

Показники	Час досліджень	Групи студентів				$p(t)_{\text{ю-д}}$
		Юнаки		Дівчата		
		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	
Латентний період простої зорово-моторної реакції, мс	1 курс	50	$164,63 \pm 2,11$	56	$166,81 \pm 2,57$	$> 0,05$
	3 курс	50	$147,76 \pm 3,08$	51	$159,14 \pm 3,95$	$< 0,001$
	6 курс	50	$163,71 \pm 3,01$	50	$160,59 \pm 2,94$	$> 0,05$
	$p(t)_{1-3}$	$< 0,001$		$> 0,05$		
	$p(t)_{3-6}$	$< 0,001$		$> 0,05$		
	$p(t)_{1-6}$	$> 0,05$		$> 0,05$		
Латентний період диференційованої зорово-моторної реакції, мс	1 курс	50	$171,22 \pm 3,84$	56	$171,56 \pm 2,44$	$> 0,05$
	3 курс	50	$179,42 \pm 4,61$	51	$193,10 \pm 5,04$	$< 0,05$
	6 курс	50	$179,85 \pm 4,31$	50	$187,96 \pm 3,80$	$> 0,05$
	$p(t)_{1-3}$	$> 0,05$		$< 0,001$		
	$p(t)_{3-6}$	$> 0,05$		$> 0,05$		
	$p(t)_{1-6}$	$> 0,05$		$< 0,001$		
Рухливість нервових процесів, зриви диференціювання	1 курс	50	$1,40 \pm 0,16$	56	$1,21 \pm 0,14$	$> 0,05$
	3 курс	50	$1,50 \pm 0,14$	51	$1,25 \pm 0,13$	$> 0,05$
	6 курс	50	$1,28 \pm 0,15$	50	$1,24 \pm 0,11$	$> 0,05$
	$p(t)_{1-3}$	$> 0,05$		$> 0,05$		
	$p(t)_{3-6}$	$> 0,05$		$> 0,05$		
	$p(t)_{1-6}$	$> 0,05$		$> 0,05$		
Врівноваженість нервових процесів, помилка у мс	1 курс	50	$25,42 \pm 1,47$	56	$21,16 \pm 0,79$	$< 0,05$
	3 курс	50	$20,66 \pm 1,13$	51	$22,15 \pm 1,73$	$> 0,05$
	6 курс	50	$26,78 \pm 1,59$	50	$24,38 \pm 1,85$	$> 0,05$
	$p(t)_{1-3}$	$< 0,05$		$> 0,05$		
	$p(t)_{3-6}$	$< 0,01$		$> 0,05$		
	$p(t)_{1-6}$	$> 0,05$		$> 0,05$		

Найменші відповідно до рівня вираження та найкращі, виходячи із адаптаційно-значущих позицій, значення ЛП ПЗМР реєструвались серед студентів-третьокурсників і студенток-третьокурсниць, найбільші і, отже, найгірші величини ЛП ПЗМР – серед студентів-першокурсників і студенток-першокурсниць. Однак

статистично-значущі розбіжності спостерігались лише у разі порівняння юнаків студентів 1 і 3 курсів ($p(t)_{1-3} < 0,001$) та юнаків студентів 3 і 6 курсів ($p(t)_{3-6} < 0,001$). Статевобумовлені відмінності досліджуваних показників в ході досліджень, що проводились, реєструвались лише між показниками юнаків і дівчат студентів 3 курсу ($p(t)_{ю-д} < 0,001$), причому більш адекватний рівень розвитку досліджуваних показників, передусім, виходячи із нагальної необхідності забезпечення успішної навчальної діяльності студентської молоді, був властивий для юнаків-першокурсників, юнаків-третьокурсників, дівчат-третьокурсниць і дівчат-випускниць.

У певних рисах подібний до попереднього, у певних рисах – дещо інший характер змін у динаміці перебування в медичних ЗВО, мали показники, що відзначали особливості розвитку критеріальних характеристик швидкості диференційованої зорово-моторної реакції (ДЗМР), яка відображує ступінь ефективності здійснення координованих рухових актів під час виконання стереотипних робочих прийомів, котрі пов'язані з розпізнаванням різних за своїм змістом (позитивно- і негативно-значущих та індіферентних) сигналів, що надходять до людини під час реалізації рухових дій. Так, значення ЛП ДЗМР серед юнаків і дівчат, які навчалися на 1 курсі, складали $171,22 \pm 3,84$ мс та $171,56 \pm 2,44$ мс, серед юнаків і дівчат, які навчалися на 3 курсі, – відповідно $179,42 \pm 4,61$ мс ($p(t)_{1-3} > 0,05$) та $193,10 \pm 5,04$ мс ($p(t)_{1-3} < 0,001$), серед юнаків і дівчат, які навчалися на 6 курсі, – відповідно $179,85 \pm 4,31$ мс ($p(t)_{3-6} > 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$) та $187,96 \pm 3,80$ мс ($p(t)_{3-6} > 0,05$; $p(t)_{1-6} < 0,001$).

Найменші значення ЛП ДЗМР, на відміну від попереднього випадку, як серед дівчат, так і серед юнаків реєструвались у студентів-першокурсників і студенток-першокурсниць, найбільші – у студентів-випускників і студенток-випускниць. Статистично-значущі відмінності значень показників, що визначались, спостерігались лише в ході зіставлення величин ДЗМР, властивих для дівчат студенток 1 і 3 курсів ($p(t)_{1-3} < 0,001$) та 1 і 6 курсів ($p(t)_{1-6} < 0,001$). Натомість статевобумовлені відмінності досліджуваних показників, як і в попередньому випадку реєструвались лише між показниками зорово-моторної реакції в умовах вибору

серед юнаків і дівчат студентів 3 курсу ($p(t)_{ю-д} < 0,05$), хоч і протягом усього часу перебування студентів у МВНЗ, більш оптимальними, виходячи із позицій формування більш високої психофізіологічної готовності до виконання звичної, передусім навчальної, студентської діяльності, слід було визначити показники швидкості ДЗМР у юнаків.

Дані, одержані в ході здійснення психогігієнічної оцінки показників, які характеризують особливості рухливості нервових процесів, і, отже, відзначають закономірності співвідношення процесів збудження і гальмування у структурі вищої нервової діяльності та надають інформацію про процеси формування робочого динамічного стереотипу, який є основою для успішного засвоєння типових рухових дій при виконанні будь-якої діяльності, визначали, що серед юнаків і дівчат, які навчались на 1 курсі, кількість зривів диференційованих реакцій становила $1,40 \pm 0,16$ та $1,21 \pm 0,14$, серед юнаків і дівчат, які навчались на 3 курсі, – відповідно $1,50 \pm 0,14$ ($p(t)_{1-3} > 0,05$) та $1,25 \pm 0,13$ ($p(t)_{1-3} > 0,05$), серед юнаків і дівчат, які навчались на 6 курсі, – відповідно $1,28 \pm 0,15$ ($p(t)_{3-6} > 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$) та $1,24 \pm 0,11$ ($p(t)_{3-6} > 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$).

Найменша кількість зривів диференціювання і, отже, найбільш оптимальні показники рухливості нервових процесів, спостерігались у студентів-випускників і студенток-першокурсниць, найменш оптимальні – у студентів-третьокурсників і студенток-третьокурсниць. Натомість жодних суттєвих як міжгрупових ($p(t)_{1-3} > 0,05$; $p(t)_{3-6} > 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$), так і статево-обумовлених ($p(t)_{д-ю} > 0,05$) відмінностей між величинами досліджуваних показників студентів протягом часу перебування у медичних ЗВО не реєструвалось. Проте не можна було не відзначити той факт, що впродовж часу перебування студентів у ЗВО більш оптимальними слід було визначити показники рухливості нервових процесів, які були, насамперед, характерні для дівчат.

Зрештою, аналізуючи особливості динамічних змін впродовж періоду навчання у медичних ЗВО провідних характеристик врівноваженості нервових процесів, що відображують провідні закономірності взаємозв'язку і взаємозалежності основних нервових процесів, які є передумовою до адекватного виконання стереотипних дій у нав'язаному ритмі під час виконання навчальної і

позанавчальної діяльності, властивої для щоденної студентської праці, слід було відзначити, що величини помилки під час визначення реакції на об'єкт, що рухається, серед юнаків і дівчат, які навчались на 1 курсі, становили $25,42 \pm 1,47$ мс та $21,16 \pm 0,79$ мс, серед юнаків і дівчат, які навчались на 3 курсі, – відповідно $20,66 \pm 1,13$ мс ($p(t)_{1-3} < 0,05$) та $22,15 \pm 1,73$ мс ($p(t)_{1-3} > 0,05$), серед юнаків і дівчат, які навчались на 6 курсі, – відповідно $26,78 \pm 1,59$ мс ($p(t)_{3-6} < 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$) та $24,38 \pm 1,85$ мс ($p(t)_{3-6} > 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$).

Найменші і, отже, найкращі, виходячи із адаптаційно-значущих позицій, значення показників врівноваженості нервових процесів реєструвались у студентів-третьокурсників і студенток-першокурсниць, найбільші, і, отже, найгірші – у студентів-випускників і студенток-випускниць. Статистично-значущі розбіжності спостерігались у разі порівняння юнаків студентів 1 і 3 курсів ($p(t)_{1-3} < 0,05$) та 3 і 6 курсів ($p(t)_{3-6} < 0,01$). Статевобумовлені відмінності досліджуваних показників реєструвались лише між показниками юнаків і дівчат студентів 1 курсу ($p(t)_{ю-д} < 0,05$), натомість, слід було звернути увагу на те, що більш адекватний рівень розвитку досліджуваних показників, виходячи із необхідності забезпечення успішної навчальної діяльності студентської молоді, був властивий для дівчат-першокурсниць, юнаків-третьокурсників та дівчат-випускниць.

В ході аналізу критеріальних показників функціонального стану зорової сенсорної системи і, зокрема характеристик критичної частоти злиття світлових миготінь (КЧСМ), які визначають її функціональні можливості та закономірності зорового сприйняття найбільш типових для студентської діяльності візуальних подразнень, необхідно було звернути увагу на те, що серед юнаків і дівчат, які навчались на 1 курсі, їх значення становили відповідно $42,06 \pm 1,10$ Гц та $36,95 \pm 0,68$ Гц, серед юнаків і дівчат, які навчались на 3 курсі, – відповідно $40,80 \pm 0,72$ Гц ($p(t)_{1-3} < 0,05$) та $40,16 \pm 0,68$ Гц ($p(t)_{1-3} < 0,001$), серед юнаків і дівчат, які навчались на 6 курсі, – відповідно $43,07 \pm 0,75$ Гц ($p(t)_{3-6} < 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$) та $42,89 \pm 0,63$ Гц ($p(t)_{3-6} < 0,01$; $p(t)_{1-6} < 0,001$) (табл. 3).

Таблиця 3

Показники функціонального стану зорової сенсорної системи студентів у динаміці навчання в медичному закладі вищої освіти

Показники	Час досліджень	Групи студентів				$p(t)_{\text{ю-д}}$
		Юнаки		Дівчата		
		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	
Критична частота злиття світлових миготінь, Гц	1 курс	50	42,06±1,10	56	36,95±0,68	<0,001
	3 курс	50	40,80±0,72	51	40,16±0,68	>0,05
	6 курс	50	43,07±0,75	50	42,89±0,63	>0,05
	$p(t)_{1-3}$	>0,05		<0,001		
	$p(t)_{3-6}$	<0,05		<0,01		
	$p(t)_{1-6}$	>0,05		<0,001		

Найкращі, виходячи із адаптаційно-значущих позицій, значення КЧСМ реєструвались серед студентів-випускників і студенток-випускниць, найгірші величини КЧСМ – серед студентів-третьокурсників і студенток-першокурсниць. Статевобумовлені відмінності досліджуваних показників спостерігались лише між величинами психічної стійкості, які були властиві для юнаків і дівчат, які навчались на 1 курсі ($p(t)_{\text{ю-д}} < 0,001$).

В ході визначення функціональних характеристик сомато-сенсорного аналізатора організму студентів і, передусім, характеристик координації рухів, що визначають ступінь успішності формування рухових навичок, які знаходяться в основі здійснення типових рухових актів та є передумовою становлення адекватного робочого динамічного стереотипу майбутніх фахівців встановлено наступне (табл. 4).

Таблиця 4

Показники функціонального стану соматосенсорного аналізатора студентів
у динаміці навчання в медичному закладі вищої освіти

Показники	Час досліджень	Групи студентів				p(t) _{ю-д}
		Юнаки		Дівчата		
		n	M±m	n	M±m	
Число дотиків під час проведення тремоетрії	1 курс	50	7,29±0,57	56	12,68±0,66	<0,001
	3 курс	50	8,89±0,49	51	6,23±0,59	<0,001
	6 курс	50	9,47±0,80	50	7,60±0,45	<0,05
	p(t) ₁₋₃	<0,05		<0,001		
	p(t) ₃₋₆	<0,05		>0,05		
	p(t) ₁₋₆	<0,05		<0,001		
Час виконання тестового завдання, с	1 курс	50	36,16±1,46	56	35,54±1,20	>0,05
	3 курс	50	38,88±1,48	51	45,16±1,70	<0,01
	6 курс	50	36,17±1,63	50	30,02±1,23	<0,01
	p(t) ₁₋₃	>0,05		<0,001		
	p(t) ₃₋₆	>0,05		<0,001		
	p(t) ₁₋₆	>0,05		<0,001		
Інтегральний показник координації рухів, ум. од	1 курс	50	0,26±0,03	56	0,37±0,02	<0,01
	3 курс	50	0,25±0,02	51	0,17±0,02	<0,05
	6 курс	50	0,30±0,04	50	0,27±0,02	>0,05
	p(t) ₁₋₃	>0,05		<0,001		
	p(t) ₃₋₆	>0,05		<0,01		
	p(t) ₁₋₆	>0,05		<0,001		

Так, в ході визначення числа дотиків щупом до стінок лабіринту під час проведення тремоетрії слід було підкреслити, що серед юнаків і дівчат, які навчались на 1 курсі, їх загальна кількість становила відповідно 7,29±0,57 та 12,68±0,66, серед юнаків і дівчат, які навчались на 3 курсі, – відповідно 8,89±0,49 (p(t)₁₋₃<0,05) та 6,23±0,59 (p(t)₁₋₃<0,001), серед юнаків і дівчат, які навчались на 6 курсі, – відповідно 9,47±0,80 (p(t)₃₋₆<0,05; p(t)₁₋₆<0,05) та 7,60±0,45 (p(t)₃₋₆>0,05; p(t)₁₋₆<0,001).

Потрібно відзначити, що найменші, і, отже найкращі, виходячи із позицій адаптаційно-орієнтованого підходу, величини кількості дотиків спостерігались серед юнаків-першокурсників та дівчат-третьокурсниць, найбільші і, отже, найгірші – як серед юнаків-випускників та дівчат-першокурсниць, причому міжгрупові

розбіжності реєструвались, як серед юнаків 1 і 3 курсів ($p(t)_{3-6} < 0,05$) та 1 і 6 курсів ($p(t)_{3-6} < 0,05$), так і серед дівчат 1 і 3 курсів ($p(t)_{3-6} < 0,001$) та 1 і 6 курсів ($p(t)_{3-6} < 0,001$). Статевобумовлені відмінності в ході досліджень, що проводились, спостерігались у разі зіставлення даних, властивих для студентів і студенток і 1 ($p(t)_{ю-д} < 0,001$), і 3 ($p(t)_{ю-д} < 0,001$), і 6 ($p(t)_{ю-д} < 0,05$) курсів.

Водночас показники щодо швидкості виконання тестового завдання під час проведення координаційної проби відзначались надзвичайно стабільним характером ($p(t)_{1-3} > 0,05$; $p(t)_{3-6} > 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$) серед юнаків – їх значення коливались в межах від $36,16 \pm 1,46$ с у студентів 1 курсу до $38,88 \pm 1,48$ с у студентів 3 курсу, а також наявністю виражених коливань їх критеріальних значень ($p(t)_{1-3} < 0,001$; $p(t)_{3-6} < 0,001$; $p(t)_{1-6} < 0,001$) серед дівчат – їх величини коливались в межах від $30,02 \pm 1,23$ с у студентів 6 курсу до $45,16 \pm 1,70$ с у студентів 6 курсу.

Тенденції щодо змін даних, які були отримані під час психогігієнічної оцінки величин інтегрального показника координації рухів (ППКР), що являє собою відношення кількості дотиків до стінок лабіринту до часу виконання тестового завдання, були цілком подібні серед досліджуваних студентів і студенток – його значення у дівчат і юнаків, які навчались на 1 курсі, складали $0,26 \pm 0,03$ ум. од. та $0,37 \pm 0,02$ ум. од., у дівчат і юнаків, які навчались на 3 курсі, – відповідно $0,25 \pm 0,02$ ум. од. ($p(t)_{1-3} > 0,05$) та $0,17 \pm 0,02$ ум. од. ($p(t)_{1-3} < 0,001$), у дівчат і юнаків, які навчались на 6 курсі, – відповідно $0,30 \pm 0,04$ ум. од. ($p(t)_{3-6} > 0,05$; $p(t)_{1-6} > 0,05$) та $0,27 \pm 0,02$ ум. од. ($p(t)_{3-6} < 0,01$; $p(t)_{1-6} < 0,001$).

Найбільш оптимальні величини ППКР були властиві для юнаків-третьокурсників і дівчат-третьокурсниць, найменш оптимальні – для юнаків-випускників і дівчат-першокурсниць. Міжгрупові розбіжності реєструвались у разі порівняння величин ППКР, властивих для дівчат досліджуваних груп ($p(t)_{1-3} < 0,001$; $p(t)_{3-6} < 0,01$; $p(t)_{1-6} < 0,001$). Водночас статевобумовлені відмінності спостерігались лише серед першокурсників ($p(t)_{ю-д} < 0,01$) та третьокурсників ($p(t)_{ю-д} < 0,05$).

Таким чином, результати, одержані під час вивчення провідних ПФФ студентів медичних ЗВО, визначають достатньо мозаїчний характер змін їх критеріальних характеристик впродовж періоду навчання. Слід було відзначити, що

найбільш високий сукупний рівень розвитку показників функціональних можливостей вищої нервової діяльності був серед студентів-третьокурсників (найкращі показники щодо швидкості ПЗМР і врівноваженості нервових процесів) та студенток-першокурсниць (найкращі показники щодо швидкості ДЗМР, рухливості і врівноваженості нервових процесів), найбільш низький – серед студентів-випускників (найгірші показники щодо рухливості і врівноваженості нервових процесів) та студенток-третьокурсниць (найгірші показники щодо швидкості ДЗМР і рухливості нервових процесів).

Найкращі, виходячи із адаптаційно-значущих позицій, значення КЧСМ реєструвались серед студентів-випускників і студенток-випускниць, найгірші величини КЧСМ – серед студентів-третьокурсників і студенток-першокурсниць.

В ході визначення особливостей процесів формування координаційних здібностей студентів слід відзначити, що найкращі показники щодо кількості дотиків під час проведення тремометрії були властиві для студентів, які навчались на 1 курсі, і студенток, які навчались на 3 курсі, найгірші – для студентів, які навчались на 6 курсі, і студенток, які навчались на 1 курсі, найкращі показники ППКР – для студентів і студенток, які навчались на 3 курсі, найгірші – відповідно для студентів, які навчались на 6 курсі, і студенток, які навчались на 1 курсі.

Відсутність у природних умовах здійснення звичної навчальної і позанавчальної діяльності чітко виражених тенденцій відносно поступового та неухильного розвитку показників ПФФ, які перебувають в основі формування робочого динамічного стереотипу, необхідного для успішного засвоєння теоретичних знань та практичних умінь студентською молоддю під час навчання у медичних ЗВО, зумовлює необхідність наукового обґрунтування заходів психофізіологічного впливу на організму та має стати ще однією із детермінант розроблення здоров'язберігаючих технологій.

SECTION 6. TECHNOLOGIES OF MEDICAL DIAGNOSTICS AND TREATMENT

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1.6.1

6.1 Cardiovascular aspects, endothelial dysfunction and prospects of ECG digitalization in the COVID-19 era

The rapid spread of COVID-19 in Ukraine and around the world requires in-depth study of major pathogenetic processes and the creation of new ways to diagnose cardiovascular disease in order to improve treatment tactics. In 2020, 10 leading causes of death in the world were identified: heart disease, cancer, unintentional injuries, chronic respiratory diseases, stroke, Alzheimer's disease, diabetes, influenza and pneumonia, kidney disease and suicide [651]. In Ukraine, the distribution is formed as follows: 65% of deaths are diseases of the circulatory system, 14% - tumors, no more than 5% - from external causes (accidents, fires, poisoning and murder) [652]. In the European Union, the number of deaths from COVID-19 on 19.01.2021 exceeded 400,000, in the US on 21.01.2021 - 415,894 people died (it is important that in the US COVID-19 became the 3rd leading cause of death in the group 45-84 years and 2 - in the group of 85 years and older), in Ukraine on 21.01.2021 21,499 people died [653].

Given the significant impact of COVID-19 on the cardiovascular system, it is advisable to study the main pathological processes of cardiac pathology. In patients with cardiovascular disease, atherosclerotic plaques may experience multiple episodes of disruption and healing, and the accumulation of new granulation tissue may increase the plaque load and progressive vasoconstriction. Also, patients with "healed" plaque are more likely to develop chronic coronary syndrome, and patients with no signs of plaque healing are more likely to have a recurrence of acute coronary syndrome (ACS) [654]. The effectiveness of erosion healing ability is optimized by intensive antithrombotic therapy, aggressive hypolipidemic therapy, anti-inflammatory drugs (interleukin 1- β antagonists - canakinumab or low doses of colchicine) are discussed.

In patients with COVID-19, both the cardiovascular and respiratory systems are affected. To get into the cell, SARS-CoV-2, like other coronaviruses, uses a spike protein (S-protein), which due to polar interactions attaches to angiotensin converting

enzyme (ACE), cleaves one amino acid from angiotensin II type and thus changes its properties: the resulting molecule has a vasoconstrictive effect, ACE II is internalized, thereby violating the protective effects. The effect of SARS-CoV-2 on the respiratory system in combination with the probable synergism of its direct and indirect effects on the cardiovascular system leads to heart failure. Inhibition of ACE II in the lungs causes respiratory dysfunction, which affects the function of the cardiovascular system, causing hypoxemia, ischemia, myocardial and other cardiovascular complications [655]. ACE II inhibition, together with other pre-existing cardiovascular complications, exacerbates cardiovascular dysfunction. The effect of the virus on the cardiovascular system is realized in the form of decreased ACE II expression, inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system, systemic inflammation, "cytokine storm", multiorgan failure, respiratory dysfunction, hypoxia, oxidative stress, carcinoma, myocardial infarction, myocardial infarction imbalance of needs, plaque rupture, thrombosis, hypoperfusion, increased vascular permeability, direct damaging effect of the virus on the endothelium of the coronary arteries and microvascular damage [655].

The hypothetical risk of corticosteroids in COVID-19 may be increased due to a pronounced prothrombotic trend (confirmed by significant elevated levels of D-dimer), and there is a strong association between viral respiratory infections and corticosteroids (incidence ratio for corticosteroids within 2 days after infection: 8-10.1). According to COVID-19, various non-ischemic cardio manifestations can occur, which are disguised as corticosteroids and provoke ECG abnormalities, increased troponin levels and pain [655]. Given that endothelial cell dysfunction and inflammation due to SARS-CoV-2 infection can lead to abnormal coagulation, actively involved in thromboinflammatory processes that lead to vasculopathy, the directions of therapy are shown to affect endothelial function, anticoagulants - anticoagulants preparations, immunomodulators [656]. Infection, inflammation and immune disorders contribute to atherogenesis without changes in classical risk factors, which are a supplement to the classical pathobiological process, rather than a replacement for specific agents [657].

In the COVID-19 era, it is important to build effective tactics for managing a patient with cardiovascular disease. There are cautions with COVID-19 patients who first see a physician with complaints of palpitations and chest tightness, and an assessment of concomitant respiratory symptoms (fever and cough) and an epidemiological history. Patients undergo a series of examinations: electrocardiography (ECG), monitoring of biomarkers, echocardiography (not routinely recommended), stress tests (not performed for active infection), computed tomography and magnetic resonance imaging [658]. ECG abnormalities in COVID-19 can be caused by a "cytokine storm", hypoxic or electrolyte disturbances, plaque rupture, coronary spasm, microthrombi, direct endothelial or myocardial damage (Fig. 1) [659].

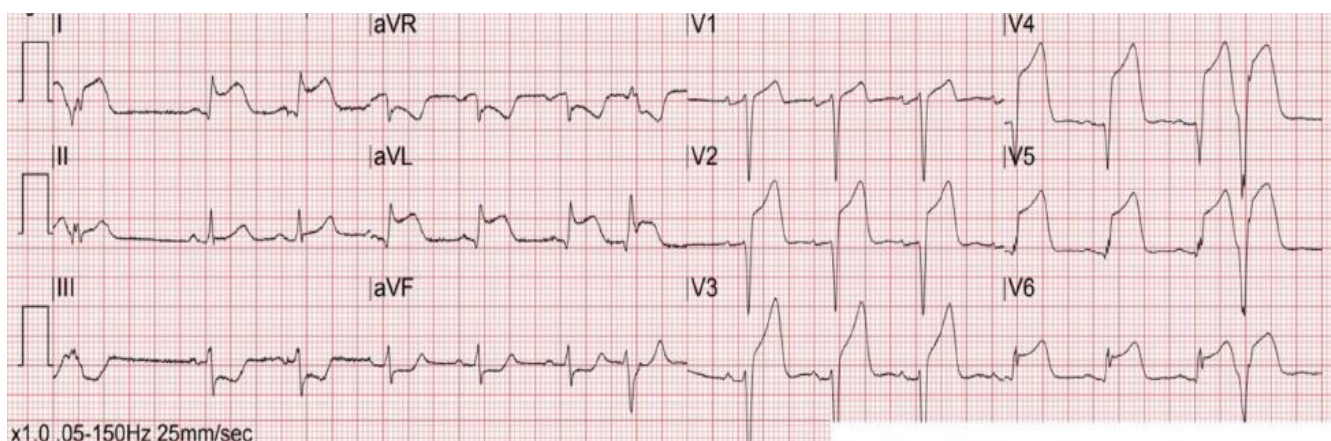


Fig. 1 Myocardial damage in a patient with COVID-19 with diffuse ST-segment elevation in the lower, lateral and anterior parts

It was found that abnormal ECG in critically ill patients with COVID-19 was observed in 93% of cases, and in 4 of 431 patients with COVID-19 coronary ventriculography confirmed acute myocardial infarction (AMI). Patients with COVID-19 develop arrhythmias, the most common form being atrial fibrillation (AF) (22%), QT prolongation (38%) and nonspecific repolarization phase abnormalities (negative T-teeth - 14%) are common even before specific therapy [660]. Acute cardiac damage with a positive troptest increases the levels of natriuretic peptide, procalcitonin, interleukin-6, D-dimer, provokes ECG changes (T inversion (13.2% vs 7.5%, $p = 0.23$))

and ST depression (1, 9% vs 0.0%, $p = 0.13$), increases in-hospital mortality (42.3% vs 12.6%, $p < 0.001$) [661]. In ST-segment elevation corticosteroids, patients complain of acute chest pain, persistent (> 20 min) ST-segment elevation (acute disease with total coronary occlusion), and therapeutic goal is rapid and complete reperfusion in primary angioplasty or fibrinolytic therapy. For corticosteroids without ST-segment elevation, patients complain of acute chest pain, ECG no permanent ST-segment elevation (permanent or transient ST depression) or T-wave inversion, T-tooth flattening, T-wave pseudonormalization, and therapeutic goal to alleviate and reduce symptoms of ischemia [662].

Creating its own software diagnostic complex "Smart ECG" allows you to expand the diagnostic capabilities of the ECG with the assessment of additional parameters: heart rate variability (HRV), changes in the variance of the QT interval (dQT), analysis of differentiated T-wave - maximum speed ratio (MSR) and the ratio of adjacent extreme values (RAEV), estimate "ST-slope" - the slope of the ST segment (angle β_0 and height H) [663, c. 14, c. 15, c. 16, c. 17, c. 18, c. 19, c. 20].

The analysis of clinical trials is important to consider the possibilities of effective patient management and the choice of treatment vector. In a randomized clinical trial (RCT), ARAMI highlighted three positions: L-arginine is a substrate for the synthesis of nitric oxide (NO) in vascular endothelial cells, bioavailability of NO is not reduced in MI, L-arginine can support NO production and facilitate the course of MI [671]. The VINTAGE MI RCD highlights the increase in mortality from MI and L-arginine (6 patients (8.6%) in the L-arginine group died within 6 months (2 died of sepsis, 2 were found dead at home, 1 death from recurrent MI) compared with zero deaths in the placebo group ($p = 0.01$), so the Food and Drug Administration (FDA) did not recommend MI for VINTAGE MI after RCD. Thus, until the spring of 2019, MI was in "shows" for both infusion and oral Tivortin, but in the spring of 2019 when re-registering infusion Tivortin DEC (State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine for re-registration of drugs) based on a small study VINTAGE MI (USA 2002-2004, 2006 publication) recommended that MI be included in the "contraindications". Therefore, in 2020 Tivortin infusion for MI, including in the anamnesis, is in the

column "contraindications", Tivortin aspartate oral solution - for the condition after acute MI - in the column "indications", Tivorel infusion - for MI in the column "indications".














Using our own software in our own open-label study, we found that Tivortin reduces dQT, and a reduction in dQT is a predictor of a reduction in fatal events in patients with MI; also reduces ST-segment depression - a marker of reduced risk of ischemia and does not indicate an increased risk of arrhythmic death, found a positive dynamics of VMS (study conducted until 2019) [663, c. 14, c. 15, c. 16, c. 17, c. 18, c. 19].

One year after the VINTAGE MI study, Stephen J. Nicholls and co-authors proposed the concept, "Are arginine and nitric oxide metabolism disorders associated with hemodynamic dysfunction and mortality in patients with cardiogenic shock (HF) after AMI?" that CABG is characterized by arginine deficiency and a prooxidant state with elevated levels of nitric oxide synthase inhibitors, arginine levels are strongly correlated with hemodynamic dysfunction, and ultimately arginine levels are a strong independent factor in 30-day mortality [673]. Analyzing the results of RINT VINTAGE MI C. McNeal concludes that "the study was terminated prematurely due to adverse events, despite the fact that mortality was below the expected risk" and "there was no evidence to support the causal effect of arginine in the active treatment group" [672]. Analyzing the results of a previous study, C. McNeal concludes in 2018 that "the addition of arginine reduced ($p < 0.05$) systolic blood pressure and blood glucose in women and the concentration of free fatty acids in men and women" [674]. In a well-known domestic study, Tivorel reduced ventricular arrhythmias (the number of group ventricular arrhythmias and ventricular tachycardia decreased by 3 times against control), the area of necrotic damage (MV-CPK) decreased by 26.4% against control (45.4 ± 2.1 vs $61, 6 \pm 2.9$ g / eq), the increase in the emission fraction instead increased (9.3 vs 6.1%) [675]. Metanalysis 13 RCT (N-3,629), which highlights the concept of L-carnitine (L-carnitine vs placebo), showed a 27% reduction in all-cause mortality, a 40% reduction in angina attacks, a 65% reduction in ventricular arrhythmias, a 65% reduction in AF (from 63% in control to 17%), improved

intracardiac hemodynamics, contributed to the normalization of pulmonary artery pressure [676].

The introduction of proprietary software allowed to determine the main changes in ECG markers in patients with COVID-19 combined with MI or myocarditis Tab.1.

Table 1 Indicators obtained by digitalization of the ECG [677]

	MI+/ COVID -	COVID +/ MI -	COVID +/ MI +	COVID +/ Myocarditis +
MSR	0,673 	0,95 	1,054 	1,074
RAEV	1,6 	1,9 	1,934 	0,222 
Height H	0,56 	3,25 	1,36 	0,55
Angle (β^0)	12,58 	52,43 	28,5 	12,38

Thus, it can be concluded that COVID-19 is associated with an increase in MSR and RAEV, changes in the "ST-slope" are directed towards the rapid upward rise of the ST segment and do not confirm ischemia. In the presence of AMI and COVID-19, the indicators of MSR and RAEV move in the direction of change according to COVID-19, and "ST-slope" on the contrary. The combination of myocarditis and COVID-19 showed a significant decrease in RAEV in differentiated ECG.

In the COVID-19 era, the possibility of using NO is actively discussed - it is a natural molecule that plays an important role in shaping the immune response against pathogenic flora and infections. In vitro studies have shown that NO inhibits the coronavirus replication of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) and improves the survival of SARS-CoV²-infected cells [678].

What is interesting in treatment? The use of L-arginine and L-carnitine (Tivorel, "Yuri-Pharm") in COVID-19 - protects the cardiovascular system, including SARS-CoV-2-associated myocarditis and provides vasodilation, inhibition of aggregation and adhesion, thrombosis adhesion attachment of SARS-CoV-2 to ACE-2 receptors,

thereby inhibiting virus replication, reduces endothelial dysfunction, which is the cause of hypercoagulation in COVID-19 [679]. Tivortin and Tivorel are components of pathogenetic therapy in COVID-19, as arginine causes persistent vasodilation, reduces the activation and adhesion of lymphocytes and platelets, strengthens the immune system, increasing the activity of T-cell immunity, enhances the activity of their receptor and interleukin 2 work of the thymus gland, has a membrane-stabilizing, cytoprotective, antioxidant action. In addition, it restores NO deficiency in lung tissue, which reduces bronchial smooth muscle spasm, pulmonary artery condition [679], and L-carnitine supplies fatty acids to the mitochondrial matrix, has an immunomodulatory effect - inhibits proinflammatory cytokines TNF- α , IL- 6 and IL-1 ("cytokine storm"), inhibits the antioxidant effects of angiotensin II by inhibiting NF- κ B, cardioprotective effect, is a direct antioxidant, prevents cell apoptosis [679]. L-arginine reduces systolic and diastolic blood pressure by 2.2-5.4 and 2.7-3.1 mm Hg, reduces the incidence of nosocomial infection by 40%, improves endothelial function [680], and L-carnitine reduces mortality from all causes of heart failure (RR = 0.53, p = 0.10) and unstable angina (RR = 0.90, p = 0.71) [681].

Therefore, the complex pathogenetic processes that occur in patients with COVID-19 and contribute to the defeat of the cardiovascular system need further study, and digitalization of the ECG allows to obtain additional diagnostic indicators and requires further implementation.

6.2 Вміст органічних та мінеральних речовин в фільтратах ультразвукових дезінтегратів і метаболітних комплексах лактобактерій і сахароміцетів

Протимікробні властивості екзометаболітів і компонентів мікробних клітин пробіотичних штамів бактерій забезпечують біологічно активні речовини: бактеріоцини, лізоцим, каталази, ферменти, амінокислоти, поліпептиди, коротколанцюгові жирні кислоти, поліаміни, поліфосфати, тощо [682, 683]. Наявність та відмінність складових у мікробних клітинах залежить від заданих умов культивування, а саме температури і концентрації азоту в останньому, кількості посівного матеріалу, тощо. Відомо збільшення вмісту білка і РНК при зниженні температури інкубації. Також має місце накопичення вільних амінокислот (перший внутрішньоклітинний фонд або пул) і при внесенні клітин в свіже живильне середовище, особливо з високою концентрацією поживних речовин, внаслідок осмотичного шоку, виходу із клітини. Більш постійними є вільні амінокислоти «внутрішнього» резервного пулу. Вони беруть участь у біосинтезі білків і при інтенсивному розмноженні клітин складають більше 10 % від загального азоту. Таким чином, відмінність умов культивування сприяє одержанню неоднакових за складом біологічно активних речовин.

Метою даної роботи стало вивчення складу метаболітних комплексів і клітинних структур *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii*, одержаних за авторською методикою, щодо обґрунтування перспективності їхнього застосування для створення нових поліфункціональних препаратів.

Метаболітні комплекси і фільтрати ультразвукових дезінтегратів отримували із мікробних клітин *Lactobacillus rhamnosus* GG (симбіотик PREEMA[®], «Schonen», Швейцарія) та *Saccharomyces boulardii* (пробіотичний препарат BULARDI[®], «Schonen», Швейцарія). Суспензії пробіотичних мікроорганізмів готували відповідно до стандарту мутності за шкалою McFarland за допомогою приладу Densi-La-Meter («PLIVA-Lachema Diagnostika», Чехія) і доводили до оптичної щільності 10,0 од. McFarland.

Отримання структурних компонентів (ультразвукових дезінтегратів, клітинних структур) *L. rhamnosus* GG (L) і *S. boulardii* (S) здійснювали ультразвуковим випромінюванням генератору ГЗ–109 [684, 685], які в подальшому застосовували для вирощування пробіотичних культур *L. rhamnosus* та *S. boulardii* і вивчення їхнього складу. Перед дослідженням структурні компоненти центрифугували при 1000 g протягом 30 хв, а супернатант фільтрували за допомогою мембранних фільтрів «Владіпор» МФАС-Б № 4 з діаметром пор 0,2 мкм [684, 685].

Екзометаболіти (продукти життєдіяльності, метаболітні комплекси) *L. rhamnosus* (ML) або *S. boulardii* (MS) отримували культивуванням продуцентів у власних структурних компонентах, метаболіти *S. boulardii* – у структурних компонентах *L. rhamnosus* (LS), комбінації метаболітів *L. rhamnosus* і *S. boulardii* – у структурних компонентах лактобактерій (MLS) [684, 685].

Вивчено склад шести експериментальних зразків: фільтрати ультразвукових дезінтегратів лактобактерій (L) і сахароміцетів (S) (містять структурні компоненти бактеріальних клітин); фільтрати культур лактобактерій (ML), сахароміцетів (MS), вирощених у власних ультразвукових дезінтегратах (містять структурно-метаболітні комплекси бактеріальних клітин або грибів); фільтрати спільних культур лактобактерій із сахароміцетами (MLS), вирощених в ультразвукових дезінтегратах лактобактерій (містять структурно-метаболітні комплекси бактеріальних клітин і грибів); фільтрати культур сахароміцетів (LS), вирощених в ультразвукових дезінтегратах лактобактерій (містять структурно-метаболітні комплекси бактеріальних клітин і грибів).

Біохімічний аналіз одержаних фільтратів ультразвукових дезінтегратів і метаболітних комплексів пробіотичних штамів мікроорганізмів проводили за класичними методами: білок методом Lowry O. H., після осадження та гідролізу білка визначали вміст вуглеводних сполук та ліпідів [686 – 688]. Тейхоєві кислоти визначали за методом Baddiley J., Davison A. L. Кількість молочної кислоти («Лактат-01-Вітал», ТОВ «Вітал діагностика», РФ), неорганічного

фосфору, калію, кальцію, натрію, хлору, заліза (Human, Німеччина), цинку («Zink-DAC.Lq»), міді («Copper-DAC.Lq» (DAC-SpectroMed s.r.l., Молдова), магнію («Для визначення магнію в біологічних рідинах з ксилідиліновим синім», ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна) встановлювали згідно з інструкціями, використовуючи біохімічний аналізатор Sapphire-400 (Японія).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали з використанням програмних пакетів «Excel 2007, 2010» («Microsoft», США) та «Statistica 8.0, 10.0» (StatSoft Inc., США). Всі досліди проводили в трьох повторях. Обчислювали середнє арифметичне (\bar{x}), стандартне відхилення середнього арифметичного (SD), стандартну похибку (SE). Відмінності вважали статистично значущими при значеннях $p < 0,05$. Для уніфікації значень, наочності та зручності щодо порівняння, всі показники приведено до єдиної форми та надано в однакових одиницях – мкг.

Результати експериментальних досліджень складових метаболітичних комплексів щодо біохімічних показників, представлені в попередніх публікаціях, показали наявність сирого протеїну в усіх дослідних пробах [689, 690]. До його складу входить азот білкового та небілкового походження. При визначенні кількісного співвідношення зазначених азотистих сполук встановлено, що в менших концентраціях міститься небілковий азот. Білковий азот переважає у складі всіх дослідних проб (виключення L).

За даними експериментальних досліджень щодо вмісту органічних речовин, представлених в Табл. 1, спостерігалася домінуюча кількість білків із домішками вуглеводів, ліпідів, тощо в дослідних фільтратах *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* ніж у метаболітичних комплексах.

Таблиця 1

Вміст органічних речовин в фільтратах ультразвукових дезінтегратів і метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*

Біологічно активна речовина	Найменування показників / Середні концентрації, мкг/мл, (x ± SE)			
	білок	вуглеводи	ліпіди	тейхоєві кислоти (гліцерол-ТК та рибітол-ТК)
L	6731,3 ± 60	17,6 ± 0,4	92,1 ± 1,5	371,9 ± 4,5
ML	13320,3 ± 614,7	21,1 ± 0,1	89,1 ± 0,6	263,4 ± 6,1
MLS	8225 ± 608,89	11,35 ± 0,4	29,1 ± 1,6	231,4 ± 35,8
S	1850 ± 49,0	86,5 ± 0,3	17,1 ± 0,3	179,6 ± 2,5
MS	2070 ± 15,9	88,1 ± 0,1	20,2 ± 0,3	154,8 ± 12,8
LS	2330 ± 105,4	6,9 ± 0,2	21,4 ± 0,4	135,1 ± 10,3

Найбільша кількість вуглеводів встановлена в зразках *S. boulardii*, ніж у пробах *L. rhamnosus* GG, згідно з Табл. 1. В фільтратах ультразвукових дезінтегратів сахароміцетів їх вміст перебільшував аналогічні показники проб лактобактерій в 4,9 раза ($p < 0,001$). В метаболітних комплексах пробіотичних грибів вуглеводів було в 4,1 раза більше порівняно з вмістом у продуктах життєдіяльності лактобактерій ($p < 0,001$). Серед всіх дослідних речовин *S. boulardii* домінуючий їх вміст спостерігався в MS. Визнано, що екзополісахариди пробіотичних штамів мікроорганізмів стимулюють ріст мікробних клітин пробіотиків і синтез ними інших корисних метаболітів (амінокислот, летючих жирних кислот, вітамінів) [691, 692]. Відома здатність екзополісахаридів *Lactobacillus* пригнічувати ріст ентеропатогенної кишкової палички і стафілококів в товстому кишечнику при холодовому, іммобілізаційному і етаноловому стресах [692].

Тейхоєві кислоти (ТК) в фільтратах ультразвукових дезінтегратів та метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* спостерігалися в різних концентраціях щодо даних Табл. 1. В дослідних речовинах *L. rhamnosus* GG

вміст гліцерол-ТК та рибітол-ТК складає (231,4 – 371,9) мкг/мл, а в пробах *S. boulardii* – (135,1 – 179,6) мкг/мл. Отже, найбільша їх концентрація спостерігається в пробах лактобактерій. Вони не вчиняють прямий протимікробний ефект щодо збудників хвороб, але імуностимулюючи впливають на макроорганізм, чим опосередковано підвищують боротьбу з етіологічно значущими збудниками хвороб [693, 694].

Таким самим чином діють ліпіди мікробних клітин. В фільтратах *L. rhamnosus* GG їх вміст складає: (29,1 – 92,1) мкг/мл, а *S. boulardii* (17,1 – 20,2) мкг / мл за даними Табл. 1.

Відомо, що основний протимікробний ефект похідних пробіотичних штамів мікроорганізмів обумовлено їхніми білковими сполуками [695, 696]. Результати протеїново-пептидного складу, із визначенням молекулярних мас окремих фракцій дослідних речовин *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* із застосуванням високоефективної рідинної гель-проникаючої хроматографії, надані в попередній публікації [690]. Також в цій роботі представлені дані експериментальних досліджень щодо залежності складу фракцій та протимікробної активності ультразвукових дезінтегратів і метаболітичних комплексів пробіотичних мікроорганізмів стосовно грампозитивних і грамнегативних збудників.

Фільтрати *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* містять, в незначних кількостях, мінеральні речовини, зокрема магній, цинк, мідь, дані яких представлені в Табл. 2. Мікроелементи відіграють важливу роль в регулюванні обміну речовин та є стимуляторами росту та активаторами ферментів.

За результатами вмісту органічних кислот у дослідних речовинах, наданими в Табл. 2, у значних концентраціях виявлена молочна кислота. Для зручності порівняння її значення теж представлено в мкг. Найбільша кількість молочної кислоти спостерігалася в зразках ML ($11910,4 \pm 51,8$ мкг / мл). На другому місці розташувалися проби L та MLS ($5066,09 \pm 132,7$ мкг / мл і $5139,7 \pm 297,4$ мкг / мл відповідно): в них концентрація молочної кислоти була майже на одному рівні. Проте дані значення вдвічі нижчі ніж в пробі ML.

Таблиця 2

Вміст органічних кислот і мінеральних речовин у фільтратах ультразвукових дезінтегратів та метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S.*

boulevardii

До слідна	Середні показники концентрації, мкг / мл, (x ± SE)					
	молочна кислота	мурашина кислота	бензолова кислота	магній	цинк	мідь
L	5066,1 ± 132,7	-	-	5,4 ± 0,2	30,6 ± 0,4	1,3 ± 0,1
ML	11910,4 ± 51,8	9 ± 0,6	5,3 ± 0,3	14,4 ± 0,2	16,2 ± 0,2	1,6 ± 0,1
MLS	5139,7 ± 297,4	-	-	-	84,7 ± 5,7	1,6 ± 0,07
S	535,1 ± 20,7	-	-	-	75,7 ± 2,4	1,3 ± 0,1
MS	745,6 ± 9,9	-	-	-	55,9 ± 1,7	1,9 ± 0,2
LS	2381,7 ± 133,1	-	-	-	45,9 ± 1,7	1,9 ± 0,2

Найменші показники молочної кислоти спостерігалися в фільтратах S та MS, що представлено у Табл.2. Мікроорганізми *Saccharomyces* sp., які здатні продукувати молочну кислоту, є перспективними біооб'єктами для біотехнологічної промисловості [697]. Поряд з вираженою протимікробною, протибіоплівковою дією молочної кислоти, її впливом на морфологічні властивості, функціональний стан мікробних клітин умовно-патогенних мікроорганізмів, відоме стимулювання нею зростання лактобактерій і здатність останніх щодо утворення біоплівок [698].

Концентрація молочної кислоти в речовинах *L. rhamnosus* GG і *S. boulevardii*, отриманих за авторськими способами, не корелює з вираженістю їх антибактеріальних властивостей. Це ґрунтується на наступних даних. Вміст молочної кислоти в зразках L близький до кількості даного компоненту в пробах MLS. Проте їх протимікробна активність відмінна: MLS чинить вірогідно більший ефект щодо патогенних і умовно-патогенних бактерій, ніж L. Таким чином, молочна кислота не є основним протимікробним компонентом дослідних речовин відносно збудників хвороб. Це співпадає з даними інших авторів, які вважають обумовленість антибактеріальної дії речовин лактобактерій не лише

молочною кислотою і не виключають можливість синергетичної протимікробної дії останньої з пептидними речовинами [698, 699].

Найбільша концентрація білка, органічних кислот, тощо спостерігалася в пробах лактобактерій ніж сахароміцетів, що представлено в Табл. 1 і Табл. 2. Так, кількість білка L в 3,6 раза більше порівняно з S ($p < 0,001$), а в ML даний показник перебільшує в 6,4 раза аналогічні значення в MS ($p < 0,01$). Вміст *тейхоєвих кислот* (гліцерол та рибітол) більший в L ніж S (в 2,1 раза, $p < 0,01$) та в ML ніж MS (в 1,5 раза, $p < 0,01$). Концентрація ліпідів у зразках *L. rhamnosus* GG вища порівняно з фільтратами *S. boulardii*: L відносно S (в 5,4 раза, $p < 0,01$), а ML щодо MS (в 4,4 раза, $p < 0,01$). Це свідчить, що, в заданих умовах культивування, більша кількість речовин продукується в процесі життєдіяльності *L. rhamnosus* GG порівнюючи з *S. boulardii*.

Досліджувані фільтрати сахароміцетів, отримані за авторським способом, містять переважну кількість білкових сполук. Відомо, що концентрація одержаного білка залежить від попередньої обробки, кількості мікробних клітин, температури, потужності, типу ультразвукового пристрою [700 – 703]. Збільшення потужності ультразвукового чинника та терміну впливу на клітини *S. cerevisiae* сприяє більшому їхньому руйнуванню й виділенню білка. Мікробні клітини *S. cerevisiae* містять білки, ферменти, полісахариди, чим значимі для виробництва біопрепаратів [700]. При низькій акустичній інтенсивності (10 Вт / см²) більше виділяються полісахариди, а при більш високій (24 і 39 Вт / см²) – білки. Ультразвукова обробка клітин сахароміцетів сприяє отриманню білка у високих концентраціях (від 4,2 мг/мл до 16,0 мг/мл), в залежності від режиму впливу, на відміну від менш ефективного хімічного лізису [701]. Дані цих авторів перевищують власні показники. Звідси виходить, що для максимальної продуктивності білкових компонентів важливо створити необхідні умови впливу на мікробні клітини *Saccharomyces* та вибрати оптимальний механізм щодо їх отримання [702, 703]. При чому, якісний та кількісний склад біологічно активних речовин можна корегувати завдяки зміні параметрів ультразвукового чинника. Наступними авторами також, при застосуванні фізичних чинників, досягалася

екстракція білка у високих концентраціях із мікробних клітин сахароміцетів [704]. Отже, значну концентрацію білкових сполук із клітин *Saccharomyces* можна отримати при відповідному впливі ультразвуку, що має цінність при одержанні білкових речовин сахароміцетів. Зазначене обґрунтовує переважну кількість білків у пробі фільтратів ультразвукових дезінтегратів *S. boulardii* і вдалість запропонованого способу щодо їх отримання. Роблячи висновок можна зазначити: метаболітні комплекси і клітинні структури *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii*, одержані за авторською методикою, являються перспективними об'єктами для створення нових поліфункціональних препаратів.

6.3 Діагностика і лікування екозумовленої остеопенії у дітей

Проблема порушення кальцієвого обміну при різних, в тому числі екозумовлених захворюваннях у дітей досить широко вивчається на сучасному етапі [705]. Відомо, що будь – яка патологія ендокринної системи, що призводить до гормонального дисбалансу та порушень регуляції обмінних процесів у всіх органах, в тому числі й у кістковій системі [706].

Усугубляє ситуацію також погіршення екологічних умов, збільшення частки генетично зумовлених захворювань, порушення харчування, що приводить до збільшення частоти остеопенічних станів у дітей [707].

Висвітлюючи проблему негативного впливу екологічного забруднення довкілля на стан здоров'я дітей, доцільно акцентувати увагу на тому факті, що незалежно від характеру дії екологічно шкідливих чинників, в більшості випадків страждають слизові оболонки респіраторного та травного трактів, сечовидільної, кісткової та ендокринної систем, з подальшим розвитком різної екопатології та ускладнень [708].

Потенційний екопатогенний ризик для здоров'я населення в цілому і для здоров'я дітей, зокрема, як за кордоном, так і в Україні, стимулював розвиток нових напрямків у медицині – клінічної екопатології та екологічної педіатрії [709].

Різноманітна соматична патологія у дітей (захворювання ендокринної системи, нирок, шлунково – кишкового тракту, серцево – судинної та дихальної систем) приводять до метаболічних захворювань скелета у дітей [710].

В сучасному суспільстві за соціально-економічною та медичною значимістю метаболічні захворювання скелета при порушенні кальцієвого обміну займають важливе місце, слідом за серцево-судинними, онкологічними хворобами та цукровим діабетом [711]. До них відносяться остеопенія та остеопороз – найбільш поширене системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням кісткової маси й структурними змінами кісткової тканини (КТ), які виражені настільки, що навіть при незначній травмі можуть

виникати переломи. Втрата кісткової маси і переломи кісток приводять до зниження якості життя пацієнтів і негативно впливають на протікання інших захворювань [712].

Впровадження в медичну практику сучасних методів оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини та проведення масових обстежень дитячого населення у цьому напрямку дало змогу уточнити вікові особливості формування кісткової тканини у дітей та терміни досягнення оптимального піку кісткової маси у хлопчиків та дівчат, виявити фактори, що позначаються на процесах кісткоутворення, уточнити критерії діагностики остеопорозу та скласти об'єктивне уявлення про розповсюдженість цієї патології серед дітей та підлітків в Україні [713].

Визначення великої групи станів що спричиняють остеопороз, пов'язано з розробкою і широким впровадженням у практику медичної апаратури для визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). До них відносяться комп'ютерна томографія, рентгенівська та ультразвукова денситометрія – точний і атравматичний метод, необхідний для оцінки МЩКТ, ранньої діагностики остеопенії, остеопорозу та оцінки ефективності лікувально-профілактичних засобів. Зокрема, ультразвукова денситометрія служить для виявлення взаємозв'язку між мінеральною щільністю кісток та фізичними функціями і частотою переломів та операцій, з використанням доступних методів оцінки функцій кісткової системи [714]. Ультразвукова кісткова денситометрія – метод, де не використовується іонізуюче випромінювання, використовується для оцінки стану скелета. Найвідомішим у світі представником ультразвукових денситометрів є прилад "Achilles Lunar Corporation". Він вимірює час проходження ультразвукової хвилі через п'яткову кістку, визначає швидкість поширення ультразвуку, що залежить від щільності і стану кістки, вираховує широкосмугове ослаблення ультразвуку та індекс міцності кісткової тканини. Індекс міцності кісткової тканини (BQI) вище нижнього середнього значення людей молодого віку (20 – 39 р.р.) являється T – критерієм (T - score), індекс міцності вище або нижче очікуемого значення для вікової норми – Z – критерій

(*Z* - score), обидва критерії вимірюються в одиницях девіації (SD) [729]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ по Т – критерію оцінюють виразність остеопенії (від -1 до -2,5 SD), остеопорозу (нижче -2,5 SD),діапазон нормальних коливань МЩКТ від 1 до -1 SD. Для визначення структурно – функціонального віку кісткової системи застосовують методику проф..В.В.Поворознюка. Дані МЩКТ визначають і за *Z* – критерієм. Ступені остеопенії оцінювали у відсотковому відношенні : 90% - нормальна мінералізація кістки, від 90% до 80% - остеопенія I ст., від 80% до 70% - остеопенія II ст.. і нижче 70% - остеопенія III ступеня [715].

Дотепер немає консенсусних даних щодо визначення остеопенії чи остеопорозу в дітей за даними дослідження МЩКТ, інтерпретація яких тісно залежить від антропометричних даних дитини і віку. Впровадження в останні роки в практику педіатрії методу кількісної денситометрії дає змогу проводити популяційні дослідження поширеності остеопенії чи остеопорозу серед дитячого населення, що сприятиме поліпшенню профілактики та ефективності лікування вказаних станів [716].

Високими діагностичними можливостями відзначаються інструментальні методи (рентгенівська чи ультразвукова денситометрія), лабораторні маркери мають не меншу діагностичну вагу щодо діагностики остеопенічного синдрому. Не зменшується діагностична цінність методів визначення рівня кальцію, особливо іонізованого, магнію, фосфору. Проте для обстеження хворих дітей, які належать до групи ризику щодо вторинного остеопорозу, слід використовувати більш сучасні інформативні методи [717].

Одними із найсучасніших методів підтвердження остеопенії та остеопорозу є молекулярно – генетичне визначення гена – рецептора вітаміну Д3, гена *Bsm1*, гена колагена 1 – го типу *COL 1A1*, а також генів детоксикації, що кодують визначені ферменти, які відповідають за біотрансформацію ксенобіотиків в організмі [718]. Молекулярно – генетична діагностика остеопенічного синдрому при екопатології є дуже важливою, оскільки для значної кількості ксенобіотиків неможливо виділити специфічні симптоми, характерні для одного виду впливу. Для 1-ої фази біотрансформації (активації)

застосовують молекулярно – генетичну детекцію оксидаз, редуктаз та дегідрогеназ, зокрема алкогольдегідрогенази. Важливу роль серед сполук, що беруть участь у 2 – й фазі біотрансформації (детоксикації) відіграє глутатіон-S-трансфераза (*GST*), недостатність її, крім впливу на кісткову систему дитини, може спричиняти і онкологічні захворювання в екологічно несприятливих зонах [719]. Крім молекулярно – генетичної діагностики гену, що кодує *GST*, проводять визначення гену, що відповідає за ацетилювання в 2 –й фазі – гену *NAT2*. Генетичний поліморфізм в *NAT2* – локусі відповідає за класичне ацетилювання і поділяє осіб на ”швидких” і “повільних” ацетиляторів, в залежності від швидкості виведення ксенобіотика [720].

Ефективність детоксикації ксенобіотиків в організмі залежить від функціональної повноцінності ферментних систем, що кодуються відповідними генами. Зниження активності цих ферментів зумовлене наявністю в генотипі певних алелей, що робить їх носіїв більш чутливими до несприятливого впливу довкілля. А молекулярно – генетична детекція цих алелей допоможе вірно оцінити негативний вплив ксенобіотиків на дитячий організм [721].

Отже, найбільш інформативною при екозумовленому остеопенічному синдромі у дітей є молекулярно – генетична діагностика генів детоксикації, які характеризуються значним поліморфізмом первинної структури, що суттєво впливає на їх функціональну активність. Результати багаточисельних досліджень взаємозв’язків генів детоксикації і їх поліморфних форм (алелів) з різноманітними захворюваннями, в тому числі, екозумовленими, були узагальнені недавно [722]. Власне генетичний поліморфізм є причиною біохімічної варіабельності кодованих ними ферментів. Кожному індивідууму властива унікальна конфігурація генів, що відповідають за синтез ферментів системи біотрансформації. Тому надзвичайно важливою є діагностика генів, що відповідають за спільне функціонування всіх фаз детоксикації ксенобіотиків [723].

Отже, молекулярно – генетична діагностика відіграє велику роль в розпізнаванні екозумовлених захворювань у дітей, зокрема їх кісткової,

ендокринної та сечовивідної систем, що спричинені багатьма факторами. Для виникнення мультифакторних захворювань необхідна наявність генетичної схильності і вплив несприятливих факторів середовища, що сприяють виникненню екопатології [724].

Одним із важливих методів діагностики екозалежних станів, зокрема, екозумовленої патології кісткової системи у дітей, є оцінка ризику для здоров'я внаслідок впливу на дитину шкідливих факторів навколишнього середовища. На думку одних вчених, екологічний ризик оцінюють для здоров'я окремої людини, на думку інших – екологічний ризик розглядається як поняття, визначене на популяційному рівні. Концепція ризику для здоров'я людини сформувалась лише в останнє десятиріччя, і спочатку застосовувалась для оцінки ризику аварій та катастроф, тепер ризик розвитку окремих захворювань розглядається під впливом конкретних екопатогенних агентів, особливо під дією тривало діючих низькорівневих факторів [725]. Дослідники звертають увагу на аналіз патогенних ефектів, що змінюють стан здоров'я дітей під впливом шкідливих факторів довкілля. З цих позицій ризик розглядають як ймовірність того, що у певної частини населення виникнуть негативні ефекти (5%, 20% ризику). Під дією цих ефектів розвиваються адаптаційні реакції організму, що визначаються не тільки силою і тривалістю екопатогенного впливу, але і залежать від генетичних особливостей дитини [726].

Найважливіші інструментальні та лабораторні методи діагностики екопатології у дітей, що проживають в екологічно несприятливих районах Західного регіону України, дозволяють правильно поставити діагноз екозалежного захворювання. Тільки після вірної і коректної постановки діагнозу у обстежуваних дітей ми змаємо призначити адекватну терапію. Більшість дослідників екозумовлених захворювань відмічають високу частоту поєднаної патології органів і систем, наростання алергізації організму дитини, інтоксикаційного синдрому, вегето – судинної дистонії та порушення кальцієвого обміну, що часто зумовлює резистентність до традиційного лікування і важкість підбору адекватної медикаментозної терапії [727].

Щодо терапії порушень кальцієвого обміну при енкопатології у дітей (вторинного остеопенічного синдрому), то насамперед корекція цих порушень потребує попереднього підтвердження їх існування. У випадку підтвердженої остеопенії рекомендується дотримуватись таких положень:

- 1) проводити адекватну терапію основного захворювання з вилученням, якщо це можливо, препаратів із потенційними остеопоротичними властивостями;
- 2) скоригувати основний раціон дитини відповідно до вікових потреб, дієтичних обмежень згідно з основним захворюванням; уживати продукти, багаті на Са, вітамін Д;
- 3) вилучити з раціону харчові продукти (газовані напої, каву, чай тощо), що містять кофеїн, або обмежити їх вживання (агрус, шпинат, смородина, ревінь, щавель та ін.), оскільки вони сприяють виведенню з організму кальцію;
- 4) організувати раціональний режим дня з дозованими фізичними навантаженнями;
- 5) призначити препарати, що містять кальцій та вітамін Д₃, курсами під контролем рівня кальцію в крові та сечі [728].

Терапія остеопорозу при екопатології у дітей скерована на затримання втрати кісткової маси, часткове її відновлення, усунення больового синдрому, зниження ризику переломів, покращення якості життя цих хворих. У дітей в ряді випадків вдається добитись значного приросту кісткової маси, аж до нормальних значень [729].

В останні роки в регуляції біологічних процесів в організмі, велика увага приділяється ролі вітаміну Д₃ та катіону Са. Доведено, що завдяки участі в ряді важливих біохімічних функцій саме кальцію належить значна роль у здійсненні процесів життєдіяльності [730]. Основна фізіологічна функція вітаміна Д заключається в регуляції транспорту іонів Са в організмі, що дало підставу називати його кальціферолом (“несучий кальцій”).

Крім терапії препаратами кальцію, до яких належить кальцемін, Са Д₃ нікомед, остеомег і відеїн – 3, проводять терапію бісфосфонатами. Перевага бісфосфонатної терапії в тому, що вона переважає можливий ризик переломів у

пацієнтів із низькою щільністю кісткової тканини. Відмічені сприятливі зміни при проведенні даної терапії відбуваються у перші 2 – 4 роки лікування [731].

До патогенетичної терапії остеопороза належать препарати, що сповільнюють кісткову резорбцію (кальцітоніни, бісфосфонати, естрогени, селективні модулятори естрогенових рецепторів, солі кальцію); препарати, що стимулюють кісткоутворення (паратиреоїдний гормон, анаболічні стероїди, гормон роста, андрогени, фториди); препарати багатопланової подвійної дії (вітамін Д та його активні метаболіти, стронцію ранелат). Лікування остеопороза дозволяє сповільнити розвиток захворювання, знизити частоту переломів костей та покращити якість життя пацієнта. Основною метою лікування остеопороза є сповільнення або припинення втрати кісткової маси, попередження виникнення переломів, зменшення больового синдрому та покращення якості життя [732].

Безумовно, завданнями профілактики екозумовлених захворювань є і покращення екологічної ситуації в нашій країні. На вирішення проблем екозумовлених захворювань можна сподіватися тільки за умови, коли охорона здоров'я стане предметом всебічно обґрунтованої політики у всіх галузях діяльності людини. Для України питання екологічної безпеки набувають пріоритетного значення, оскільки саме екологія і визначатиме у найближчому майбутньому норми і стиль життя суспільства.

REFERENCES

1. Adams J., Cory S. // *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2002. № 14. - P.715-720.
2. Baliga B., Kumar S. // *Cell Death Diff.*, 2003. № 10. - P. 16-18.
3. Ostrander D.B., Sparagna G.C., Amoscato A.A et al. // *J. Biol. Chem.*, 2001. № 276.- P.38061-38067.
4. Iverson S., Orrenius S. // *Arch. Biochem. Biophys.* 2004. № 423. - P. 37-46.
5. Kagan V.E., Borisenko G.G., Serinkan B.F. et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2003. № 285. – P.1-17.
6. Lutter M., Fang M., Luo X. et al. // *Nat. Cell Biol.*, 2000. № 2. – P. 754-761.
7. Kagan V.E., Gleiss B., Tyurina Y.Y. et al. // *J. Immunology*, 2002. №169. – P. 487-489.
8. Shidoji Y., Hayashi K., Komura S. et al. // *Biochem. Iophys. Res. Commun.* 1999. № 264. – P. 343-347.
9. V.A.Tyurin, Y.Y.Tyurina, A.Lysytsya et al. // *Cardiolipin is a preferred substrate for cytochrome c induced oxidation during intrinsic apoptosis / Itinerary Planner.* 2005. New Orleans, LA: Society of Toxicology. Abstract № 2294.
10. Reis A., Domingues P., Ferrer-Correia A.J.V., Domingues M.R.M. // *Rapid Comm. in Mass Spectrometry*, 2004. № 18. – P. 1047-1058.
11. Kerwin, J. L., Tuininga, A. R., Ericsson, L. H. // *J. Lipid Res.*, 1994. № 35. – P. 1102-1114.
12. Han, X., Gubitosi-Klug, R. A., Collins, B. J., Gross, R. W. // *Biochemistry*, 1996. № 35. – P. 5822-5832.
13. Ramanadham, S., Hsu, F. F., Bohrer A. et al. // *Biochemistry*, 1998. № 37. – P. 4553-4567.
14. Patton, G. M., Fasulo, J. M., Robins, S. J. // *J. Lipid Res.*,1982. № 23.–P.190-196.
15. Han X., Gross R.W. // *J. of Lipid Res.* 2003. № 44. – P. 1071-1079.
16. Iwase H., Takatori T., Nagao M. et al. // *Biochem. And Biophys. Res. Comm.*, 1996. № 222. – P. 83-89.
17. Головенко М.Я. Пропоксазепам - новаторський анальгетичний засіб, що гальмує гострий та хронічний біль і має полімодальний механізм дії. *Вісн. НАН України*, 2021. - №4. - С. 76-90.
18. OECD Guidance Document On Mammalian Reproductive Toxicity Testing And Assessment ENV/JM/MONO(2008)16

19. De Celis R, Pedron-Nuevo N, Feria-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and humans. Arch Androl 1996; 37: 201-218.
20. Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів», наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19 вересня 2014 року N 661.
21. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. - Проблема нормы в токсикологии . – М: Медицина, 1991. – 204 с.
22. Беклелишеев Н. Д. Иммунопатология и иммунорегуляция. – М.: Медицина, 1999. – 256 с.
23. Ветлугина Т. П., Иванова С. А. Фармакологическая модель анализа взаимодействия нервной и иммунной систем. // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2000. - № 9. - С. 47-50.
24. Гуляр С. А. Двойная технология сохранения здоров'я в экологически неблагоприятных условиях: синергизм ПАЙЛЕР-света и антиоксидантов.// Биол. науч.-практ. конф., посвящ. 5-летию деятельности Цептер-Интернациональ в Украине. Киев; Цептер, 1999. – С. 6-21.
25. Дегтеренко Т. В., Макулькин Р. Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность: в 2-х т. / Т. В. Дегтеренко, Р. Ф. Макулькин – Одесса: Маяк, – 1997. – 375с.
26. Долин А. О., Крылов В. Н. Экспериментальное изучение роли коры головного мозга в иммунных реакциях организма. // Журн. высшая нерв. деят. – 2002. - Т.2., № 6. - С.547-560.
27. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. – М. Медицина, 2003. – 340с.
28. Исследование системы крови в клинической практике// Под ред. Г. И. Козинца и В. А. Макарова. – М.: Триада - X, 1997. – 480 с.
29. Корнева Е. А. Иммунофизиология / Е. А. Корнева– С.-П., Наука, 1993, – 597;
30. Крыжановский Г. Н. Стресс и иммунитет. // Вестник Академии Медицинских наук России. – 2002. - № 8. - С. 3-12.
31. Макаренко М. В. Основи професійного відбору військових спеціалістів та методики вивчення індивідуальних психофізіологічних відмінностей між людьми. Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Науково-дослідний центр гуманітарних проблем Збройних Сил України Київ / М. В. Макаренко – 2006. – 395с.
32. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресслимитирующие системы организма. - В кн.: Физиология адаптационных процессов. – М.: Наука, 2001. – 631 с.

33. Чипенс Г. И., Корнева Е. А., Склярова С. Н. Модель для поиска аферентных сигналов от иммунной системы к нервной. // Бюл. Экспериментальной биологии и медицины. – 2000. - № 4. - С. 466-469.
34. Чипенс Г. И. Биохимическая универсальность. // Структура и функция низкомолекулярных пептидов. – 2001. - С.24-29.
35. Чипенс Г. И. Молекулы иммуноглобулинов как предшественники природных иммунорегуляторов. // Известия АН Латв. РСР. – 1989. - № 12. - С. 93-101.
36. Шейко В. І. Стан деяких нейродинамічних функцій та імунної системи при вживанні вілозену, тимогену та застосуванні регіональної імуностимуляції / В. І. Шейко // Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія Біологія. – 2008. – № 14. – С. 121-131.
37. Шейко В. І. Стан нейродинаміки та імунної системи у людей з міопією / В. І. Шейко, М. В. Макаренко, І. О. Іванюра // Фізіологічний журнал. – 2005. – Том 51, № 4. – С. 55-60.
38. Шейко В. І. Стан нейродинамічних функцій та імунної системи при регіональній імуностимуляції у осіб з міопією / В. І. Шейко // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – № 3. – С. 90-95.
39. Шейко В. І. Стан деяких нейродинамічних функцій та імунної системи при вживанні тимогену та застосуванні регіональної імуностимуляції / В. І. Шейко // Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія Біологія. – 2009. – № 2 (165). – С. 143-150.
40. Paul W. E. Fundamental immunology / W.E. Paul // New Uork, 2000. – 476p.
41. Адаптация организма учащихся к учебной и физической нагрузкам / под редакцией А. Г. Хрипковой, М. Б. Антроповой. - М.: Педагогика, 1982.-238 с.
42. Благущ П. К. К теории тестирования двигательных способностей / П. К. Благущ. - М.: Физкультура и спорт, 1982. - 167 с.
43. Виру А. А. Физиологические основы оздоровительного эффекта физической тренировки / А. А. Виру // Теория и практика физической культуры. - 1984. -№ 9. - С. 16-19.
44. Гондарева Л. Н. Вероятностные критерии оптимального уровня репрезентации альфа-волн в ЭЭГ больших полушарий при умственной деятельности / Л. Н. Гондарева, Г. А. Кулқыбаев, Г. Н. Шайзадина // Астана: Медициналық Журналы. - 2003. - № 3. — С. 18-21.
45. Ермакова И. В. Новая концепция эволюции человека / И. В. Ермакова // Таврический журнал психиатрии. — 2002. - Т. 6. - № 3.- С. 11-13. 91.
46. Коротаев Н. А. Актуальные проблемы мониторинга физического здоровья населения / Н. А. Коротаев // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. - 2004. - № 4 (8). — С. 62-63.

47. Львов А. С. Индивидуально-типологические особенности морфофункционального состояния студентов специальной медицинской группы /А.С.Львов, В. И. Шейко, Н. Н. Скрипник // Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка (біологічні науки).– 2013.– №19 (278).– С. 46 – 52.
48. Львов А.С. Соотношение конституции тела и нарушений в показателях здоровья студентов специальных медицинских групп /А.С. Львов, В.И. Шейко, Э.А. Глазков // Вісник проблем біології і медицини.– 2015. - Випуск 4, Том 1 (124), С. 319 – 322.
49. Письменский В. В. Сравнительный анализ эффективности различных методов релаксации мышц /В. В. Письменский, Н. Луббарди // Теория и практика физической культуры. - 2001. - № 1.- С. 47-48.,
50. Навчальний посібник «Вікова фізіологія та валеологія людини» / П. М. Полушкін. – Д.: ДНУ, 2015. – 138 с.
51. Фарбер Д. А. Физиология школьника / Д. А. Фарбер, И. А. Корниенко, В. Д. Сонькин. — М.: Педагогика, 1990. - 64 с.,
52. Фізіологія спорту: навч. посіб. / А. І. Босенко, Н. А. Орлик, М. С. Топчій. — Одеса : видавець Букаєв ВадимВікторович, 2017. — 68 с.
53. Muller H. P. The testing of physical efficiency. / H. P. Muller // Am. J. Phys. Anthropol., 2006. - P. 223-230.
54. Horbas' IM. The Control over arterial hypertension of the population: the state of the problem according to the data of epidemiologic researches. Ukrainian Cardiologic Magazine. 2007;2:21–26.
55. Horbas' IM. Epidemiology of the main risk factors of cardio-vascular diseases. Arterial hypertension. 2008;2(2):12–18.
56. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2016;390:1345–422.
57. Polivoda SN. Endothelial dysfunction at hypertonic disease: pathophysiological formation mechanisms. Arterial Hypertension. 2009;5(7):29–34.
58. Orlova NN, Yevstratova IN, Vasilenchuk NN., Mhitaryan LS. The activity of free radical oxidative reactions and the condition of lipid metabolism at hypertonic disease. Ukr. Cardiol. Magazine. 2009;5:56–61.
59. Scaglione R, di Chiara T, Cariello T, Licata G. Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal? Intern. Emerg. Med. 2009;9:387–392.

60. Amosova YeN, Myasnikov GV, Sidorova LL. The carbohydrate and lipid metabolism condition of the patients with arterial hypertension with a preserved tissue sensitivity to insulin and the syndrome of insulin resistance. *Ukrainian Therapeutical magazine*. 2007;2:17–25.
61. Orynychak MA, Chovganiuk OS, Artemenko NR. Insulin resistance as a risk factor for the development of cardio-vascular diseases of elderly people. *Bukovinian medical herald*. 2009;13(4):212–213.
62. Mustafa S, Sharma V, McNeill JN. Insulin resistance and endothelial dysfunction: Are epoxyeicosatrienoic acids the link? *Br. Journ. Pharmacol.* 2009;157(4):527–536.
63. Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. *Hypertension*. 2009;54(6):1384–1392.
64. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: Prevalence, pathogenesis and management. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009;13:256–258.
65. *Kompendium 2008 - Medications (2008)* V.N. Kovalenko, A.P. Viktorov (editor.) MORION, Kyiv, p. 2270 (<http://www.compendium.com.ua/info/171576/jurija-farm/tivortin-sup-sup>).
66. McAuley KA, Sheila M, Mann JI. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population Diabetes. *Care*. 2001;24:460–464.
67. Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension *Journ. Hypertens.* 2009;27(12):2310–2320.
68. De la Sierra A, Larrousse M. Endothelial dysfunction is associated with increased levels of biomarkers in essential hypertension. *Journ. Hum. Hypertens.* 2009;26:324–329.
69. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: Prevalence, pathogenesis and management. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009;13:256–258.
70. Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. *Hypertension*. 2009;54(6):1384–1392.
71. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2002;86(2–3):317–323.

72. Palloshi A, Fragasso G, Piatti P. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 2004;93(7):933-935.
73. Lucotti P, Monti L, Setola E. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. *Metabolism.* 2009;58(9):1270-1276.
74. Piatti PM, Monti LD, Valsecchi G. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2001;24(5):875–880.
75. Batmanghelij F. *Your body asks for water* / F. Batmanghelidzh; trans. from English – Minsk: Potpourri, 2013. – 208 p.
76. Batmanghelij F. *You are not sick, you have thirst* / F. Batmanghelidzh; trans. from English – Minsk: Potpourri, 2008. – 320 p.
77. *How Much Water Should We Drink Every Day?* / Michael Greger M.D. / [Electronic resource] - Mode of access: <https://nutritionfacts.org/2017/05/25/how-much-water-should-we-drink-every-day/>
78. *Optimizing Water Intake to Lose Weight* / Michael Greger M.D. / [Electronic resource] - Mode of access: <https://nutritionfacts.org/video/optimizing-water-intake-to-lose-weight/>
79. *Is It Best to Drink Tap, Filtered, or Bottled Water?* / Michael Greger M.D. / [Electronic resource] - Mode of access: <https://nutritionfacts.org/video/is-it-best-to-drink-tap-filtered-or-bottled-water/>
80. Behaviors and Attitudes Associated With Low Drinking Water Intake Among U.S. Adults, Food Attitudes and Behaviors Survey, 2007 [Electronic resource] A.B. Goodman, H.M. Blanck, B. Sherry [et al.] // *Prev. Chronic Dis.* - 2013. – Vol. 10. – Mode of access: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2013/12_0248.htm
81. Water consumption increases weight loss during a hypocaloric diet intervention in middle-aged and older adults / E.A. Dennis, A.L. Dengo, D.L. Comber [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* - 2010. – Vol.18, №2. – P. 300–307
82. Daily self-monitoring of body weight, step count, fruit/vegetable intake, and water consumption: a feasible and effective long-term weight loss maintenance approach / J.D. Akers, R.A. Cornett, J.S. Savla [et al.] // *J. Acad. Nutr. Diet.* - 2012. – Vol.112. – P. 685-692
83. Daniels M.C. Impact of water intake on energy intake and weight status: a systematic review / M.C. Daniels, B.M. Popkin // *Nutr. Rev.* - 2010. – Vol.68, №9. – P. 505–521
84. Dr. Batmanghelidj in his own words [Electronic resource] - Mode of access: <http://www.watercure.com/gallery.html>

85. Drinking water consumption patterns of residents in a Canadian community / A.Q. Jones, C.E. Dewey, K. Dore [et al.] // *J. Water Health.* – 2006.– Vol.4, №1. – P. 125–128
86. Drinking water is associated with weight loss in overweight dieting women independent of diet and activity / J. Stookey, F. Constant, B. Popkin, C. Gardner // *Obesity (Silver Spring).* - 2008. – Vol.16, №11. – P. 2481–2488
87. Popkin B. Water, Hydration and Health / B. Popkin, K. D’Anci, I. Rosenberg // *Nutr. Rev.* - 2010. – Vol.68, №8. – P. 439–458
88. Popkin B.M. Water and food consumption patterns of U.S. adults from 1999 to 2001 / B.M. Popkin, D.V. Barclay, S.J. Nielsen // *Obes. Res.* - 2005. – Vol.13, №12. – P. 2146–2152
89. Zizza C.A. Total water intakes of community-living middle-old and oldest-old adults / C.A. Zizza, K.J. Ellison, C.M. Wernette // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2009.– Vol.64, №4. – P. 481–486
90. Малик О.Р. Аутоеротична смерть: судово-медична характеристика // Матеріали The II International Science Conference «Modern Issues of Practice and Theory» (January 17-19, 2022), London, Great Britain. - С. 212-214.
91. Uva J.L. Review: Autoerotic asphyxiation in the United States. *Journal of Forensic Sciences*, 40. - 1995. - p. 574 - 581.
92. Gall John A.M., Payne-James J. Jason «Current Practice in Forensic Medicine. Volume 2» - John Wiley & Sons, 2016. - p.86 - 93.
93. Jay A. Siegel, Pekka J.Saukko, Geoffrey C.Knupfer. *Encyclopedia of Forensic Sciences.* Academic Press, 2000. - p. 295 - 299.
94. Сторож В. В., Белік Н. О. Психологічні особливості ставлення жінок до власної вагітності. *Spirit time.* 2020. №2 (26). С.24-26.
95. Психологическая характеристика женщин на поздних этапах беременности / К. С. Карташова и др. *Вестн. ТГПУ.* 2010. Вып. 2 (92). С. 103-106.
96. Цареградская Ж. В. Ребенок от зачатия до года. М. : Астрель, 2005. 281 с.
97. Психология и психоанализ беременности. Хрестоматия / ред.-сост. Д. Я. Райгородский. Самара : Бахрах-М, 2013. 784 с.
98. Назаренко Л. Г. Роль стану психоемоційної сфери вагітної жінки при нормальному і ускладненому гестаційному процесі (огляд літератури). *Жіночий лікар.* 2013. № 2. С. 42-46.
99. Панченко Л. Л. Диагностика стресса: учеб. пособие. Владивосток: Морской гос. ун-т, 2005. 35 с.
100. Носкова О. В. Особенности тревожного состояния женщин при беременности и его психокоррекция. *Мед. психология.* 2008. № 3. С. 52-56.

101. Мазухова Л., Кельчикова С., Маскалова Э., Дубовицка З., Малиновска Н. Оценка тревожности и связанных с ней факторов у беременных женщин. *Акушерство и гинекология*. 2021. №3. С. 66-72.
102. Перова Е. И., Стеняева Н. Н., Аполихина И. А. Беременность на фоне тревожно-депрессивных состояний. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 7. С. 14-17.
103. Балашов П. П., Колесникова А. М. Возможности медикаментозной терапии тревожных расстройств у женщин в период беременности. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013. № 7. С. 60-64.
104. Субботина Л. Ю. Психологическая защита и стресс. Харьков : «Гуманитарный Центр», 2013. 300 с.
105. Кулага М. С. Динамика тревожных состояний женщин в дородовой и послеродовой период. *Философия и социальные науки*. 2014. № 3. С. 68-71.
106. Гурова О. С. Психологическое время женщин на разных сроках беременности. *Известия Алтайского гос. ун-та*. 2013. Т. 2, № 2 (78). С. 47-51.
107. Сурмач М. Ю., Богдан О. Г., Синицкая А. В. Уровень тревожности женщины во время беременности и медико-социальные факторы, влияющие на него. *Вестн. Смолен. гос. мед. академии*. 2012 № 2. С. 12-18.
108. Камінський В. В., Ткачук Р. Р. Особливості психоемоційного стану вагітних на фоні вегетативної дисфункції. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 30. С.120-135.
109. Вдовиченко Ю. П., Жук С. И., Щуревская О. Д. Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов. К. : ЧП «Принт Лайн», 2014. 64 с.
110. Жук І. С., Щуревська О. Д., Вітер В. П. Пренатальний стрес та його наслідки (огляд літератури). *Здоровье женщины*. 2015. № 1. С. 41-44.
111. Худавердян А. Д. Прогностическое значение комплексной оценки особенностей кровообращения и гормонального баланса в системе мать-плацента-плод у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.01. Ереван, 2016. 36 с.
112. Худавердян А. Д., Абрамян А.С. Перспективы использования математической модели для оценки состояния кровообращения в системе мать-плацента-плод. *Вопросы теоретической и клинической медицины*. 2016. Т. 19, № 2 (105). С. 42-44.
113. *Акушерство та гінекологія : у 4 т. : нац. підручник / за ред. акад. НАМН України, проф. В. М. Запорожана*. Т. 1: Акушерство. В. М. Запорожан та ін. Київ : ВСВ «Медицина», 2013. 1032 с.

114. Ходаківська О. М. Психологічний вплив стресу на вагітність жінки і на взаємини молодого подружжя. Збірник наукових праць Кам'янець-Подільського нац. ун-ту імені Івана Огієнка, Ін-ту психології ім. Г. С. Костюка АПН України. 2011. Вип. 13. С. 586-596.
115. Жук І. С., Щуревська О. Д. Стрес-програмування плода. Здоров'я жінчини. 2017. № 1. С. 116-119.
116. Жук І. С., Щуревська О. Д., Вітер В. П. Психологічні аспекти невиношування вагітності (огляд літератури). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. № 2. С. 132-136.
117. Венцківська І. Б., Майданник О. Ф., Вітовський Я. М. Вплив психоемоційного навантаження на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ : Інтермед, 2010. С. 20-24.
118. Живецька-Денисова А. А., Ткаченко В. Б., Воробйова І. І. Психологічні складові невиношування вагітності. Шляхи подолання. Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 348-355.
119. Шевченко А. О., Круть Ю. Я. Психоемоційні аспекти стану вагітних із загрозою передчасних пологів. Здоров'я жінчини. 2018. -№ 10. -С. 51-55.
120. Лысенко О. В., Занько С. Н., Лысенко С. В. Характеристика типичных психологических состояний при нормальной и осложненной поздним гестозом беременности. Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. 2004. Т. 3, № 1. С. 62-68.
121. Анисимова К. А. Особенности некоторых когнитивных функций при беременности с гипертензивными осложнениями. APRIORI. Серия «Гуманитарные науки». 2013. Вып. 1. URL: <http://apriori-journal.ru/journal-gumanitarnie-nauki/id/54>
122. Associations of depression and depressive symptoms with preeclampsia: results from a Peruvian case-control study / С. I. Qiu et al. BMC Womens Health Womens Health. 2007. Vol. 7. P. 15.
123. Preeclampsia and depression: a case-control study in Tehran / R. Kharaghani et al. Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 286, N 1. P. 249-253.
124. Prenatal depression and stress - risk factors for placental pathology and spontaneous abortion / I. P. Marinescu et al. Rom. J. Morphol Embryol. 2014. Vol. 55, Suppl 3. P. 1155-1160.
125. Анищенко О. О. Психологія здоров'я жінок з ускладненою вагітністю: стан, проблеми та шляхи вирішення. Актуальні проблеми психології. Т. 1. Організаційна психологія. Економічна психологія. Соціальна психологія. Ч. 25 / за ред. С. Д. Максименка, Л. М. Карамушки. 2010. С. 142-147.
126. Поляков А. В. Психологические переживания в период беременности как факторы, влияющие на нарушения у ребенка. Вестн. Балтийской пед. академии. 2003. № 52. С. 106-110.

127. Добряков И. В. Перинатальная психология. СПб : Питер, 2009. 234 с.
128. Роль перинатального материнского стресса в формировании психосоматического статуса детей первого года жизни / Е. А. Чернуха и др. Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 9-16.
129. Жук І. С., Щуревська О. Д, Пехньо Т.В. Реалії сучасної акушерської практики. Здоров'я жінки. 2017. № 3. С. 20-22.
130. Резников А. Г. Пренатальные факторы функциональной нейроэндокринной патологии в аспекте экспериментальных исследований. Репродуктивная эндокринология. 2016. № 3. С. 8-15.
131. Сюсюка В.Г. Комплексная оценка гормонального профиля беременных с психоэмоциональными нарушениями, в контексте тревожности. Репродуктивная медицина. 2018. №3(36). С.52-59.
132. Сюсюка В.Г. Оценка баланса кортизол/инсулин у беременных с различным уровнем тревожности. Сучасні медичні технології. 2015. №1. С.65-70.
133. Полякова О. Н. Стресс: причины, последствия, преодоление / под ред. А. С. Батуева. СПб.: Речь, 2008. 144 с.
134. Perinatal Maternal Mental Health, Fetal Programming and Child Development / A. J. Lewis et al. Healthcare (Basel). 2015. Vol. 3, N 4. P. 1212-1227.
135. Reynolds R. M. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis – 2012 Curt Richter Award Winner. Psychoneuroendocrinology. 2013. Vol. 38, N 1. P. 1-11.
136. Reynolds R. M. Programming effects of glucocorticoids. Clin. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 56, N 3. P. 602-609.
137. Maternal Prenatal Mental Health and Placental 11 β -HSD2 Gene Expression: Initial Findings from the Mercy Pregnancy and Emotional Wellbeing Study / S. Seth et al. In. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 6, N 11. P. 27482-27496.
138. Maternal prenatal anxiety and down-regulation of placental 11 β -HSD2 / K. J. O'Donnell et al. Psychoneuroendocrinology. 2012. Vol. 37, N 6. P. 818-826.
139. O'Donnell K., O'Connor T. G., Glover V. Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. Dev Neurosci. 2009. Vol. 31, N 4. P. 285-292.
140. Prenatal anxiety and depression, fetal programming and placental function / V. Glover et al. Psychoneuroendocrinology. 2015. Vol. 61. P. 3-4.
141. Сароян М. Ю., Худавердян А. Д. Сдвиги уровня пролактина в крови беременных крыс, подвергнутых хроническому стрессу, и у их потомства. Мед. наука Армении НАН РА. 2014. № 4. С. 123-127.

142. Huizink A. C., Mulder E. J. H., Buitelaar J. K. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychological Bulletin*. 2004. Vol. 130. P. 115-142.
143. Кант І. Критика чистого розуму / І. Кант. Переклад з німецької Ю. Федорченка. – Київ : Юніверс, 2000. – 504 с. ISBN 966-7305-32-5
144. Кіщук І. Психологічна травма: пацієнт прагне компенсації / І. Кіщук // Медична практика: організаційні та правові аспекти. – 2012. – №6. – С. 42–46. DOI <https://doi.org/10.32836/2310-9653-2020-3.6>
145. Коробейнікова Л. Г. Діагностика психофізіологічного стану організму як одна з ключових проблем спортивної медицини / Л. Г. Коробейнікова, Г. В. Коробейніков, Ю. А. Радченко, Т. Г. Данько // Спортивна медицина. – 2016. – № 1. – С. 3–10. URI: <http://reposit.uni-sport.edu.ua/handle/787878787/1072>
146. Пилипака Ю. І. Стрес як загальний адаптаційний синдром та психічне здоров'я особистості / Ю. І. Пилипака, В. Л. Романюк // Психологія: реальність і перспективи. – 2016. – Вип. 6. – С. 177–182. DOI: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7\(253\).245660](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7(253).245660)
147. Сельє Г. Стресс без дистресса / Г. Сельє ; пер. И. Луневой. – М. : Книга по требованию, 2012. – 128 с. ISBN 978-5-9296-0843-8
148. Сергєєва В. В. Представлення емоційного стресу у вигляді хвилі / В. В. Сергєєва // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 2010. – № 1. – С. 118–121.
149. Тімченко О. В. Сучасні підходи до вивчення психологічної ролі емоційного стресу в діяльності ризиконебезпечних професій / О. В. Тімченко // Вісник Харківського державного педагогічного університету ім. Г. С. Сковороди. Психологія. – Харків, ХДПУ, 2001. – Вип. 5. – С. 178–181.
150. Bourne R. G. Men, stress and Vietnam / R. G. Bourne. – Boston : Little, Brown, 1970. – 103 p. <https://doi.org/10.1177/136346157100800111>
151. Kolb L. C. A neuropsychological hypothesis explaining posttraumatic stress disorders / L. C. Kolb // *Amer. J. Psychiatry*. – 1987. – Vol. 144. – N 8. – P. 989–995. DOI: 10.1176/ajp.144.8.989
152. Koren D. Acute Stress Response and Posttraumatic Stress Disorder in Traffic Accident Victims: A One-Year Prospective, Follow-Up Study / D. Koren, I. Arnon, E. Klein // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – № 156. – P. 367–373. DOI: 10.1176/ajp.156.3.367
153. Maercker A. The Janus Face of Self-Perceived Growth: Toward A Two-Component Model of Posttraumatic Growth / A, Maercker, T/ Zoellner // *Psychological Inquiry*. – 2004. – Vol. 15. – Issue 1. – P. 41–48. DOI: 10.1016/j.cpr.2006.01.008

154. World Health Organization [online] URL : https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/trauma_mental_health_20180806/en/.
155. World Health Organization. URL: <http://www.who.int/topics/pregnancy/en/>
156. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care (NG201) 2021 (updated August 2021) [19 Aug 2021]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng201/resources/antenatal-care-pdf-66143709695941>
157. Озолиня Л. А. Выбор метода лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Л. А. Озолиня, Н. Н. Праведников // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 65–69.
158. Инфекции репродуктивного тракта женщин / М. В. Кажина, И. А. Наумов, В. А. Лискович [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2005. – 251 с.
159. Озолиня Л. А. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Л. А. Озолиня, Н. Н. Праведников, Н. Р. Овсепян // Вестн. Рос. гос. мед. университета. – 2013. – № 2. – С. 47–52.
160. Шуршалина А. В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии / А. В. Шуршалина // Гинекология. – 2011. – № 5. – С. 23–26.
161. Томас Дж. Боссерт, Дайана М. Баузер. Обґрунтування запровадження планування сім'ї в Україні. Разом до здоров'я. 2007. С. 36. URL: https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/1989/2020/04/AdvocacyPackage-FINAL-FINAL_ukr.pdf.
162. Діти, жінки та сім'я в Україні (Children, females and family in Ukraine). Статистичний збірник. Київ. 2020. 284 с.
163. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Fifth edition, 2016. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>
164. Hoyert Donna L. Maternal Mortality Rates in the United States 2019. National center for health statistics Health E-Stats. 2021. DOI: <https://doi.org/10.15620/cdc:103855>.
165. URL: https://opendatabot.ua/analytics/depopulation?fbclid=IwAR0yFz-wbugLJiWEfAsUAqnTAfCbf7rLrgYsVvAhLxRSKFnsSvqbY3Cs_Cg.
166. Наказ МОЗ України N 59 від 21.01.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї». URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ22463>

167. Наказ МОЗ України № 769 від 13.09.2010 «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10#Text>
168. Зупанець І.А., Бездітко Н.В., Безугла Н.П. Фармацевтична опіка вагітних як один з факторів поліпшення стану здоров'я населення України. Клінічна фармація. 2003. Т.7. №3. С. 11-14
169. Максимович Н. М. Дослідження фармацевтичної складової лікування прееклампсії у вагітних / Н. М. Максимович, О. М. Заліська, К. Л. Косяченко // Фармацевтичний часопис. - 2014. - № 1. - С. 128-132.
170. Millennium Development Goals (MDGs). URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-\(mdgs\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-(mdgs))
171. Всемирная ассамблея здравоохранения, 71. (2018). Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.): развитие детей раннего возраста: доклад Генерального директора. A71/19 Rev.1. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276426/A71_19Rev1-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y
172. Волох Д. С. Фармакоеконічний аналіз антибіотикотерапії гострих кишкових інфекцій у дітей / Д. С. Волох, Л. А. Бутко, А. Ю. Бутко, О. С. Крамарьов // Медична хімія. - 2011. - Т. 13, № 4. - С. 177.
173. Волох Д. С. Стан забезпечення населення України опіоїдними анальгетиками: результати експертного опитування / Волох Д. С., Дацюк Н. О. // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої Всесвітньому дню здоров'я, 7-8 квітня 2011 р., Київ / Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – К, 2011. – С.323–324.
174. Пономаренко М. С., Соловйов О. С., Кирпач О. В. та ін. Ноофармація, фармакоеконіка в науці, освіті, практиці / Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: Матер. міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків), 28–29 березня 2013 р. / Під ред. З. Мнушко та ін. – Харків: Вид-во НФаУ, 2013. – С. 366–367.
175. Котвіцька А. А. Оцінка фармакотерапії хворих на кір в умовах стаціонару методами АВС-,VEN-та частотного аналізу / А. А. Котвіцька, О. В. Кононенко // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 6. – С.3–9.
176. Сятиня М. Л. Використання АВС- та VEN-аналізів із метою вивчення лікарського забезпечення вагітних в умовах стаціонара/ М. Л. Сятиня, Е. О. Коваленко, Ж. М. Полова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С. 67-70.
177. Яковлева Л. В. Фармакоеконічний аналіз за методом «витратіефективність» в терапії загрози переривання вагітності / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – №6 (32). – С. 52–56.

178. Казими́рова Н.В. Влияние способа планирования семьи на течение беременности и исход первых родов : дис. канд. мед. наук : 14.00.01. Челябинск, 2003. 150 с.]
179. Гравченко Л.А. Исследования по оптимизации фармацевтической помощи в сфере планирования семьи на уровне субъекта РФ : автореф. дис. канд. фарм. наук : 14.04.03. Москва, 2012. 27 с.
180. URL:<http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>
181. Примак А.В. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика). Часть 1 // Эстетическая медицина: Научно-практический журнал. - 2006. - №2. - С. 208-214.
182. Прилепская В.Н., Назаров Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы // Consilium-medicum.- 2005. – Т.7, № 1.
183. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., Кочарян А.А. Пролонгированный режим использования комбинированных оральных контрацептивов //Фарматека. - 2007.- №1 (136).- С. 34 – 38.
184. Можейко Л. Ф. Контрацепция после родов у женщин раннего репродуктивного возраста / Л. Ф. Можейко, У. Ф. Рунец // Мед. журн. - 2021. - № 1. - С. 84-88. - Библиогр.: с. 88 (7 назв.).
185. Amory J.K. Progress and prospects in male hormonal contraception // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.- 2008.- Jun.- №15(3).- P. 255-260.
186. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, and Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub4.
187. Державна Фармакопея України / Держ. інспекція з контролю якості лікар. засобів. – 1-е вид. – Харків, 2009. – Допов. 3 : введ. в дію з 1 січ. 2010 р. наказом М-ва охорони здоров'я України від 19 жовт. 2009 р. № 746. – 279 с.
188. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. // Фарматека.–2005.– № 2 (98), С.20–24. Khosravi AR, Eslami AR, Shokri H, Kashanian M. Zataria multiflora cream for the treatment of acute vaginal candidiasis. // Int J Gynaecol Obstet. 2008, 7(5):75–80.
189. Sahoo, S.K.; Nayak, P.K.; Sarangi, D.K.; Sahoo, T.K. Intra vaginal drug delivery system: An overview. Am. J. Adv. Drug Deliv. 2013, 1, 43–55.
190. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 632 с.

191. Головкин В. А. Лекарственные средства для наружной терапии воспалений мочеполовых органов / В. А. Головкин, А. В. Головкин, В. В. Головкин. – Запорожье, 2003. – 151 с.
192. Кочергин Н. Г. Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии / Н. Г. Кочергин, Д. Д. Петрунин // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 4. – С. 59–67.
193. Microbiologic efficacy of intravaginal clindamycin cream for the treatment of bacterial vaginosis / S. Hillier, M. A. Krohn, D. H. Watts [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 76, N 3, pt. 1. – P. 407–413.
194. Absorption of clindamycin after intravaginal application of clindamycin phosphate 2% cream / M. T. Borin, G. W. Powley, K. R. Tackwell, D. H. Batts // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1995. – Vol. 35, N 6. – P. 833–841.
195. Post-expansile hydrogel foam aerosol of PG-liposomes: a novel delivery system for vaginal drug delivery applications / W. Z. Li, N. Zhao, Y. Q. Zhou [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 47, N 1. – P. 162–169.
196. Woolley P. D. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis / P. D. Woolley, S. P. Higgins // *Br. J. Clin. Pract.* – 1995. – Vol. 49, N 2. – P. 65–66.
197. Головкин В. А. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования и применения / В. А. Головкин, В. В. Головкин, А. В. Головкин. – Запорожье, 2000. – 271 с.
198. Koumans E. H. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data / E. H. Koumans, L. E. Markowitz, V. Hogan // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 35, Suppl. 2. – P. S152–S172.
199. Хрянин А. А. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения / А. А. Хрянин, О. В. Решетников // *Мед. совет.* – 2014. – № 17. – С. 128–133.
200. Дроговоз К. В. Фармакологічне обґрунтування створення нового комбінованого крему для лікування неспецифічного вагініту / К. В. Дроговоз // *Вісн. фармації.* – 2012. – № 4. – С. 78–81.
201. Фармакологічне обґрунтування створення нового комбінованого крему з тербінафіном для лікування неспецифічного вагініту / К. В. Дроговоз, Г. В. Зайченко, М. О. Ляпунов, О. С. Бусигін // *Клін. фармація.* – 2013. – № 2. – С. 56–61.
202. The elaboration of sulfacetamide gynecological ointment / S. S. Kamaeva, L. A. Potselueva, S. M. Lebedeva, A. A. Kamaev // *New challenges, new approaches, new solutions : 3rd Young medics international conference, 19-21 Sept. 2005.* – Yerevan, 2005. – P. 88–89.

203. Фармацевтична розробка та впровадження лікарських плівок: лабораторія – аптека – клініка / І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, О. Я. Коритнюк, С. С. Єрошенко // Фармацевт. часопис. – 2012. – № 1. – С. 24–27.
204. Рудько Е. А. Разработка составов и технологии лекарственных препаратов с офлоксацином для лечения инфекционных урогенитальных и кожных заболеваний : автореф. дис... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Рудько Елена Александровна ; [Курск. гос. мед. университет]. – Курск, 2006. – 22 с.
205. Термически модифицированные пленки на основе хитозана и антибиотиков цефалоспоринового ряда / Е. И. Кулиш, Н. Р. Резяпова, Р. Х. Мударисова [и др.] // Вестн. Башкир. университета. – 2009. – № 2. – С. 377–380.
206. Литвиненко Т. Н. Перспективы использования полимерных пленок для лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы у женщин / Т. Н. Литвиненко // Запорож. мед. журнал. – 2014. – № 2. – С. 115–117.
207. Литвиненко Т. Н. Разработка полимерных пленок с гентамицина сульфатом для терапевтической коррекции эрозии (псевдоэрозий) шейки матки / Т. Н. Литвиненко // Акт. питания фармацевт. і мед. науки та практики. – 2014. – № 2. – С. 8–10.
208. Новая адресная иммобилизованная лекарственная форма – лекарственные желатиновые пленки / В. Н. Ананьев, Ю. Т. Новиков, В. А. Фурин [и др.]. – М. : Мед. книга, 2004. – 215, [1] с.
209. Максимович Н. М. Оптимізація фармацевтичної допомоги при захворюваннях у вагітних жінок : дис. канд. фарм. наук : 15.00.01. Львів, 2017. 178 с.
210. Салтук А. В. Разработка научно-методических подходов к организации фармацевтической помощи беременным (на примере Омской области) : дис. канд. фарм. наук : 14.04.03. Омск, 2012. 188 с.
211. Касютина О.Л. Разработка методических подходов по совершенствованию лекарственного обеспечения женщин в период беременности : дис. канд. фарм. наук : 14.04.03. Пятигорск, 2013. 224 с.
212. Шилкіна О.О. Науково-практичні підходи до удосконалення системи фармацевтичної опіки в Україні : автореф. дис. канд. фарм. наук : 15.00.01. Харків, 2019. 26 с.
213. Зупанець І.А., Ліщишина О.М., Шилкіна О.О., Пропіснова В.В.. Проект протоколу провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських препаратів: попередження небажаної вагітності та сприяння плануванню сім'ї. Клінічна фармація. 2016. Т. 20. №1 С. 18-25.
214. https://pl.wikipedia.org/wiki/Ostr%C3%B3wka_wynios

215. Von Cossel M. Perennial wild plant mixtures for biomass production: Impact of species composition dynamics on yield performance over a five-year cultivation period in southwest Germany / M. von Cossel, I. Lewandowski // *European Journal of Agronomy*. – 2016. – Vol. 79. – P. 74-89.
216. Cao H. Phytochemical-mediated glioma targeted treatment: drug resistance and novel delivery systems / H. Cao, X. Li, F. Wang [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 27, No. 4. – P. 599-629.
217. Boussin A. Mise à jour d'un site de toxicologie végétale à destination des vétérinaires : Végétox 2 : Doctoral dissertation / Boussin A., 2019.
218. Thévenin T. Quelle éthique, quelles pratiques pour des plantes médicinales de qualité ? / T. Thévenin // *Phytothérapie*. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 123-130.
219. Ekoflora Ukrayiny. Tom 2 / Za red. YA.P. Didukha. – Kyiv: Fitosotsiotsentr, 2004. – 480 s.
220. Chervona knyha Ukrayiny. Roslynnyy svit / Za red. YA.P. Didukha. – Kyiv: Hlobalkonsaltny, 2009. – 900 s.
221. Hao D.-C. Anticancer chemodiversity of Ranunculaceae medicinal plants / D.-C. Hao // *Biodiversity, Chemodiversity, and Pharmacotherapy*. – 2019. – P. 223-259.
222. Hao D.-C. Mining chemodiversity from biodiversity: pharmacophylogeny of medicinal plants of Ranunculaceae / D.-C. Hao, P.-G. Xiao, H.-Y. Ma [et al.] // *Chinese Journal of Natural Medicines*. – 2015. – Vol. 13(7). – P. 507-520.
223. Konechna RT, Konechnyi YuT, Petrina RO, Shykula RH, Wieczorek P, Jasicka-Misiak I, et al. Obtaining and research of callus mass of *Gentiana lutea* L. roots. *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.* 2015;6(4):1490-1495.
224. Shimizu K. Plant regeneration from suspension cell culture of *Delphinium* / K. Shimizu, T. Yogai, F. Hashimoto [et al.] // *The Japanese Society for Horticultural Science*. – 2004. – Vol. 73. – P. 435-40.
225. Hosokawa K. In vitro adventitious shoot formation on petioles of commercial cultivars of *Delphinium* / K. Hosokawa, H. Koiwa, S. Yamamura // *Scientia Horticulturae*. – 2001. – Vol. 90. – P. 143-50.
226. Murphy K. Increased 'growth in vitro and survival ex vitro of *Delphinium* / K. Murphy, J. Santamaria, W. Davies [et al.] // *Journal of Horticultural Science and Biotechnology*. – 1998. – Vol. 73. – P. 725-29.
227. Murashige T. A revised medium for rapid growth and bioassays with tobacco tissue cultures / T. Murashige, F. Skoog // *Physiologia plantarum*. – 1962. – V. 15, № 3. – P. 473-497.
228. Державна Фармакопея України [State Pharmacopoeia of Ukraine]. 1st edition. Appendix 1. Kharkiv: State Enterprise "Scientific Expert pharmacopoeia center"; 2004. 520 p. Ukrainian.

229. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny / Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyy naukovyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv». – 1-e vyd. – Kharkiv: Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyy naukovyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv», 2001.
230. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny. Dopovnennya 2 / Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyy naukovyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv». – 1-e vyd. – Kharkiv: Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyy naukovyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv», 2008. – 617 s.
231. Skotti, E. (2014). Total phenolic content, antioxidant activity and toxicity of aqueous extracts from selected Greek medicinal and aromatic plants. *Industrial Crops and Products*, 53, 46- 54. DOI:10.1016/j.indcrop.2013.12.013.
232. Do, Q. D. (2014). Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22, 296-302. DOI:10.1016/j.jfda.2013.11.001.
233. Vanderslott S, Marks T. Charting mandatory childhood vaccination policies worldwide. *Vaccine*. 2021 Jul 5; 39(30): 4054-4062. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.04.065.
234. Immunization dashboard. WHO. <https://immunizationdata.who.int/>
235. King J, Ferraz OLM, Jones A. Mandatory COVID-19 vaccination and human rights. *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):220-222. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02873-7.
236. Gravagna K, Becker A, Valeris-Chacin R, Mohammed I, Tambe S, Awan FA, Toomey TL, Basta NE. Global assessment of national mandatory vaccination policies and consequences of non-compliance. *Vaccine*. 2020 Nov 17;38(49):7865-7873. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.063.
237. Tokish H, Solanto MV. The problem of vaccination refusal: a review with guidance for pediatricians. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Oct;32(5):683-693. doi: 10.1097/MOP.0000000000000937.
238. Cooper S, Burnett RJ, Sambala EZ, Schmidt BM, Wiysonge CS. Communication regarding routine childhood vaccination. *S Afr Med J*. 2019 Dec 12;110(1):5-6. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v110i1.14356.
239. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии : руководство для врачей / В.К. Гостищев. - М. : ГОЭТАР-Медиа. - 2007. – С. 46 - 77.
240. Маслов В.И. Хирургия. - М. : Академия. - 2012. – 288 с.
241. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К. Абаев. – Ростов-на-Дону : Феникс. - 2006. – 427 с.
242. Заруцкий Я.Л. Хирургическая инфекция. - К. : Феникс. – 2009. – 296 с.

243. Шабловская Т.А. Современные подходы к комплексному лечению гнойно-некротических заболеваний мягких тканей / Т.А. Шабловская, Д.Н. Панченков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI, №4. – С. 498-507.
244. Шапринський В.О. Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми / В.О. Шапринський, С.С. Скальський, С.В. Паламарчук, Є.В. Шапринський // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. – 2015. - №3. – С. 70-73.
245. Esposito S., Noviello S., Leone S. The epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infection // *Cur. Opin. Infect. Dis.* - 2016. – Vol. 2. – P. 109 – 115.
246. Rolstadt B., Ovington L. Principles of wound management. In: *Acute and Chronic Wounds: Current Management Concepts*. 3rd ed. / St. Louis, MO: Mosby/Elsevier, 2007. – P. 391 – 425.
247. Заруцький Я.Л. Особливості надання хірургічної допомоги під час АТО / Я.Л. Заруцький, А.Є. Ткаченко // *Військова медицина України*. – 2015. – Т.15, №1. – С.35 – 40.
248. Воєнно-польова хірургія / за ред. Я.Л. Заруцького, В.Я. Білого. – К. : Фенікс, 2018. – 552 с.
249. Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. – М., 2009. – 92 с.
250. Даценко Б. М. Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции / Б. М. Даценко // *Клінічна хірургія*. – 2007. – № 11–12. – С. 19 - 20.
251. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран. Проблемы лекарственной терапии / Даценко Б.М. – К. : Здоров'я, 1995. – 344 с.
252. Кондратенко П.Г. Хирургическая инфекция. Практическое руководство / Кондратенко П.Г., Соболев В.В. – Донецк : «Новий світ», 2007. – 511 с.
253. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О.Э. Луцевич, О.Б. Тамразова, А.Ю. Шикунова [и др.] // *Хирургия*. – 2011. – № 5. – С. 72-77.
254. Acute wounds: an overview of the physiological healing process / E.A. Baker, S. El-Gaddal, L. Williams [et al.] // *Nurs Times*. – 2004. – Vol.27, №2. – P.50-53.
255. Даценко Б.М., Белов С.Г., Тамм Т.И. Гнойная рана / Даценко Б.М., Белов С.Г., Тамм Т.И. – К. : Здоров'я, 1985. – 136с.
256. Кузин М.И. Общие принципы лечения гнойных ран: Метод. рекомендации / М.И. Кузин. – М., 1985. – 31 с.

257. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / [Костюченко Б.М., Карлов В.А., Шимкевич Л.Л. и др.]; под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – [2-е изд.] – М.: Медицина, 1990.– 592с.
258. Krasner D. Wound Care: how to use the Red-Yellow-Black system // Am. J. Nursing. – 1995. - Vol. 95, №5. – P. 44-47.
259. Eskes A.M., Gerbens L.A., Van der Horst C.M., Vermeulen H., Ubbink D.T. Is the red-yellow-black scheme suitable to classify donor site wounds? An inter-observer analysis. // Burns. – 2011. - Vol. 37, №5. – P. 822-828.
260. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов : рук. для врачей / под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 672 с.
261. Военно-польова хірургія : підручник / за ред. Я.Л. Заруцького, В.М. Запорожана. – Одеса : ОНМедУ, 2016. – 416 с.
262. Guidelines for the prevention of infections associated with combat-related injuries: 2011 update (endorsed by the Infection Diseases Society of America and the Surgical Infection Society) / D.R. Hospenthal, C.K. Murray, R.C. Andersen [et al.] // J Trauma. – 2011. - Vol.71 (2). – P. 210 – 264.
263. Тамм Т.И. Критерии оценки течения гнойно-воспалительного процесса в мягких тканях и полостях / Т.И. Тамм, С.Г. Белов // Клініч. хірургія. – 2003. – №11. – С. 59-60.
264. Іващенко Д.М. Комплексне лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / Д.М. Іващенко. – Полтава, 2017. - 24 с.
265. Даценко Б.М. Раневой процесс как фундаментальная проблема современной клинической хирургии / Б.М. Даценко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини . – 2007 – Т.7, Вип. 1-2 (17-18) - С. 212 – 214.
266. Хирургические инфекции: практическое руководство / Сидоренко В.С., Карабак В.А., Костюченко А.Л. [и др.]; под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – М. : Литтера. – 2006. – 736 с.
267. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения. / Л.А. Блатун // Consilium medicum. Хирургия. – 2007. – Т.9, №1. – С. 9-16.
268. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. /Л.А. Блатун // Хирургия. – 2011. – №4. – С. 51-59.
269. Сажин В.П., Авдовенко А.Л., Бодрова Н.Г. Ранняя диагностика внутрибольничной инфекции на основе мониторинга раневой микрофлоры в отделении гнойной хирургии // Хирургия. – 2007. - №10. – С. 30 – 34.

270. Волков А.О., Большакова Г.М. Мікрофлора гнійних ран та сучасні підступи щодо застосування антисептиків в хірургічній практиці // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2009. - №2. – С. 19 – 23.
271. Bolton L. Operational definition of moist wound healing // *J Wound Ostomy Contience Nurs*. – 2007. – Vol.34. – P. 23 – 32.
272. Bryan J. Moist wound healing: a concept that changed our practice // *J. Wound Care*. – 2004. – Vol. 13. – P. 227 – 235.
273. Steed D.I., Donohoe D., Webster M.W., Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. // *J. Am. Coll. Surg.* – 1996. – Vol. 183. – P. 61 – 65.
274. Brown D.L., Kao W.W., Greenhalgh D.G. Apoptosis down-regulates inflammation under the advancing epithelial wound edge // *Surgery*. - 1997. – Vol.121. – P.372 – 380.
275. Collier M. Wound bed preparation: theory to practice. // *Nurse Stand*. – 2003. – Vol. 17. – P. 45 – 52.
276. Falanga V. Introducing the concept of wound bed preparation // *Int. Forum Wound Care*. – 2001. – Vol. 16. – P. 1 – 4
277. Третьяков А.А. Лечение гнойных ран / А.А. Третьяков, С.В. Петров, А.Н. Неверов, А.Ф. Щетинин // *Новости хирургии*. – 2015. - Т. 23, №6. – С. 680 – 687.
278. Нурмаков Д.А. Лечение гнойных ран (обзор литературы) / Д.А. Нурмаков // *Вестник КазНМУ*. – 2016. – Т.1, №3. – С. 134 – 137.
279. Привольнев В.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В.В. Привольнев, Е.В. Каракулина // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия*. – 2011. – Т.13, №3. – С.214 – 222.
280. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения / В.Н. Оболенский // *РМЖ «Хирургия»*. – 2013. - №5. – С. 282 – 289.
281. Андреев Д.Ю. Современные раневые покрытия. Часть I. / Д.Ю. Андреев, Б.А. Парамонов, А.М. Мухтарова // *Вестник хирургии*. – 2009. – Т.168, №3. – С. 98 – 101.
282. Jones V. ABC of wound healing/ Wound dressings / V. Jones, J.E. Grey, K.G. Harding // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332. – P. 777 – 780.
283. Винник Ю.С. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелов, Н.С. Соловьева, Е.И. Шишацкая, М.Н. Кузнецов // *Новости хирургии*. – 2015. – Т.23, №5. – С. 552 – 558.
284. Anghel I. Modified wound dressing with phyto-nanostructured coating to prevent staphylococcal and pseudomonal biofilm development / I. Anghel // *Nanoscale Research Letters*. – 2012. – Vol. 7. – P. 690.

285. Шевченко Ю.Л. Современные возможности комплексного лечения гнойных ран / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, А.Л. Рябов, В.В. Кулабухов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, №2. – С. 9 – 12.
286. Peinemann F. Negative-Pressure Wound Therapy. Systematic Review of randomized Controlled Trials / F/ Peinemann, S. Sauerland // Deutsches Arzteblatt International. – 2011. – Vol/108 (220. – P. 381 – 389.
287. Оболенский В.Н. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции / В.Н. Оболенский [и др.] // РМЖ «Хирургия». – 2010. – Т.18, №17. – С. 1064 – 1072.
288. Оболенский В.Н. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / В.Н. Оболенский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2012. – №12. – С. 50 – 55.
289. Ивануса С.Я. Современные принципы лечения гнойных ран: Учебное пособие для слушателей факультета подготовки врачей и ординаторов по специальности «Хирургия» / С. Я. Ивануса, П. Н. Зубарев, Б. В. Рисман, О. А. Литвинов — СПб.: «Онли-Пресс», 2017. - 36 с.
290. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2013. – 2360 с.
291. Родин А.В. Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга / А.В. Родин, В.В. Привольнев, В.А. Савкин // Абдоминальная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2017. – Т.67 – 68, №3-4. – С. 43 – 48.
292. Bigliardi P.L., Alsagoff S.L., El-Kafrawi H.Y., Pyon J.K., Villa M.A. Povidone-iodine in wound healing: A review of current concepts and practices // Int. J. Surg. – 2017. – Vol. 44. – P. 260 – 268.
293. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. Проф. Б.Р. Гельфанда и др. – М. : «Издательство МАИ», 2015. – 109 с.
294. Девятов В.А. Применение в хирургии электрохимически активированных водных растворов и лекарственных средств на их основе // Врач. – 2000. - №5. – С. 30 – 31.
295. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. Проф. Б.Р. Гельфанда и др. – М. : «Издательство МАИ», 2015. – 109 с.
296. Vogt P.M., Hauser J., Rossbach O., Bosse B., Fleischer W. et al. Polyvinyl pyrrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelization by combining moisture and antiseptics. A new concept in wound therapy // Wound Repair Regen. – 2001. – Vol.9, №2. – P. 116 – 122.

297. Чекмарева И.А. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодсодержащими мазями / И.А. Чекмарева, Л.А. Блатун, Р.П. Терехова, О.А. Захарова, Е.В. Кочергина // Хирургия. – 2014. – №1. – С. 54 – 58.
298. Привольнев В.В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? / В.В. Привольнев, Н.А. Зубарева, Е.В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т.19, №2. – С. 131 – 138.
299. Суковатых Б.С. Эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б.С. Суковатых, А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панктушева, С.А. Абрамова // Новости хирургии. – 2015. - Т.23, №2. – С. 138 – 144.
300. Кубышкин В.А. Антибиотикопрофилактика инфекции области хирургического вмешательства в плановой абдоминальной хирургии / В.А. Кубышкин, Е.П. Хлебников //РМЖ. Урология. Хирургия. – 2003. – Т.11, №24. – С. 43 – 48.
301. Коженков В.С. Застосування цефалоспоринів третього покоління з метою профілактики та терапії гнійних ускладнень в травматології та ортопедії / В.С. Коженков, А.В. Кудієвський, В.М. Пшец, Ю.Г. Резніченко // Запорізький медичний журнал. – 2004. – Т.25, №4. – С. 27 – 30.
302. Белобородов В.Б. Проблемы антибактериальной терапии хирургических инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой / В.Б. Белобородов // Consilium medicum. – 2005. – Т.7, №4. – С. 18 – 20.
303. Привольнев В.В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран / В.В. Привольнев // Раны и раневые инфекции. Журнал им. Проф. Б.М. Костюченка. – 2015. – Т.2, №1. – С. 13 – 18.
304. Привольнев В.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани / В.В. Привольнев, А.В. Родин, Е.В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №2. – С. 118 – 132.
305. Neely A.N., Gardner J., Durkee P. Are topical antimicrobials effective against bacteria that are highly resistant to systemic antibiotics? // J. Burn. Care Res. – 2009. – Vol. 30, №1. – P. 19 – 29.
306. Привольнев В.В. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России / В.В. Привольнев, Ю.С. Пасхалова, А.В. Родин, В.А. Митиш // Раны и раневые инфекции. Журнал им. Проф. Б.М. Костюченка. – 2016. – Т.3, №1. – С. 19 – 24.
307. Лігоненко О.В. Використання бактеріофагів у комплексі лікування хронічних ран / О.В. Лігоненко [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2011. - №11. – С.29.

308. Стеценко Б.Г. Обзор местных медикаментозных средств, применяемых в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Б.Г. Стеценко, Б.В. Рисман, В.А. Дивеев, М.В. Сиряков, Г.Г. Иванов // Раны и раневые инфекции. Журнал им. Проф. Б.М. Костюченка. – 2018. – Т.5, №1. – С. 10 – 15.
309. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов // Иммунология. – 2004. - №4. – С. 247 – 251.
310. Ковальчук Л.В. Иммуоцитокينات и локальная иммунокоррекция / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Иммунология. – 2005. - №1. – С. 4 – 7.
- 311.
312. Григорян А.Ю. Местное лечение гнойных ран медикаментозной комбинацией на основе полиэтиленоксида / А.Ю. Григорян, Е.С. Мишина, А.С. Горохова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №2 (ч.1). – С. 20 – 23.
313. Яремчук А.А. Технология получения и стандартизация комбинированной мази с бензалкония хлоридом, левомецетином и декспантенолом. Автореф. дис. канд.фарм. н. 14.04.01- Технология получения лекарств, фарм. химия, фармакогнозия. Орг. фармацев. дела, Витебск, 2013. – 23 с.
314. Иванчик Л.Б., Дороговоз С.М., Гербіна Н.А. Переваги складу та активності нової комбінованої мазі з етонієм у лікуванні ранового процесу / Л.Б. Иванчик, С.М. Дороговоз, Н.А. Гербіна, К.О. Калько, В.В. Штробля // Врачебное дело. – 2019. - №1-2. – С.126 – 133.
315. Jonson S.M., Saint John B.E., Dine A.P. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review // Surgical Infections. – 2008. – Vol. 9, №2. – P. 205 – 213.
316. Григорьян А.Ю. Лечение гнойных ран с применением многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, А.В. Иванов, Л.В. Жилиева и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – Т.111, №16. – Выпуск 15. – С. 205 – 211.
317. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. – Запорожье, ЗГМУ. - 2005. – 160 с.
318. Гринь И.В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на заживление термического ожога у крыс / И.В. Гринь, С.И. Миронченко, В.В. Гринь // Междунар. студ. научный вестник. – 2014. - №2; <http://www.eduherald.ru/article/viewd/11847>
319. Измайлов С.Г. Экспериментальное обоснование применения мазей на водорастворимой основе, содержащих ксимедон, в лечении гнойных ран мягких тканей / С.Г. Измайлов, А.Ю. Жариков, В.В. Бесчастнов, А.А. Ботяков // Материалы IV Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием, Ярославль, 14-15 мая 2007. – Ярославль, 2007. – С.119 – 121.

320. Безрукавий Є.А. Розробка складу, технології та дослідження мазі для застосування на стадії репарації ран : Автореф. дис... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Є.А. Безрукавий; Нац. фармацевт. ун-т. – Х., 2007. – 21 с.
321. Leekha S., Terrell C., Edson R. General Principles of Antimicrobial Therapy // Mayo Clinic Proceedings. — 2011. — Vol. 86(2). — P. 156-167
322. Emergency War Surgery. – Fourth United States Revision. – San-Antonio, 2013
323. Йовенко И. А., Криштафор Д. А., Кобеляцкий Ю. Ю., Мынка В. Ю., Царев А. В., Кузьмова Е. А., Дубовская Л. Л., Белоцерковец О. В. Бактериальный контроль при тяжелой огнестрельной травме / Медицина неотложных состояний. – 2015. – 2(65). – С. 171-175.
324. Абаев Ю. К. История лечения ран хирургическими повязками. Медицинские знания. 2012 ; (2) : 9-12.
325. Андреев А. А., Глухов А. А., Остроушко А. П., Карапатьян А. Р., Чуян А. О. Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017 ; 10(1) : 64-71.
326. Девяткин А. А., Супильников А. А., Гуленко О. Н., Павлова О. Н. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса. Медицинский вестник. 2016 ; (23) : 144-151.
327. Доценко Б. М., Седак В. В. Теоретическое обоснование технологии полифункциональных аэрозолей. Москва : Медицина, 2010. 279 с. Дронов А. И., Скомаровский А. А., Колесник В. А. и др. Современные подходы к лечению ран в зависимости от фаз раневого процесса. Шпитальна хірургія. 2013 ; (2) : 68-69.
328. Квитчатая А. И., Лукиенко О. В., Оклей Д. В. Бактериальные инфекции кожных покровов: рациональное лечение, эффективная профилактика, фармацевтическая опека. Аптека. № 24 (895) от 17.06.2013.
329. Кенжекулов К. К. Новые подходы к лечению гнойных ран. Современная медицина : актуальные вопросы : сб. статей по материалам LIV-LV междунар. научно-практ. конф. Новосибирск : СибАК. 2016 ; 4-5(49) : 114-121.
330. Кищенко В. М., Степанова Э. Ф. Разработка оригинальной лекарственной формы - пленок ранозаживляющего действия. Успехи современного естествознания. 2014 ; (12) : 76-78.
331. Кобелева Т. А., Сичко А. И., Илиев К. И. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе: монография. Минздрав России, Тюменский ГМУ. Тамбов : ООО Консалтинговая компания Юком. 2017. 88 с.
332. Кобець Ю. М. Розробка складу та технології комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу : дис. канд. фармацевт. наук. Харків. 2008. 159 с.

333. Коваленко О. М. Сучасні ранові покриття (огляд). Сучасні медичні технології. 2010 ; (4) : 88-97.
334. Коваленко О. М., Коваленко А. О., Осадча О. І. Вплив ранових покриттів на рН рани при поверхневих опіках. Клінічна хірургія. 2017 ; (2) : 28-30.
335. Кокун О. М., Агаєв Н. А., Пішко І. О., Лозінська Н. С. Основи психологічної допомоги військовослужбовцям в умовах бойових дій : метод. посібник. Київ : НДЦ ГП ЗСУ. 2015. 170 с.
336. Колсанов А. В., Воронин А. С., Толстов А. В. и др. Оценка эффективности применения раневых фитопокрытий при лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей в эксперименте. Морфологические ведомости. 2013 ; (3) : 57-61.
337. Колсанов А. В., Толстов А. В., Воронин А. С. Новое в лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей. Вестник новых медицинских технологий. 2014 ; 18(4) : 65-66.
338. Компендиум 2019 - лекарственные препараты. За ред. В. М. Коваленка. Київ : Моріон. 2019. 2480. <http://compendium.com>. Уа
339. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадіке Ченемере Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів. Фармацевтичний журнал. 2012 ; (3) : 38-43.
340. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадіке Ченемере Некоторые вопросы реологии мягких лекарственных форм. Зб. наук. Праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2012. 21(4) : 430-438.
341. Корнієнко В. В. Морфофункціональні особливості регенерації шкіри при опіковій травмі та застосування хітозанових плівок у віковому аспекті : дис... канд. мед. наук. Суми. 2016. 199 с.
342. Жадинський А. М. Розробка способу корекції ранового процесу, що прискорює загоєння гнійних ран : автореф. дис.... канд. мед. наук. Донецьк. 2010. 19 с.
343. Жадинский А. Н., Жадинский Н. В. Лечение гнойных ран в первой фазе раневого процесса. Український журнал хірургії. 2012 ; 2(17) : 109-114.
344. Іванчик Л. Б., Бутко Я. О., Булига Л. О. Порівняння протизапальної активності комбінованих мазей вітчизняного виробництва для лікування гнійних рана на різних моделях гострого запалення. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2011 ; 6(3) : 48-52.
345. Котенко П. К., Пак Р. В., Головинова В. Ю. Движение легкораненых и легкобольных в военных госпиталях в ходе операции по принуждению Республики Грузия к миру (август 2008 г.). Военно-медицинский журнал. 2014 ; 335(9) : 14-19.

346. Кравців М. І. Комплексне лікування гнійних ран м'яких тканин : автореф. дис... канд. мед. наук. Київ, 2010. 20 с.
347. Єрещенко О. А., Стрельников Л. С., Кабачний Г. І., Компанієць Є. І. Розробка складу пінного препарату з комплексом бактеріофагів у аерозольній упаковці. Обґрунтування вибору типу пропеленту та його кількості. Запорозький мед. журнал. 2010 ; (2) : 92-95.
348. Жадинський А. М. Розробка способу корекції ранового процесу, що прискорює загоєння гнійних ран : автореф. дис.... канд. мед. наук. Донецьк. 2010. - 19 с.
349. Компанієць А. О. Вакуумні пов'язки в хірургічному лікуванні поранених з дефектами м'яких тканин при бойовій травмі: дис... канд. мед. наук. Київ. 2019. 171 с.
350. Кран О. С. Розробка складу та технології гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу: дис... канд. фарм. наук. Київ, 2015. 156 с.
351. Крайдашенко О. В., Главацький О. М. Клінічна фармакологія в практиці лікаря-анестезіолога : навч. посібник. Запоріжжя. 2016. 42 с.
352. Креми косметичні. Загальні технічні умови : ДСТУ 4765:2007. [Чинний від 2009-01-01]. Київ : Держспоживстандарт України. 2008. 7 с. (Національний стандарт України).
353. Кризина П. С. Нові лікарські засоби широкого спектру дії на основі нанодисперсних феромагнетичних порошоків для місцевого лікування ран. Україна. Здоров'я нації. 2007 ; (3-4) : 188-189.
354. Кризина П. С. Нанотехнології в місцевому лікуванні інфікованих ран. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2008 ; 7(1) : 82-84.
355. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyu A. & Pidlisnyu A. (2020). Physicochemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 1(4) : 37-39. = Фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження м'якої ЛФ протизапальної та знеболюючої дії.
356. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Зупанець І. А. та ін. Біофармація : підруч. для студентів вищ. навч. закл. і фармац. фак-тів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акред. Харків : НФАУ : Золоті сторінки, 2010. 238 с.
357. Bhowmik D. et al. (2012). Recent advances in novel topical drug delivery system. *The Pharma innovation*. 1(9) : 12-31.
358. Перцев И. М. и др. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : монография. Харьков : НФАУ; Золотые страницы. 2003. 288 с.
359. Перцев І. М., Рубан О. А. Біофармацевтичний кластер у створенні ліків. Повідомлення 1. Формування біофармацевтичного наукового напрямку. Фармацевтичний журнал. 2013 ; 1(8) : 38-45.

360. Фармацевтическая технология экстемпоральных лекарственных средств: учебник для фармац. вузов и факультетов. Под ред. В. В. Гладышева. Днепропетровск : Экономика. 2014. 374 с.
361. Улащик В. С. Трансдермальное введение лекарственных веществ и физические факторы : традиции и инновации. Минск: Беларус. наука. 2017. 266 с.
362. Woodford R. B. & Barry B. W. (1977). Barry Bioavailability and activity of topical corticosteroids from a novel drug delivery system, the aerosol quick-break foam. *J. Pharm. Sci.* 66(1) : 99-103.
363. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N. et al.(2020). The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. *Asian Journal of Pharmaceutics (Apr-Jun 2020)*. 14(2) : 297-300.
364. Mace H. & Carrion C. (1969). Technology of consistent aerosol foam dispensing without costly gadgetry. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 20(9) : 511-523.
365. Lahkar S. An overview on: pharmaceutical aerosols. *Int. Res. J. Pharm.* 2012 ; 3(9) : 68-75.
366. Яковлева Л. В., Бутенко І. Г., Бездітко К. П. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів : інформаційний лист №101. Київ. 2013. 5 с.
367. Ярных Т. Г., Хохленкова Н. В. Создание мазей с густым экстрактом коры дуба. *Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация.* 2012 ; 22(141) : 120-123.
368. Перцев И. М. и др. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : монография. Харьков : НФаУ; Золотые страницы. 2003. 288 с.
369. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyu A. & Pidlisnyu A. (2020). Physicochemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 1(4) : 37-39. = Фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження м'якої ЛФ протизапальної та знеболюючої дії.
370. Державна фармакопея України. Державна служба лікарських засобів і виробів мед. призначення. Харків, 2008. 1-е вид. Розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». С. 507-511.
371. Державна фармакопея України. ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 1. Харків : РІРЕГ, 2004. 494 с.
372. Державна фармакопея України. Державна служба лікарських засобів і виробів мед. призначення. Харків, 2008. 1-е вид. Доповнення 2 : введено в дію 1 лютого 2008 р. Наказом МОЗ України від 29 січня 2008 р. № 33. С. 298-301, 312-315.

373. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 2-е вид. Т.1 : введено в дію з 1 січня 2016 р. наказом МОЗ України від 8 грудня 2015 року № 830. 1128 с.
374. Горицький В. М., Сметаніна К. І. Сучасний підхід до оптимізації технології олеогелів ранозагоюючої дії. Медична гідрологія та реабілітація. 2012 ; 2(10) : 103-106.
375. Трохимчук В. В., Шматенко В. В., Тарасенко В. О., Дроздова А. О. Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи мазі. Фармацевтичний журнал. 2015 ; (1) : 38-43.
376. Шалімов О. О., Саєнко В. Ф., Даценко Б. М. та ін. Сучасне медикаментозне лікування ран: відомча інструкція. Ін-т хірургії та трансплантології АМН України. Київ. 2002. 35 с.
377. Polischuk Y., Drozdova A., Davtyan L. & Maletska Z. (2013). Study of Kinetic rates of medical product with antimicrobic action by in vitro method. International Journal of Drug Development and Research. India. 5(3) : 192-198.
378. Волков А. О., Большакова Г. М. Мікрофлора гнійних ран та сучасні підступи до застосування антисептиків в хірургічній практиці. Annals of Mechnikov Institute. 2009 ; (2) : 19-23.
379. Григорьян А. Ю., Бежин А. И., Панкрушева Т. А. и др. Лечение гнойных ран с применением многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля. Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2011 ; (8) : 12-15.
380. British Pharmacopoeia (2017). Vol. IV. Matricaria Flower. Matricaria Liquid Extract Matricaria oil. Health & Medicine.
381. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition]. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Strasbourg, 2013. 3638 p.
382. The United States Pharmacopoeia, 37th ed., NF 32, 2014. 5230 p.
383. Халифаев Д. Р., Шаропов Ф. С., Зоиров С. Б., Сагдуллоев Д. Н. Исследования по выбору основы для бактерицидной мази. Фармация. 2012 ; (6) : 38-41.
384. Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Козіко Н. О. Фармацевтична розробка антимікробної мазі з протизапальною та анестезуючою дією для потреб військової медицини. Фармація XXI століття : тенденції та перспективи: матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України (13-16 вересня 2016 р.). т. 1. Харків. 2016. С. 428.
385. Тарасенко В. О., Підлісний О. В., Козіко Н. О., Соломенний А. М. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. Здоров'я суспільства. 2019 ; 8(5-6) : 186-192.

386. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015. За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. Київ, 2015. 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
387. Снегірьов П. Аптечне виготовлення ліків: чинна Належна практика PIC/S крізь призму сучасних українських реалій. Аптека №14 (1135) від 9 квітня 2018р.
388. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек : Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812.
389. Малюгіна О. О., Смойловська Г.П., Мазулін О.В. Фармацевтична технологія : навч. посібник. Ч. II. Запоріжжя : ЗДМУ. 2018. 88 с.
390. Половко Н. Н. та ін. Аптечна технологія ліків : метод. рек. Для самостійної роботи здобувачів вищої освіти спеціальності «Фармація, промислова фармація» денної та заочної форми навчання. Харків : Вид-во НФаУ. 2018. 72 с.
391. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А., Маслій Ю. С. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. За ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
392. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації. Вид. 4. Вінниця : Нова Книга. 2016. 536 с.
393. Чуешов В. И., Гладух Е. В., Сайко И.В. и др. Технология лекарств промышленного производства : учеб. для студ. ВУЗов : в 2-х ч. Винница : Нова книга. 2014. Ч. 2. 662 с.
394. Державний реєстр лікарських засобів України. МОЗ України. <http://www.drlz.com.ua/>
395. Шматенко О. П., Давтян Л. Л., Тарасенко В. О., Дроздова А. О. та ін. Біофармацевтичні дослідження як основа конструювання м'яких лікарських засобів при лікуванні ранового процесу у поранених військовослужбовців. Військова медицина України. 2018 ; 18(4) : 93-97.
396. Штанюк Є. А., Мінухін В. В., Ляпунов М. О. та ін. Вивчення антимікробної активності мазей, які містять офлоксацин та левофлоксацин, щодо основних збудників ранової інфекції. Biomedical and biosocial anthropology. 2014 ; (22) : 64–67.
397. Родин А. В., Даниленков Н. В., Привольнев В. В. Топическое применение антибиотиков в лечении раневой инфекции на примере неомицина. Амбулаторная хирургия. 2018 ; (3-4) : 42-50.
398. Мельниченко А. А., Бойко И. А. Особенности изготовления комбинированных мазей. Символ науки. 2018 ; (6) : 127 - 128.

399. Доровський В. О., Тихонов О. І. Розробка складу та технології комбінованої мазі для лікування ранового процесу. Вісник фармації. 2008 ; 2(54) : 12-16.
400. Руденко В. В., Власенко І. О., Ващук В. А. Вивчення осмотичної активності комбінацій гідрофільних неводних розчинників на моделювання препарату для лікування І фази ранового процесу. Фармацевтичний журнал. 2013 ; (1) : 46-49.
401. Малюгіна О. О., Смойловська Г.П., Мазулін О.В. Фармацевтична технологія : навч. посібник. Ч. II. Запоріжжя : ЗДМУ. 2018. 88 с.
402. Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Власенко О. М. та ін. Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамістином, анестезином і СО₂ екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці. Фармацевтичний журнал. 2018 ; (5-6) : 80-89.
403. Тарасенко В. А., Давтян Л. Л., Дроздова А. А. Токсикологические исследования крема для лечения раневого процесса методом *in vivo*. Science and Society : proceedings of the 8th Intern. conf. (9th November 2018). Hamilton, Canada. 2018. P. 414-423.
404. Шматенко О. П., Підлісний О. В., Соломенний А. М., Тарасенко В. О. Визначення оптимальних моделей місцевого лікування ран у медичній службі Збройних Сил України. Science, society, education: topical issues and development prospects : The 2nd Internat. Scient. and Pract. Conf. (January 20-21, 2020). Kharkiv (Ukraine). 2020. P. 141-143.
405. Tarasenko V., Volokh D., Solomennyi A., Davtian L. et al. (2020). The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action. Journal of Global Pharma Technology. 12(06) : 32-36.
406. Tarasenko V., Pidlisnyy A., Koval A., Solomennyu A. et al. (2020). Technological and biopharmaceutical aspects of developing the basics of soft medicinal local action. Archives of Pharmacy Practice. 11(1) : 92-99.
407. Davtian L. L., Shmatenko A. P., Tarasenko V. A. & Kuchmistova O. F. (2019). Proving the choice of temperature in the technology of producing the ointment. Modern aspects of extemporaneous allopathic, homeopathic and cosmetic medicines creation. Proceedings papers issue 3. Kharkiv. P. 8-11.
408. Vyas K. S. & Vasconez H. C. (2014). Wound healing: biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. Healthcare. 2(3) : 356-400. <https://doi:10.3390/healthcare2030356>.
409. Шалімов О. О., Саєнко В. Ф., Даценко Б. М. та ін. Сучасне медикаментозне лікування ран: відомча інструкція. Ін-т хірургії та трансплантології АМН України. Київ. 2002. 35 с.
410. Блатун Л. А. Местное медикаментозное лечение ран. Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2011 ; (4) : 51-59.

411. Sowmya C., Suryaprakash Reddy C., Amrutha V. et al. (2012). Transdermal Therapeutic System – An Over View. *International Journal of Pharmacy & Industrial Research*. (2) : 256 p.
412. Schremi S., Szeimies R.M., Karrer S. et al. (2010). The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* (4) : 373-378.
413. Anghel I. (2012). Modified wound dressing with phyto-nanostructured coating to prevent staphylococcal and pseudomonal biofilm development. *Nanoscale Research Letters*. (7) : 690.
414. Ajay V. Singh, Aditi A. S., Gade W.N., Tanushree Vats et al. (2010). *Nanomaterials : New Generation Therapeutics in Wound Healing and Tissue Repair*. *Current Nanoscience*. 6(6) : 577-86.
415. Torchilin V. (2009). Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. (71) : 431-444.
416. Haag R. & Kratz F. (2006). Polymer therapeutics: concepts and applications. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 45(8) : 1198-215.
417. Anghel I. (2012). Modified wound dressing with phyto-nanostructured coating to prevent staphylococcal and pseudomonal biofilm development. *Nanoscale Research Letters*. (7) : 690.
418. Farooq U., Rishabh M., Bansal V. & Pragati K. S. (2014). Characterization of some polymers as pharmaceutical excipient. *Advances in Biological Research*. 8(3) : 123-126.
419. Rivero A., Garcia M.A. & Pinotti A. (2009). Composite and bi-layer films based on gelatin and chitosan. *J. Food Eng.* (90) : 531-539.
420. Schintler M. V. (2012). Negative pressure therapy: theory and practice. *Schintler. Diabetes Metab Res Rev*. 28(1) : 72 -77.
421. Гідрогелеві пов'язки - інноваційний метод лікування опіків і ран, які важко загоюються. *Участковий врач*. 2016 ; (8) : 5-6.
422. Попадюк О. Я., Малишевская О. С., Ропяк Л. Я. и др. Исследование лечебных и физико-химических свойств наносодержащих биополимерных пленок. *Новости хирургии*. 2019 ; 27(1) : 16-25.
423. Кучмістова О. Ф., Шматенко О. П., Кучмістов В. О. Фармакогнозія. Гомеопатія. Фітотерапія : навч. посібник. Київ : МП Леся. 2016. 551 с.
424. Gupta, S., Chaturvedi, P., Kulkarni, M. G., & Van Staden, J. (2019). A critical review on exploiting the pharmaceutical potential of plant endophytic fungi. *Biotechnology Advances*, 107462. doi:10.1016/j.biotechadv.2019.107

425. Ayswaria, R., Vasu, V., & Krishna, R. (2020). Diverse endophytic *Streptomyces* species with dynamic metabolites and their meritorious applications: a critical review. *Critical Reviews in Microbiology*, 46(6), 750–758. doi:10.1080/1040841x.2020.1828816.
426. Harrison, J. G., & Griffin, E. A. (2020). The diversity and distribution of endophytes across biomes, plant phylogeny, and host tissues—how far have we come and where do we go from here? *Environmental Microbiology*. doi:10.1111/1462-2920.14968
427. Yerkhova, A., & Katynska, M. (2021). A review of the potential use of endophytes in the treatment of cancer. *International scientific innovations in human life*. Cognum Publishing House. ISBN 978-92-9472-195-2
428. Farahat, M. (2020). Alleviation of salinity stress in wheat by ACC deaminase-producing *Bacillus aryabhattai* EWR29 with multifarious plant growth-promoting attributes. *Plant Archives*. 20 (1): 417–429
429. Gouda, S., Das, G., Sen, S. K., Shin, H.-S., & Patra, J. K. (2016). Endophytes: A Treasure House of Bioactive Compounds of Medicinal Importance. *Frontiers in Microbiology*, 7. doi:10.3389/fmicb.2016.01538
430. Jia, M., Chen, L., Xin, H.-L., Zheng, C.-J., Rahman, K., Han, T., & Qin, L.-P. (2016). A Friendly Relationship between Endophytic Fungi and Medicinal Plants: A Systematic Review. *Frontiers in Microbiology*, 7. doi:10.3389/fmicb.2016.00906
431. Singh, M., Kumar, A., Singh, R., & Pandey, K. D. (2017). Endophytic bacteria: a new source of bioactive compounds. *3 Biotech*, 7(5). doi:10.1007/s13205-017-0942-z
432. WAAAR: World Alliance Against Antibiotic Resistance
433. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Plant Endophytes and Epiphytes: Burgeoning Sources of Known and “Unknown” Cytotoxic and Antibiotic Agents? *Planta Medica*. doi:10.1055/a-1095-1111
434. Hur, J., Jang, J., & Sim, J. (2021). A Review of the Pharmacological Activities and Recent Synthetic Advances of γ -Butyrolactones. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2769. doi:10.3390/ijms22052769
435. Finocchiaro, G. (2020). Actinomycin D: a new opening for an old drug. *Neuro-Oncology*. doi:10.1093/neuonc/noaa172
436. Pfaffenbach, M., Bakanas, I., O'Connor, N. R., Herrick, J. L., & Sarpong, R. (2019). Total Syntheses of Xiamycins A, C, F, H and Oridamycin A and Preliminary Evaluation of their Anti-Fungal Properties. *Angewandte Chemie International Edition*. doi:10.1002/anie.201908399
437. Pratiwi, R. H., Hidayat, I., Hanafi, M., & Mangunwardoyo, W. (2020). Isolation and structure elucidation of phenazine derivative from *Streptomyces* sp. strain UICC B-92 isolated from *Neesia altissima* (Malvaceae) Iran *J Microbiol*, 12(2): 127-137. PMID: 32494347

438. Parthasarathy, R., Shanmuganathan, R., & Pugazhendhi, A. (2020). Vinblastine production by the endophytic fungus *Curvularia verruculosa* from the leaves of *Catharanthus roseus* and its in vitro cytotoxicity against HeLa cell line. *Analytical Biochemistry*, 593, 113530. doi:10.1016/j.ab.2019.113530
439. Verebová, V., Beneš, J., & Staničová, J. (2020). Biophysical Characterization and Anticancer Activities of Photosensitive Phytoanthraquinones Represented by Hypericin and Its Model Compounds. *Molecules*, 25(23), 5666. doi:10.3390/molecules25235666
440. Vigneshwari, A., Rakk, D., Németh, A., Kocsubé, S., Kiss, N., Csupor, D., ... Szekeres, A. (2019). Host metabolite producing endophytic fungi isolated from *Hypericum perforatum*. *PLOS ONE*, 14(5), e0217060. doi:10.1371/journal.pone.0217060
441. Martínez-Romero, E., Aguirre-Noyola, J. L., Bustamante-Brito, R., González-Román, P., Hernández-Oaxaca, D., Higareda-Alvear, V., ... Servín-Garcidueñas, L. E. (2020). We and herbivores eat endophytes. *Microbial Biotechnology*. doi:10.1111/1751-7915.13688
442. Європейське регіональне бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я. URL: <https://www.euro.who.int>
443. The Importance of Global COVID-19 Vaccination. URL: <https://www.news-medical.net/health/The-Importance-of-Global-COVID-19-Vaccination.aspx>
444. Schutzimpfungen – Bundesgesundheitsministerium. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/impfungen/>
445. Календар профілактичних щеплень – Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://moz.gov.ua/article/immunization/>
446. The BCG World Atlas 3rd edition. URL: <http://www.bcgatlas.org/index.php>
447. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260306/1/WER9308.pdf?ua=1>
448. MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT. Immune boost against the corona virus. MARCH 21, 2020. URL: <https://www.mpg.de/14610776/immune-boost-corona-virus>
449. Curtis, Nigel; Sparrow, Annie; Ghebreyesus, Tedros A.; Netea, Mihai G. (16 травня 2020). Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31025-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31025-4/fulltext)
450. Державний реєстр лікарських засобів України, станом на лютий 2022. URL: <http://www.drlz.kiev.ua>
451. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С.79–78.

452. Березовская И. В., Гуськова Т. А., Дуриев А. Д. Методические рекомендации по изучению безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов. Биомедицина. 2011. № 3. С. 78–80.
453. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. Фармац. час. 2013. № 4. С. 143–147.
454. Вишневська Л. І., Пісковацький Ю. Г., Георгіянц В. А., Яковенко В. К. Технологічні дослідження у розробці лікарських форм з рослинної сировини. Запорозький мед. журн. 2007. № 4. С. 167–170.
455. Ковальов С. В., Ковальова А. М., Єрьюменко Р. Ф. Дослідження фенольного комплексу з трави люцерни посівної. Фармацевтичний часопис. 2008. № 2 (6). С. 27–30.
456. Коновалова О. Ю., Гергель Є. М., Гергель О. В., Тімченко І. М. Біологічна активність рослин роду *Viburnum* L. (огляд літератури). Фітотерапія. Часопис. 2015. № 4. С. 42–45.
457. Крутьських Т. В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування скаду та технології лікарських засобів на основі субстанції «Альтабор»: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». Львів, 2016. 43 с.
458. Лекарственные растения. URL: <http://shepitovflora.ru> (дата обращения: 20.05.2020)
459. Оптимізація процесу екстракції біологічно активних речовин листя евкалипту: кратність екстракції / О. М. Кошовий та ін. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010. Вип. XXIII, № 1. С. 47–49.
460. Сметаніна К. І. Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження. Фармац. часопис. 2011. № 2. С. 95–98.
461. Шевченко А. М., Гавашелишвили Л. В. Выбор состава и фармакологическое исследование лингвальных таблеток на основе чабреца экстракта жидкого и хлорофиллипта экстракта густого. Курский научно–практический вестник "Человек и его здоровье". 2010. № 4. С. 135–138.
462. Шпичак О. С. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, що входить до складу комплексного апіфітопрепарату «Апісед». Вісник фармації. 2013. № 1 (73). С. 3–8.
463. Буланкин Д. Г., Куркин В. А. Перспективы исследования биологически активных соединений гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.). Традиционная медицина. 2009. № 3 (18). С. 121–122.
464. Григорович О. В., Мацаков О. Ю. Довідник навчально–практичний з хімії. Харків : Ранок, 2010. 340 с.

465. Клиническая фармакология с элементами клинической биохимии. Руководство для врачей и клинических провизоров / под ред. С. В. Нагиева, Т. Д. Бахтеевой, И. А. Зупанца. Донецк : «Ноумедги», 2011. 930 с.
466. Кунах В. А. Біотехнологія рослин для поліпшення умов життя. Біотехнологія. 2008. Т. 1, № 1. С. 28–39.
467. Применение препарата билобил форте у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1–й стадии с синдромом умеренных когнитивных нарушений / Н. Н. Яхно и др. Невролог. журн. 2008. Т. 13. С. 33–37.
468. Zhang W., Bai W., Zhang W. MiR–21 suppresses the anticancer activities of curcumin by targeting PTEN gene in human non–small cell lung cancer A549 cells. Clin Transl Oncol. 2014. № 16. P. 708–713.
469. Белей С. Я., Грошовий Т. А. Вивчення оптимальних умов екстргування та одержання сухого екстракту подорожника ланцетовидного. Фармацевтичний часопис. 2015. № 2. С. 22–25.
470. Болтарович З. Є. Народна медицина українців / АН УРСР, Ін–т мистецтвознавства, фольклору та етнографії ім. М. Т. Рильського, Львів. від–ня. Київ : Наук. думка, 1990. 229 с
471. Болтарович З. Українська народна медицина. Київ : АБРИС, 1994. 319 с.
472. Товстуха Є. С. Золоті рецепти української народної медицини. Київ : КМ, 2010. 550 с.
473. Гриценко О. М. Технологічні аспекти ефективності фітозасобів. Фітотерапія. Часопис. 2008. № 1. С. 53–63.
474. Ефективність і переносимість комбінованого препарату "Меновален" у хворих з астено–невротичним синдромом за результатами ІІ фази клінічних випробувань / І. А. Зупанець та ін. Клінічна фармація. 2006. Т. 10, № 3. С. 4–8.
475. Ковальов С. В., Ковальова А. М., Єрсьоменко Р. Ф. Дослідження фенольного комплексу з трави люцерни посівної. Фармацевтичний часопис. 2008. № 2 (6). С. 27–30.
476. Куркин В. А., Куркина А. В., Авдеева Е. В. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений. Фундаментальные исследования. 2013. № 11. С. 1897–1901.
477. Малиновська С. А., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Сліпченко Г. Д. Розробка складу та технології препарату загальнозміцнюючої дії у формі капсул. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010. Вип. XXIII, № 1. С. 58–60.
478. Молохова Е. И., Липин Д. Е., Володин В. В. Выбор композиции для ранозаживляющей мази на основе фитоэкдистероидов. Современные проблемы науки и образования. 2014. № 1. С. 370.

479. Мудрак І. Г., Заліська О. М. Оптимізація інформаційного забезпечення про лікарські рослинні засоби за даними доказової медицини. Фармац. часопис. 2010. Т. 16, № 4. С. 64–67.
480. 10-летний опыт применения цереброкурина в терапии органических заболеваний нервной системы у детей / С. К. Евтушенко и др. Международный научный журнал. 2010. № 3. С. 12–18.
481. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова 42-4.0:2013 /. Дод. 7. Виробництво лікарських засобів рослинного походження. – К., 2013.
482. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.0:2020. URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/> (дата обращения: 20.04.2020).
483. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. Geneva : World Health Organization European, 2007. 72 p.
484. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О. А. Рубан [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. – 2012. (№ 2. – С. 63-65.
485. Гудзенко, А. В. Реалізація сучасних підходів до стандартизації полікомпонентних фітопрепаратів / А. В. Гудзенко, О. О. Цуркан, Т. В. Ковальчук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – Т. 30, № 5. – С. 99-106
486. Гарник Т. П. Сучасні технології виробництва фітозасобів та перспективи фітотерапії. Фармац. часопис. 2008. № 1. С. 59–63.
487. Добровольний О. О., Шаламай А. С., Слободянюк Ю. О. Дослідження умов екстрагування сировини валеріани лікарської як активного компонента субстанції «Тривалумен форте». Фармацевтичний часопис. 2013. № 1. С. 113–118.
488. Мазурець С. І. Фармакогностичне дослідження хмелю звичайного : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук: спец. 15.00. Харків, 2011. 20 с.
489. Авдеева, Т. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных расстройств / Т. Авдеева, М. Кинкулькина // Врач. – 2008. – № 11. (С. 49–52.
490. Вивчення технологічних властивостей сухого екстракту для розробки нового протидіабетичного препарату / О. А. Рубан [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Щупика. (2015. (Вип. 24, кн. 5. (С. 218-222.
491. Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми Уролесану / М. Б. Чубка [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. (2010. (Вип. 23, № 2. (С. 46-49.

492. Гриценко, О. М. Технологічні аспекти ефективності фітозасобів / О. М. Гриценко // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 53-63.
493. Куценко, С. А. Перспектива використання лікарських рослин в фармакотерапії варикозного розширення вен / С. А. Куценко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Щупика. (2011. (Вип. 20, кн. 3. (С. 600-606.
494. Сметаніна, К. І. Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження / К. І. Сметаніна // Фармац. часопис. – 2011. – № 2. – С. 95-98.
495. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень фармації / Т. А. Грошовий [та ін.] ; під ред. Т. А. Грошового. (Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. (367с.
496. Семак, Б. Б. Наукові засади формування ринку рослинної технічної сировини та його окремих сегментів в Україні : монографія / Б. Б. Семак. – Львів : Вид-во Львівської КА, 2007. – 512 с.
497. Сліпченко, Г. Д. Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці препарату з рослинної сировини для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку / Г. Д. Сліпченко, І. І. Басакіна // Запорозький мед. журн. (2012. (№ 2. (С. 97-101.
498. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. / уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук ; Нац. фармац. ун-т. (Х. : Золоті сторінки, 2010. (600 с.
499. Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів : наказ МОЗ України № 8 від 15.01. 2003 із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 314 від 21.06.2004; від 04.08.2004».
500. Андреев, П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности (обзор) // Хим.-фармац. журн. (2004. (№ 8. (С. 37-41.
501. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова [и др.] // Хим.-фармац. журн. (2005. (Т. 39, № 1. – С. 22-28.
502. Kachrimanis, K. Drug release from tableted wet granulations comprising cellulosic (HPMC or HPC) and hydrophobic component / K. Kachrimanis, T. Broussali, S. Malamataris // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. (2005. (Vol. 59, № 1. (P. 73-83.

503. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / Н. М. Белей [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4 (12). – С. 77–80.
504. Neues Degussa AEROSIL für die Pharma-Industrie // *Chimia*. (2006. (Vol. 60, № 7-8. – P. 510.
505. Півень, О. П. Перспективи створення та виробництва лікарських засобів ноотропної дії із сировини рослинного походження / О. П. Півень, Г. Д. Сліпченко // *Фармац. журн.* (2012. (№ 4. (С. 23-26.
506. Тригубчак О. В., Равлів Ю. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. *Фармац. часопис*. 2013. № 2. С. 137–141.
507. Шостак Т. А., Білоус С. Б., Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г. Особливості вибору допоміжних речовин для м'яких лікарських форм. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 18–21.
508. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation / C. Bacher et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008. Vol. 358, № 1/2. P. 69–74.
509. Effect of Drug Active Substance Particles on Wet Granulation Process / Z. Belohlav et al. *Chemical Engineering Research and Design*. 2007. Vol. 85, № 7. P. 974–980.
510. Handbook of pharmaceutical granulation technology / edited by Dilip M. Parikh. 3rd ed. Ellicott City. Maryland, 2005. P. 659.
511. Hyper DSC studies of amorphous polyvinylpyrrolidone in a model wet granulation system / Graham Buckton et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006. Vol. 312, № 1/2. P. 61–65.
512. Ismat U., Jennifer W. Moisture-activated dry granulation: The one pot process. *Pharmaceutical Technology Europe*. 2010. Vol. 22. P. 3.
513. Kowalski J., Kalb O., Joshi Y. M., Serajuddin A. T. M. Application of melt granulation technology to enhance stability of a moisture sensitive immediate-release drug product. *Int. J. Pharm.* 2009. Vol. 381 P. 56–61.
514. Сліпченко Г. Д., Басакіна І. І. Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці препарату з рослинної сировини для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2012. № 2. С. 97–101.

515. Сліпченко Г. Д., Белей Н. М. Дослідження впливу вмісту допоміжних речовин у складі таблеток «СКУТЕКС» на їх основні показники і на властивості маси для таблетування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. 2012. Вип. 18, кн. 3. С. 359–365.
516. Slipchenko G. D., Ruban O. A., Kutsenko S. A. Investigation of the effect of specific pressing pressure on the pharmaco–technological parameters of tablets quality. *The Pharma Innovation Journal*. 2018. № 7 (2). P. 248–250.
517. Slipchenko G. Thermogravimetric researches of operating and auxiliary substances at development of the plant–based preparation on basis of *scutellaria baicalensis*. *European Applied Sciences, Germany*. 2013. № 2–2. P.72–74
518. Сліпченко Г. Д. Визначення критичних параметрів технологічного процесу одержання твердих лікарських форм із сухим екстрактом і подрібненими коренями та кореневищами шоломниці байкальської. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С.56-64.
519. Слипченко Г. Д., Рубан Е. А. Изучение кинетики сушки таблеточной массы «Скутекс». *Вестник фармации (Беларусь)*. 2016
520. Медицинские последствия Чернобыльской аварии и специальные программы здравоохранения: Доклады экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума ООН. Женева, 2006. 182 с.
521. Бандажевский Ю.И. Патология инкорпорированного радиоактивного излучения. Минск : БГТУ, 1999. 136 с.
522. Bandazhevsky Yu.I. (2003). Chronic Cs-137 incorporation in children's organs. *Swiss Medical Weekly*, (133): 488-490.
523. Bandazhevsky Yu.I., Bandazhevskaya G.S. Effect of radioactive elements released into the environment after Chernobyl disaster upon miocardium condition // *Clinical and experimental aspects of the effect of incorporated radionuclides upon the organism*. Ed. By Yu.I. Bandazhevsky, V.V. Lelevich. Gomel, 1995. P. 38-59.
524. Bandajevsky Yu., Bandajevskaya G. Cardiomyopathies on cesium-137. *Cardinale. revue de cardiologie*. 2003. Vol. 15. № 8. P. 40-42.
525. Bandazhevsky Y. Radioactive cesium and the Heart: Pathophysiological Aspects. -"Belrad Institute" Minsk. 2001, 2013. 64 pp.
526. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф., Бандажевская Г.С. Патофизиологические аспекты состояния сердечно-сосудистой системы у детей, проживающих на территории, пострадавшей от аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Сборник научных трудов сотрудников НМАПО имени П.Л. Шупика. К.: НМАПО им. П.Л. Шупика. 2015. Вып. 24, Кн. 3. С. 430-436.
527. Дубова Н.Ф., Бандажевський Ю.І. Динаміка вмісту ^{137}Cs в організмі дітей, які проживають в районах Київської області, що межують з чорнобильською зоною відчуження. *Довкілля та здоров'я*. 2020. № 2 (95). С. 30-37.

528. Загальнодозиметрична паспортизація та результати ЛВЛ-моніторингу в населених пунктах України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської катастрофи. Дані за 2011 р. ЗБІРКА 14. К.: МОЗ України, НАМНУ України, МНС України, ДАЗВ, ДУ "ННЦРМ НАМН України", НД ІРЗ АТН України, 2012. 99 с.
529. Kashparov, V., Levchuk, S., Zhurba, M., Protsak, V. et al. Spatial datasets of radionuclide contamination in the Ukrainian Chernobyl Exclusion Zone. *Earth Syst. Sci.* 2018. V. 10. № 1. P. 339–353. doi. org/10.5194/essd-10-339-2018.
530. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Associations between ¹³⁷Cs radionuclides incorporated into the human body and blood pressure in children living in districts affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»*. Issue 9. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Dnipro: Serednyak T.K., 2019. P. 42-47.
531. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. ¹³⁷Cs concentrations and activity of serum transaminases in children from Polessky and Ivankovsky districts, Kiev region, Ukraine, 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»*. Issue 9. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Dnipro: Serednyak T.K., 2019. P. 48-58.
532. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Склянняя Е.В., Михальченко Е.В. Синдром ранней реполяризации желудочков. *Український кардіологічний журнал*. 2011. №1. С. 98-104.
533. Noseworthy P., Tikkanen J., Porthan K. and al. The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol.* 2011. V. 57. № 22. P. 2284-2289. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.003.
534. Шпак Н.В., Снежицкий В.А., Ардашев А.В., Гизатулина Т.П. Стратификация риска внезапной сердечной смерти при синдроме ранней реполяризации желудочков. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019. Т. 17, № 5. С. 486-494.
535. Бобров А.Л. Феномен и синдром ранней реполяризации желудочков сердца — норма или патология? *Медицинский алфавит*. 2020. Т. 25. С. 38-41. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-38-41>.
536. Яблоков А.В., Нестеренко В.Б., Нестеренко А.В., Преображенская Н.Е. Чернобыль: последствия Катастрофы для человечества и природы. М. : Товарищество научных изданий КМК, 2016. 826 с.
537. Израэль Ю.А., Вакуловский С.М., Ветров В.А. и др. Чернобыль: Радиоактивное загрязнение природных сред. Л. : Гидрометеиздат, 1990. 296 с.

538. Чисельність наявного населення Київської області на 1 січня 2020 року: статистичний збірник. К. : Головне управління статистики у Київській області, 2020. 37 с.

539. Bandazhevsky Yu.I. Improvement of quality of life in the population of Ivankov and Polesie districts by preventing conditions associated with the impact of environmental factors. Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health». Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Dnipro: Serednyak T.K., 2017. № 6. P.12-15.

540. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Гипергомоцистеинемия и В12-фолиевый дефицит у детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Педиатрия Восточная Европа. 2017. Том 5. № 1. С. 25-32.

541. Mc Cully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2015 Mar ; 8(2): 211-9.

doi: 10.1586/17512433.2015.1010516.

542. Полушин А.Ю., Одинак М.М., Янишевский С.Н и др. Гипергомоцистеинемия – предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013 ; 4: 89 - 94.

543. Keshteli A., Baracos V., Madsen K. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases : A review. World J Gastroenterol. 2015 ; 21(4) : 1081 -1090.

doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1081

544. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Forest fires in the Chernobyl exclusion zone and children's health. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Kyiv : «Aliant» LLC, 2021. 44 p.

545. Kadun O. N. Ivankov and Polesky districts implementation of socio-medical project of the European Commission «Health and environmental programs around the Chernobyl exclusion zone». Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health». Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Dnipro: Serednyak T.K., 2017. № 6. P. 4-11.

546. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Comparative assessment of metabolic processes in children living in the areas affected by the Chernobyl Nuclear Power plant accident. Environment & Health. 2017. № 4. P. 27-30.

547. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Comparative assessment of hyperhomocysteinemia in view of genetic differences in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. Collected scientific works of employees of NMAPE named after P.L. Shupik. 2018. Vol. 30. P. 531-545.

548. Bandazhevsky Yu.I. Chronic Cs-137 incorporation in children's organs. *Swiss Medical Weekly*. 2003. Vol. 133. P. 488-490.
549. Rafati Rahimzadeh, M., Rafati Rahimzadeh, M., Kazemi, S., & Moghadamnia, A. A. (2017). Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian journal of internal medicine*, 8(3), 135–145. doi: 10.22088/cjim.8.3.135
550. Kozhevnikova, N. S., Vorokh, A. S., & Uritskaya, A. A. (2015). Cadmium sulfide nanoparticles prepared by chemical bath deposition. *Russian Chemical Reviews*. 84(3), 225-50. doi: 10.1070/RCR4452
551. Veeriah, V., Saran, U., Swaminathan, A., Balaguru, U. M., Thangaraj, P., Nagarajan, S., Rajendran, V. K., & Chatterjee, S. (2015). Cadmium-induced embryopathy: nitric oxide rescues teratogenic effects of cadmium. *Toxicol Sci*. 144(1), 90-104. doi: 10.1093/toxsci/kfu258.
552. Khyzhnyak, S. V., Grischenko, V. A., Stepanova, L. I., Prokhorova, A. O., & Voitsitsky, V. M. (2011). The structural state of the small intestine and hepatocytes mitochondrial membrane after the influence of exogenic factors. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series: biology*, 13(947), 196–200
553. Tomchuk, V., Gryshchenko, V., Tsvilikhovskiy V., & Illek J. (2019). Enterocytes membranes of the small intestine at pathology and conditions of hibernation. *Czech Republic: University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences in Brno*.
554. Грищенко В. А., Томчук В. А., Степанова Л. І., & Хижняк С.В. (2012). Структурні характеристики мітохондріальної мембрани гепатоцитів при дії кадмію та їх коригування. *Современные проблемы токсикологии*. 3–4, 35–38.
555. Gryshchenko V. (2020). Pro- and antioxidant processes in the body under experimental enteropathology, their correction. *Medical theory: collective monograph. International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch*, 84 p. (38-43); (80-81) Available at :DOI : 10.46299/isg.2020.MONO.MED.II URL: <http://isg-konf.com>.
556. Tellez-Plaza, M., Navas-Acien, A., Menke, A., Crainiceanu, C. M., Pastor-Barriuso, R., & Guallar, E. (2012). Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S. general population. *Environmental health perspectives*, 120(7), 1017–1022. doi: 10.1289/ehp.1104352
557. Gryshchenko, V. A., Illek, J., & Tomchuk, V. A. (2021). Clinical efficacy of phospholipid-containing preparations of different origin under experimental gastroenteropathology in mice. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*, 12(3), 64–74. doi: 10.31548/ujvs2021.03.006
558. Melnytchuk, D. O., & Gryshchenko V. A. (2015). The role of acid-base status and the milk phospholipids in formation of colostrum immunity of newborn calves. *Kiev: CP Komprint*.

559. 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, doi: 10.31548/ujvs2019.04.005
560. Gryshchenko, V. (2015). The mitogen-stimulating effect of the milk phospholipids under in vitro experiments. *Biological Resources and Nature Management*, 7(1-2), 61-64.
561. 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), 235-240.
562. Tomchuk V., Gryshchenko, V., Vlizlo, V., & Enciu V. (2019). Corrective effect of milk phospholipids in pathological conditions. Iași Editura Ion Ionescu de la Brad.
563. Maria Kippler, A. M. Waheedul Hoque, Rubhana Raqib, Helena Öhrvik, Eva-Charlotte Ekström, & Marie Vahter (2010). Accumulation of cadmium in human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus. *Toxicol. Lett.* 192(2), 162-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.10.018
564. Kozhevnikova, N. S., Vorokh, A. S., & Uritskaya, A. A. (2015). Cadmium sulfide nanoparticles prepared by chemical bath deposition. *Russian Chemical Reviews*, 84(3), 225-250. doi: 10.1070/RCR4452
565. Мельничук Д. О., Грищенко В. А. (2013). Комплексна оцінка ефективності ліпосом при отруєнні тварин кадмієм. *Доповіді НАН України*. 11, 163–167
566. Gong, W., Liang, Q., Zheng, D., Zhong, R., Wen, Y., & Wang, X. (2017). Congenital heart defects of fetus after maternal exposure to organic and inorganic environmental factors: a cohort study. *Oncotarget*. 8, 100717-100723.
567. Gryshchenko, V., Danchenko, O., & Musiychuk, V. (2019). Modern development paths of agricultural production. In: Nadykto, V. (Ed), *Modification of modeling methods toxic hepatodistrophy in rats* (pp. 689-697). Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-14918-5_67
568. Khyzhnyak, S. V., Prokhorova, A. O., Grischenko, V. A., Stepanova, L. I., Sorokina, L. V., & Tomchuk, V. A. (2010). Rats antioxidant system functioning under cadmium action. *Ukrainian Biochemistry Journal*. 82(4), 105-111.
569. Hryshenko, V.A., Tomchuk, V.A., Lytvynenko, O.N., Chernyshenko, V.O., Gryshuk, & V.I., Platonova, T.M. (2011). Otsinka proteyinsintezuyuchoyi funktsiyi pechinki za eksperimentalnogo gepatitu [An estimate of protein synthesis in liver under induced hepatitis]. *Ukrainian Biochemistry Journal*, 83(1), 63-68.
570. Gryshchenko, V.A. (2017). Biochemical properties of the plasma of rats with the experimentally induced hepatitis after oral administration of sodium diclofenac. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(2), 191–196. (in Ukrainian). doi: 10.15421/021730

571. Bellini W.J., Rota P.A. Genetic diversity of wild-type measles viruses: implications for global measles elimination programs // *Journal of General Virology*. 2001. № 82. P. 2463–2474.
572. Rota J.S., Heath J.L., Rota P.A. [et al.] Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission and implications for measles elimination // *J Infect Dis*. 1996. № 173. V.1. P. 32–37.
573. Эпидемиологическая справка ВОЗ, 2018, 1:1–18 – С. 1-4 – http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/371434/epibrief-1-2018-rus.pdf?ua=1
574. Bellini W.J., Helfand R.F. Current challenges in the laboratory diagnosis of measles infections // *Journal Infection Diseases*. 2003. № 187. P. 283–290.
575. Tamin A., Rota P. A., Wang Z. [et al.] Antigenic analysis of current wild type and vaccine strains of measles // *The Journal of Infectious Diseases*. 1994. V. 170. № 4. P. 795–801. <https://doi.org/10.1093/infdis/170.4.795>
576. Griffin D.E., Knipe D.M., Howley P.M. et al Measles virus. // *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 1551–1585.
577. Rota P.A., Featherstone D.A., Bellini W.J. Measles. Pathogenesis and control Chapter 7, *Molecular Epidemiology of Measles Virus* // *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009. № 330. P. 129 – 150.
578. Bankamp B., Takeda M., Zhang Y. [et al.] Genetic Characterization of Measles Vaccine Strains // *J Infect Dis*. 2011. № 204 (suppl 1). P. 533 –548.
579. Taylor B., Miller E., Farrington C.P, [et al] Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association // *Lancet*. 1999. V. 353. P. 2026-2029.
580. Necula G., Lazar M., Stanescu A. [et al.] Transmission and molecular characterisation of wild measles virus in Romania, 2008 to 2012 // *Euro Surveill*. 2013. № 18. P. 20658.
581. Santibanez S., Heider A., Gerike E. [et al.] Genotyping of measles virus isolates from central Europe and Russia // *J Med Virol*. 1999. № 58. P. 313–320.
582. Rima B.K., Earle JAP, Yeo R.P. [et al.] Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes. // *J Gen Virol*. 1995. № 76. P.1173–1180.
583. Jin L., Brown D.W., Ramsay M.E. The diversity of measles virus in the United Kingdom 1992–1995 // *J. Gen Virol*. 1997. № 78. P. 1287–1294.
584. Hanses F., van Binnendijk R., Ammerlaan W. [et al.] Genetic variability of measles virus circulating in the Benelux // *Arch Virol*. 2000. № 145. P. 541–551.
585. Torner N., Anton A., Barrabeig I. [et al.] Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia: what a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes // *Hum Vaccin Immunother*. 2013. № 9. P. 675–680.

586. Santibanez S., Tischer A., Heider A. [et al.] Rapid replacement of endemic measles virus genotypes // *J Gen Virol.* 2002. № 83. P. 2699–2708.
587. Kremer J.R., Brown K.E., Jin L. [et al.] High genetic diversity of measles virus, World Health Organization European Region, 2005–2006. // *Emerg Infect Dis.* 2008. № 14. P. 107–114.
588. Shulga S.V., Rota P.A., Kremer J.R. [et al.] Genetic variability of wild-type measles viruses, circulating in the Russian Federation during the implementation of the National Measles Elimination Program, 2003–2007 // *Clin Microbiol Infect.* 2009. № 15. P. 528–537.
589. Wairagkar N., Chowdhury D., Vaidya S. [et al.] Molecular epidemiology of measles in India, 2005–2010 // *J Infect Dis.* 2011. № 204. P. 403–413.
590. Santibanez S., Hübschen J.M., Ben Mamou M.C. [et al.] Molecular surveillance of measles and rubella in the WHO European Region: new challenges in the elimination phase // *Clinical Microbiology and Infection.* 2017. № 23. P. 516 – 523.
591. Kumar S., Stecher G., Tamura K. Mega7: Molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets // *Mol Biol Evol.* 2016. № 33. P. 1870–1874.
592. Tamura K., Nei M., and Kumar S. Prospects for inferring very large phylogenies by using the neighbor-joining method. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 2004. № 101. P. 11030-11035.
593. Kopel E., Amitai Z., Savion M. [et al.] Ongoing African measles virus genotype outbreak in Tel Aviv district since April, Israel, 2012. // *Euro Surveill* 2012. № 17. P. 20272. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20272>.
594. Siedler A., Tischer A., Mankertz A. [et al.] Two outbreaks of measles in Germany 2005 // *Euro Surveill.* 2006. № 11. P. 131–134.
595. Muscat M., Marinova L., Mankertz A. [et al.] The measles outbreak in Bulgaria, 2009-2011: An epidemiological assessment and lessons learnt. // *Euro Surveill.* 2016. V. 9. № 21. P. 30152.
596. Salimović-Bešić I., Šeremet M., Hübschen J.M. [et al.] Epidemiologic and laboratory surveillance of the measles outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina, February 2014–April 2015 // *Clin Microbiol Infect.* 2016. № 22. P. 563–567.
597. Santibanez S., Prosenc K., Lohr D. [et al.] Measles virus spread initiated at international mass gatherings in Europe, 2011 // *Euro surveillance.* 2014. № 19. P. 20891.
598. Werber D., Hoffmann A., Santibanez S. [et al.] Large measles outbreak in Berlin, 2014/2015—introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population // *Euro surveillance.* 2017. № 22. V. 34. P. 30599.

599. Torner N., Anton A., Barrabeig I. [et al.] Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia: what a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes // *Hum Vaccin Immunother.* 2013. № 9. P. 675–680.
600. Rota J., Lowe L., Rota P. [et al.] Identical genotype B3 sequences from measles patients in 4 countries, 2005 // *Emerg Infect Dis.* 2006. № 12. P. 1779–1781.
601. Kumar S., Stecher G., Tamura K. Mega7: Molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets // *Mol Biol Evol.* 2016. № 33. P. 1870–1874.
602. Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., and Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across computing platforms. *Molecular Biology and Evolution* 2018. № 35. P. 1547-1549.
603. Tamura K., Nei M., and Kumar S. Prospects for inferring very large phylogenies by using the neighbor-joining method. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 2004. № 101. P. 11030-11035.
604. Rota J.S., Rota P.A., Redd S.B. [et al.] Genetic analysis of measles viruses isolated in the United States, 1995–1996 // *J Infect Dis.* 1998. № 177. P. 204–208.
605. Orenstein W.A, Papania M.J., Wharton M.E. Measles elimination in the United States // *J. Infect. Dis.* 2004. V. 189. P. 1–3.
606. Bankamp B. Genetic Characterization of Measles Vaccine Strains/B. Bankamp, M. Takeda, Y. Zhang et al. // *J Infect Dis.* 2011. № 204 (suppl 1). P. 533 - 548.
607. (Santé publique France. Epidemiological update on measles, 19 September 2018. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-preventionvaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Bulletin-epidemiologique-rougeole.-Donnees-de-surveillance-au-19-septembre-2018>).
608. Rima B.K., Earle JAP, Yeo R.P. [et al.] Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes. // *J Gen Virol.* 1995. № 76. P.1173–1180.
609. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella: Framework for the verification process in the WHO European Region. Copenhagen // WHO Regional Office for Europe. 2014.
610. Mulders M. N., Rota P. A., Icenogle J. P. [et al.] Global Measles and Rubella Laboratory Network support for elimination goals, 2010–2015 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016. № 65. P. 438–442.
611. Wairagkar N., Rota P.A., Liffick S. [et al.] Characterization of measles sequences from Pune, India // *J Med Virol.* 2002. № 68. P. 611–614.
612. Saitou N. and Nei M. The neighbor-joining method: A new method for reconstructing phylogenetic trees. *Molecular Biology and Evolution* 1987. № 4. P. 406-425.

613. Zuckerkandl E. and Pauling L. Evolutionary divergence and convergence in proteins. Edited in *Evolving Genes and Proteins* V. Bryson and H. J. Vogel, 1965. P. 97-166. Academic Press, New-York.
614. Kreis S., Whistler T. Rapid identification of measles virus strains by the heteroduplex mobility assay // *Virus Research*. 1997. V. 47. P. 197-203.
615. Schrag S. J., Rota P.A., Bellini W. J. Spontaneous Mutation Rate of Measles Virus: Direct Estimation Based on Mutations Conferring Monoclonal Antibody Resistance // *Journal of virology* Jan. 1999. V. 73, Is 1., p. 51–54.
616. Калініченко С. В. Генетичні особливості епідемічно актуальних штамів кору у Харківській області /С. В.Калініченко, Н. В.Зверєва, Х. В. Мелентьєва, І. І. Торяник, Т. І. Антушева, Л. О. Попова // Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського: матеріали науково-практичної конференції (12 лютого 2020 року, Харків). – С. 137.
617. Сміян І.С., Сахарова І.Є. Принципи діагностики та лікування остеопорозу у дітей з цукровим діабетом. *Педіатрія, акушерство та гінекологія* 2009; 1: 16-19.
618. Текученко Е.В. Гормональная регуляция костного метаболизма и минерального обмена у детей с ревматоидным артритом (обзор литературы). *Перинатология и педиатрия* 2006; 3(27): 144-147.
619. Фролова Т.В., Охалкіна О.В. Роль дисплазії сполучної тканини у формуванні остеопенії *Перинатология и педиатрия* 2008; 3(35):105-107.
620. Васильєва Т.Г., Антоненко Ф.Ф Патогенетические аспекты остеопении при ювенильных артритах *Педиатрия* 2007; 86, (6): 123-128.
621. Лук'янова О.М, Табачніков С.І., Пушкарьова Т.М та ін. Актуальні проблеми псих. здоров'я вагітних жінок та матерів у контексті запобігання порушень раннього розвитку дитини. *Перинатология та педиатрия* 2002; 4: 3-6.
622. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г, Чернышов В.П., Выхованець Е.В. Ионизирующие излучения и иммунная система у детей: Монография.К: Изд-во Эксперт; 2003: 18.системы на различные патологические состояния. *Гений ортопедии* 2002; 1: 63.
623. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых *Проблемы эндокринологии* 2007; 53 (2):9-11.
624. Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників. *Мистецтво лікування* 2005; 2: 16-23.
625. Marcelli C. Osteoporosis in children and adolescents. *Presse Med* 2007; 36(7-8): 1078-1083.
626. Лук'янова О.М., Омельченко Л.І., Кіпфер О.В. Актуальні питання остеопорозу у дітей. *Перинатология та педиатрия* 2004; 3: 3-5.

627. Крючко Т.О., Ярошенко Н.В. Стан маркерів ремоделювання кісткової тканини в дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, які проживають у регіонах із підвищеним умістом фтору в питній воді. *Здоров'є ребенка* 2008; 1(10):39-41.
628. Калініченко Ю.А., Амеліна Н.В., Аряєв М.Л., Макаренко О.А. Порушення кальцію у щурів при експериментальному гепатохолециститі та його корекція. *Одеський медичний журнал* 2007; 4(102): С. 23-26.
629. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. *Вестн. Рос. акад. мед. наук* 2003; 7: 15-18.
630. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *New Eng. J. Med* 2003; 348: 538-549.
631. Калашніков А.В., Рибачук О.І., Апуховська Л.І. Вплив різних доз кальцію на мінеральний обмін в організмі. *Вісник ортопедії, травматології та протезування* 2001;4: 257-259.
632. Квашніна Л.В., Апуховська Л.І., Родіонов В.П. та ін. Кальцій, еволюція його препаратів та оптимізація дозування у здорових дітей молодшого шкільного віку для профілактики порушень кальцієвого гомеостазу. *Перинатологія та педіатрія* 2004;4: 31- 35..
633. Simmons J., Zeitler P., Steelman J. Advances in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Adv. Pediatr.* 2007; 54: 85-114. *osteoporosis in children and adolescents. Presse Med* 2007; 36(7-8): 1078-1083.
634. Bischoff-Ferrari H.A, Willett W.C., Wong J.B. et all. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-2264.
635. Rosen C.J., Hochberg M.C., Bonnick S.L. et all. Treatment with oneweekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35mg in women postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20: 141-151.
636. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П., Воробьева А.С. Критерии безопасности применения препаратов кальция для профилактики остеопении у подростков. *Педиатрия* 2006;5: 81-86.
637. Громова О.А., Гупало Е.М. Роль кальция и витамина D в профилактике остеопороза. *Акушерство и гинекология* 2009;1: 61-63.
638. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. М.: Изд-во БИНОМ; 2003: 10-53.
639. Скрипникова И.А. Современные подходы к профилактике остеопороза. *Современная медицина* 2006;11: 12-14.

640. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И., Зайцева Н.В., Вайсман Я.И. Методы донозологической диагностики экологически обусловленных заболеваний. Гигиена и санитария 2001;5: 58-61.
641. Лукьянова Е.М. Современные научные основы профилактической педиатрии: задачи и перспективы. Междунар. мед. журн. 2000;1: 6-12.
642. Сердюк А.М., Тимченко О.І. Генетичні процеси в популяціях України і їх вплив на здоров'я населення. Львів; 2002: 15.
643. Сергета, І. В., Браткова, О. Ю., Мостова, О. П., Панчук, О. Ю., Дударенко, О. Б. Наукові принципи психогігієнічної діагностики стану здоров'я дітей, підлітків та молоді // Довкілля та здоров'я. – 2012. – № 4 (64). – С. 21-25.
644. Сергета, І. В., Панчук, О. Ю., Стоян, Н. В., Дреженкова, І. Л., Макаров, С. Ю. Університетська гігієна у контексті імплементації “Закону про вищу освіту”: фізіолого-гігієнічні основи, реалії та шляхи розвитку // Довкілля та здоров'я. – 2016. – № 4 (80). – С. 46-52.
645. Мороз В. М., Макаров С. Ю., Серебреннікова О. А., Сергета І. В. Навчальний стрес та психофізіологічні критерії оцінки адаптаційних можливостей організму студентів закладів вищої медичної освіти. – Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. – 184 с.
646. Мороз В. М., Серебреннікова О. А., Сергета І. В., Стоян Н. В. Психофізіологічні та психогігієнічні основи ефективного використання здоров'язберігаючих технологій у закладах вищої освіти – Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. – 208 с.
647. Польша Н. С, Сергета І. В. Актуальні проблеми психогігієни дітей і підлітків: шляхи та перспективи їх вирішення (огляд літератури і власних досліджень) // Журнал НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 223-236.
648. Сергета І. В., Бардов В. Г., Дреженкова І. Л., Панчук О. Ю. Гігієнічні нормативи рухової активності студентів закладів вищої медичної освіти та шляхи її оптимізації. – Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. – 184 с.
649. Сергета І. В., Панчук О. Ю., Яворовський О. П. Гігієнічна діагностика професійної придатності студентів закладів медичної освіти (на прикладі стоматологічних спеціальностей). – Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. – 348 с.
650. Тимощук О. В., Польша Н. С., Сергета І. В. Наукові основи комплексної гігієнічної оцінки якості життя та адаптаційних можливостей сучасної учнівської і студентської молоді. – Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. – 272 с.
651. Woolf SH, Chapman DA, Lee JH. COVID-19 as the Leading Cause of Death in the United States. JAMA. 2021;325(2):123-124. doi: 10.1001/jama.2020.24865

652. Блаватнік А. Інсульти, аварії та COVID-19: від чого помирають українці та на якому місці смертність від коронавірусу [Інтернет]. 2020[цитовано 2021 Бер 03]. Доступно: <https://hromadske.ua/posts/insulti-avariyi-ta-covid-19-vid-chogo-pomirayut-ukrayinci-ta-na-yakomu-misci-smertnist-vid-koronavirusu>
653. COVID-19 Coronavirus Pandemic. [Інтернет]. 2021 [cited 2021 Mar 06]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
654. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Disruption and Healing. *Eur Heart J.* 2020;42(41):4079-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa831
655. Adu-Amankwaah J, Mprah R, Adekulne AO, Noah MLN, Adzika GK, Machuki JO, et al. The cardiovascular aspect of COVID-19. *Ann Med.* 2021;53(1):227-236. doi: 10.1080/07853890.2020.1861644
656. Barbosa LC, Gonçalves TL, de Araujo LP, de Oliveira Rosario LV, Ferrer VP. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul Pharmacol.* [Internet]. 2021[cited 2021 Mar 03];106829. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834309/pdf/main.pdf> doi:10.1016/j.vph.2021.106829 2021;106829.
657. Correale M, Tricarico L, Fortunato M, Dattilo G, Iacoviello M, Brunetti ND. Infection, atherothrombosis and thromboembolism beyond the COVID-19 disease: what similar in physiopathology and researches. *Aging Clin Exp Res.* 2021;2(33):273-8. doi: 10.1007/s40520-020-01775-x
658. Шляхто ЕВ, Конради АО, Арутюнов ГП, Арутюнов АГ, Баутин АГ, Бойцов СА, и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):129-48. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
659. Long B, Brady W, Bridwell R, Ramzy M, Montrief T, Singh M, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;41:96-103. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.060
660. Bertini M, Ferrari R, Guardigli G, Malagu M, Vitali F, Zucchetti O, et al. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement. *Europace.* 2020;22(12):1848-1854. doi: 10.1093/europace/euaa258
661. Maeda T, Obata R, Rizk D, Kuno T. Cardiac Injury and Outcomes of Patients with COVID-19 in New York City. *Heart Lung Circ.* [Internet]. 2020[cited 2021 Mar 05];S1443-9506(20)31516-X. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682483/pdf/main.pdf> doi:10.1016/j.hlc.2020.10.025

662. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J [Internet]. 2020[cited 2021 Mar 05];ehaa575. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa575/5898842> doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
663. Тащук ВК, Іванчук ПР, Полянська ОС, Руснак ІТ. Побудова програмного забезпечення для кількісної оцінки електрокардіограми: можливості і дослідження зубця Т. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015; 14(4):10-16.
664. Тащук ВК, Полянська ОС, Іванчук ПР, Тащук ІА, Аль-Салама МВ, Тащук МВ. Побудова програмного забезпечення для вивчення варіабельності серцевого ритму, дисперсії інтервалу QT. Клінічна та експериментальна патологія. 2015; 14(1):160-164. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIV.1.51.2015.36>
665. Тащук ВК, Іванчук ПР, Тащук МВ, Полянська ОС, Амеліна ТМ, Маковійчук ІО та ін. Кількісна оцінка електрокардіограми в порівнянні ефективності кардіопротекції при гострому інфаркті міокарда. Буковинський медичний вісник. 2017;21 (2 Ч 1): 94-9. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.20>
666. Тащук ВК, Іванчук ПР, Амеліна ТМ, Тащук МВ. Кардіопротективні ефекти метаболічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця: аналіз цифрової обробки електрокардіограми за допомогою програмного комплексу «Смарт-ЕКГ». Клінічна та експериментальна патологія. 2018; 17(2): 91-8. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.2.64.2018.18>
667. Тащук ВК, Іванчук ПР, Полянська ОС, Тащук КГ, Савчук ОВ. Особливості застосування метаболічної терапії у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця: аналіз цифрової обробки електрокардіограми за допомогою програмного комплексу «Смарт-ЕКГ». Клінічна та експериментальна патологія. 2018; 17(2):99-106. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.2.64.2018.19>
668. Тащук ВК, Полянська ОС, Іванчук ПР, Амеліна ТМ, Тащук МВ. Кардіопротекція у хворих зі стабільною стенокардією: аналіз цифрової обробки електрокардіограми. Український кардіологічний журнал. 2018;25(5):39-44. doi: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.5.3944>
669. Тащук ВК, Тащук МВ, Іванчук ПР. Дигіталізація електрокардіографії і фотоплетизмографія: клінічне впровадження кількісного аналізу серцевого ритму. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;18 (2):80-5. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.14>

670. Тащук ВК, Полянська ОС, Іванчук ПР, Нестеровська РА, Тащук МВ. Оцінка ефективності кардіоцитопротекції в лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда та стабільну стенокардію шляхом цифрової обробки ЕКГ (дигіталізації) з подальшою її експертною оцінкою. Буковинський медичний вісник. 2020;24(1):142-151. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.19>
671. Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Maciejewski P et al. Efficacy and safety of oral l-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiol Pol.* 2005;62(5):421-7.
672. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA.* 2006;295(1):58-64. doi: 10.1001/jama.295.1.58
673. Nicholls SJ, Wang Z, Koeth R, Levison B et al. Metabolic Profiling of Arginine and Nitric Oxide Pathways Predicts Hemodynamic Abnormalities and Mortality in Patients With Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *Circ.* 2007;116(20):2315-2324. doi:10.1161/circulationaha.107.693986
674. McNeal CJ, Meininger CJ, Wilborn CD et al. Safety of dietary supplementation with arginine in adult humans. *Amino Acids.* 2018;50(9):1215-1229. doi: 10.1007/s00726-018-2594-7
675. Вакалюк ІП. Результати дослідження ефективності і переносимості препарату Тиворель® в комплексному лікуванні пацієнтів с острым коронарним синдромом без підйема сегмента ST і нестабільної стенокардією. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2016;4:50-2.
676. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(6):544-51. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007
677. Тащук ВК, Полянська ОС, Маліневська-Білійчук ОВ та ін. Дигіталізація в кардіології в епоху COVID-19: об'єктивізація кардіоцитопротекції. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19(3):117-127. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.3.73.2020.17>
678. GlobeNewswire. FDA Oks Bellerophon`s INOpulse to Treat COVID-19. [Internet]. Food and Drug Administration; 2020[cited 2021 Mar 03]. Available from: https://www.mpo-mag.com/content-microsite/mpo_covid-19/2020-03-20/fda-oks-bellerophons-inopulse-to-treat-covid-19
679. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. [Internet]. European Society of Cardiology; 2020 [updated 2020 Jun; cited 2021 Mar 03]. Available from: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Education-General/Topic%20pages/Covid-19/ESC%20Guidance%20Document/ESC-Guidance-COVID-19-Pandemic.pdf

680. McRae MP. Therapeutic Benefits of l-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses . J Chiropr Med. 2016;15(3):184–9. doi: 10.1016/j.jcm.2016.06.002
681. Najafi M, Garjani A, Maleki N, Oskoue TE. Antiarrhythmic and arrhythmogenic effects of L-carnitine in ischemia and reperfusion. Bull Exp Biol Med. 2008;146(2):210-3. doi: 10.1007/s10517-008-0249-5
682. Fermentation factors influencing the production of bacteriocins by lactic acid bacteria: a review / Abbasiliasi S. et al. .RSC Adv. 2017. Vol. 7, № 47. P. 29395–29420. doi: 10.1039 / C6RA24579J
683. Antimicrobial potential of bacteriocins: in therapy, agriculture and food preservation / Ahmad V. et al. Int J Antimicrob Agents. 2017. Vol. 49, № 1. P. 1–11. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.016
684. Спосіб одержання метаболітів пробіотичних штамів бактерій : пат. 123122 Україна. u 2017 08821 / О. Ю. Ісаєнко, О. В. Книш, Є. М. Бабич, В. П. Полянська, С. В. Зачепило, В. Л. Ващенко, О. І. Коваленко, О. К. Балак. ; заявл. 04.09.17 ; опубл. 12.02.18, Бюл. № 3. 4 с.
685. Спосіб одержання комбінації метаболітів пробіотичних штамів грибів і бактерій: пат. 126603 Україна. u 2018 01032 / О. Ю. Ісаєнко, О. В. Книш, Є. М. Бабич, Ф. В. Ківва, Т. В. Горбач, О. К. Балак. ; заявл. 02.05.18 ; опубл. 25.06.18, Бюл. № 9. 4 с.
686. Protein measurement with the folin phenol reagent / Lowry O. H. et al. J Biol Chem. 1951. Vol. 193, № 1. P. 265–275.
687. Мешкова Н. П., Северин С. Е. Практикум по биохимии. М.: МГУ, 1979. 428 с.
688. Дроздов Н. С., Матеранская Н. П. Практикум по биологической химии. М.: Высшая школа, 1970. 256 с.
689. Склад фільтратів дезінтегратів та метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii*. / Ісаєнко О. Ю., Бабич Є. М., Мартинов А. В., Горбач Т. В., Антушева Т. І. Вісник проблем біології і медицини. 2020. Вип. 3, № 157. С. 204–207. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-204-207.
690. Гель-хроматографічне фракціонування метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii* та їх протимікробна активність / Ісаєнко О. Ю., Бабич Є. М., Горбач Т. В., Семенченко О. Ю., Коцар О. В. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. Т. 5, № 4 (26). С. 240–247. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.240>
691. Артюхова С. И., Толстогузова Т. Т. Изучение биотехнологических свойств биопродукта «Целебный» для функционального питания. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17346>

692. Борцюх В. В., Шугай М. О. Антимікробні метаболіти молочнокислих бактерій: механізм дії та практичне використання. *Продовольчі ресурси*. 2017. № 9. С. 136–147. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pr_2017_9_18
693. Методичні підходи до виділення тейхоевих кислот із нативних клітин пробіотичних штамів молочнокислих бактерій / Лівінська О. П. та інш. *Мікробіологічний журнал*. 2012. Т. 74, № 2. С. 35–41. http://nbuv.gov.ua/UJRN/MicroBiol_2012_74_2_8
694. Черниш Є. Ю., Яхненко О. М. Систематика мікроорганізмів в екології : навчальний посібник. Суми : Сумський державний університет. 2019. 63 с.
695. In Silico analysis highlights the diversity and novelty of circular bacteriocins in sequenced microbial genomes / Xin B. et al. *mSystems*. 2020. Vol. 5, № 3. P. e00047-20. doi: 10.1128/mSystems.00047-20.
696. Circular and leaderless bacteriocins: biosynthesis, mode of action, applications, and prospects/ Perez R. H. et al. *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 2085. doi: 10.3389 / fmicb.2018.02085.
697. Микроорганизм, имеющий повышенную продуктивность в отношении молочной кислоты, и способ получения молочной кислоты с использованием данного микроорганизма: пат. 0002636467. Росія. u № 218.016.1A41 / Янг Эн Бин ; заявл. 23.11.2017; опубл. 20.01.2018. <https://edrid.ru/rid/218.016.1a41.html>
698. Андреева И. В., Стецюк О. У. Место пробиотиков в практических рекомендациях по гастроэнтерологии: реальность и ближайшие перспективы. *Consilium Medicum*. 2018. Т. 20, № 8. С. 67–72. doi: 10.26442/2075-1753_2018.8.67-72
699. Influence of culture conditions and medium compositions on the production of bacteriocin-like inhibitory substances by *Lactococcus lactis* Gh1 / Jawan R. et al. *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, № 10. P. 1454. doi: 10.3390/microorganisms8101454.
700. Disruption and protein release by ultrasonication of yeast cells / Dan Liu et al. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 2013. Vol. 18. P. 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2013.02.006>
701. Cell disruption of *S. cerevisiae* by scalable high-intensity ultrasound / Bystryak S. *Biochemical Engineering Journal*. 2015. Vol. 99. P. 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2015.03.014>
702. Releasing polysaccharide and protein from yeast cells by ultrasound: selectivity and effects of processing parameters / Zhang L. et al. *Chemistry, Medicine, Ultrasonics sonochemistry*. 2014. Vol. 21, № 2. P. 576–581 <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2013.10.016>

703. Fermentation of *Saccharomyces cerevisiae* in a one liter flask coupled with an external circulation ultrasonic irradiation slot: Influence of ultrasonic mode and frequency on the bacterial growth and metabolism yield / Zhang L. et al. *Ultrason Sonochem.* 2019. Vol. 54. P. 39–47. doi: 10.1016/j.ultsonch.2019.02.017.
704. Disruption of yeast cells with ultrasound / J. Bałdyga et al. 14th European Conference on Mixing Warszawa, 10–13 September. 2012. http://mixing14.eu/p/mixing14eu_04.pdf
705. Пасиешвили Л.М., Моргулис М.В. Состояние кальциевого метаболизма при хроническом рецидивирующем панкреатите. *Крымский терапевтический журнал* 2005; 2: 76-80.
706. Romeros J., Argente J., Lopez M.B et all. Bone mineral density in children and adolescents *Calcif. Tissue Int.* 2003; 84(2): 31-35.
707. Котова С.М., Карлова Н.А., Максимцева И.М. и др. Снижение темпов созревания скелета — неспецифическая реакция костной системы на различные патологические состояния. *Гений ортопедии* 2002; 1: 63.
708. Бариляк І.Р., Дуган О.М. Еколого-генетичні дослідження в Україні. *Цитологія і генетика* 2002; 5: 3-10.
709. Майданник В.Г. Перспективи розвитку клінічної педіатрії в ХХІ столітті. *Педіатрія, акушерство та гінекологія* 2002; 1: 8-12.
710. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Чернышов В.П., Выхованець Е.В. Ионизирующие излучения и иммунная система у детей: Монография. К: Изд-во Эксперт; 2003: 18.
711. Clark E.M., Ness A.R., Tobias J.H. Adipose tissue stimulates bone growth in prepubertal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006; 91(7): 2534-2541.
712. Капустина Т.Ю., Капранов Н.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия* 2008; 87, (5): 39-41.
713. Вертегел А.А., Овчаренко Л.С., Нефедова Т.А. Состояние минеральной плотности костной ткани у детей в зависимости от индекса массы тела. *Педиатрия, акушерство та гінекологія* 2009; 5: 40.
714. Krieg M.-A., Barkmann R., Gonnelli S. et all. Quantitative Ultrasound in the Management of Osteoporosis: The 2007 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health* 2008; 1(11):163-187.
715. Поворознюк В.В., Климовицький Ф.В., Балацька Н.І., Поворознюк Вас.В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини, антропометричні показники та біологічний вік у хлопчиків північного району Донецької області. *Травма* 2010; 11 (1):5-12.
716. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Клиническая оценка денситометрических показателей костной массы у детей. М; 2006: 241-272.

717. Лукьянова Е.М., Омельченко Л.И. Вторичный остеопороз у детей. Доктор 2004; 1: 10-13.
718. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В., Бычкова Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков. Вестник ВОГиС 2006; 10(1):97-105.
719. Dirksen U., Moghadam K.A., Mambetova C. et al. Glutathione S Transferase Theta 1 Gene (GSTT1) null genotype is associated with an increased risk for acquired aplastic anemia in children. Pediatric Research 2004; 55: 466-471.
720. Habalova V., Salagovic J., Kalina I., Stubna J. A pilot study testing the genetic polymorphism of N-acetyltransferase 2 as a risk factor in lung cancer. Neoplasma 2005; 52: 364-368.
721. Bagger Y.Z., Jorgensen H.L., Heegaard A.M. et al. No major effect of estrogen receptor gene polymorphisms on bone mineral density or bone loss in postmenopausal Danish women. Bone 2000; 26(2): 111-116.
722. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. New Eng. J. Med 2003; 348: 538-549.
723. Shaw Gary M., Verne N., Lovannisci D.M. et al. Maternal Occupational Chemical Exposures and Biotransformation Genotypes as Risk Factors for Selected Congenital Anomalies. Am. J. Epidemiol 2003; 157(6): 475-484.
724. Vieira A.R. Unraveling Human Cleft Lip and Palate Research. Review critical reviews in oral biology & medicine. J. Dent. Res. 2008: 119-125.
725. Molfino N.A. Genetics of COPD. Chest 2004; 125: 1929-1940.
726. De Roos A.J., Rothman N., Inskip P.D. et al. Genetic polymorphisms in GSTM1, -P1, -T1, and CYP2E1 and the risk of adult brain tumors. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2003.; 12(1): 14-22.
727. Нагорная Н.В. Антиоксидантный статус у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, и возможности их коррекции. Здоровье ребёнка 2010; 1(22): 66-70.
728. Барська Л.Я. Особливості ранньої діагностики та корекції остеопенічних порушень у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Здоровье ребенка 2008;3(12): 11-15.
729. Квашніна Л.В., Апуховська Л.І., Родіонов В.П. та ін. Кальцій, еволюція його препаратів та оптимізація дозування у здорових дітей молодшого шкільного віку для профілактики порушень кальцієвого гомеостазу. Перинатологія та педіатрія 2004;4: 31- 35.
730. Simmons J., Zeitler P., Steelman J. Advances in the diagnosis and treatment of osteoporosis. Adv. Pediatr. 2007; 54: 85-114.

731. Сміян І.С., Щербатюк Н.Ю. Застосування препаратів Відеїн-3 та кальциміну для лікування та профілактики остеопенічного синдрому у дітей з затримкою росту різного генезу. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2009;1: 42-44.

732. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Бисфосфонаты в терапии остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2008; 54 (3): 51-54.